



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

“Estudio de las Variables Cardiorrespiratorias Durante
el Sueño en Pacientes con Fibrosis Quística y su
Relación con las Variables Funcionales, Clínicas e
Inflamatorias”

D. José Antonio Ros Lucas
2015

TESIS DOCTORAL:

“ESTUDIO DE LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS DURANTE EL SUEÑO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES FUNCIONALES, CLÍNICAS E INFLAMATORIAS”



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA DE MURCIA

Director de Tesis:

Dr. D. Manuel Sánchez-Solís de Querol

Co-Director:

Dr. D. Francisco José Ruiz López

Doctorando:

D. José Antonio Ros Lucas

ÍNDICE:

Agradecimientos

ACRÓNIMOS

PRIMERA PARTE:

I.- INTRODUCCIÓN:

1.- Fibrosis Quística: Enfermedad Genética con Afectación Pulmonar.

II.- FIBROSIS QUÍSTICA Y SUEÑO:

- 1.- Sueño y Respiración.
- 2.- Sueño y Fibrosis Quística
- 3.- Sueño e Inflamación
- 4.- Sueño y Estrés oxidativo

III.- VENTILACIÓN Y FIBROSIS QUÍSTICA:

- 1.- Obstrucción bronquial, resistencias de la vía aérea e Hiperinsuflación.
- 2.- Ventilación y Fuerza Muscular.
- 3.- Sniff nasal Inspiratory Pressure: Medida de Hiperinsuflación.
- 4.- Ventilación y Resistencia Muscular: Índice Tensión-Tiempo.
- 5.- Ventilación y Patrón Respiratorio.
- 6.- Ventilación y Sueño.
- 7.- Ventilación y Estado Nutricional.
- 8.- Ventilación e Inflamación.
- 9.- Ventilación y Estrés Oxidativo.
- 10.- Ventilación y CFTR.

IV.- INFLAMACIÓN Y FIBROSIS QUÍSTICA:

- 1.- Fibrosis Quística e Inflamación: Relación Inflamación-Infección.
- 2.- Fibrosis Quística y Estrés Oxidativo.
- 3.- Condensado de Aire Exhalado y Fibrosis Quística.

SEGUNDA PARTE:

V.- HIPOTESIS DEL ESTUDIO.

VI.- MATERIAL Y MÉTODO.

- 1.- Población de estudio.
- 2.- Proyecto de Investigación.
- 3.- Condensado de aire exhalado
 - a.- Medición del pH
 - b.- Medición de estrés Oxidativo.
- 4.- Datos de laboratorio.
- 5.- Polisomnografía Domiciliaria.
- 6.- Estudio de Función Pulmonar
 - 1.- Medición del patrón respiratorio
 - 2.- Medición de la fuerza muscular
 - 3.- Medición del Sniff
 - 4.- Espirometría Forzada
- 7.- Estadística

VII.- RESULTADOS.

VIII.- DISCUSIÓN.

IX.- CONCLUSIONES.

X.- BIBLIOGRAFÍA.

XI.- ANEXOS.

Acrónimos utilizados:

AAT: Alfa1-Antitripsina

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ALS: Superficie Líquida de las vías aéreas.

ASSM: American Society Sleep Medicine

BAL: Lavado Bronquioalveolar

CAE: Condensado Aire Exhalado

CAT: Catalasa

CFR: Capacidad Funcional Residual.

CO: Monóxido de Carbono

Co-Q10: Coenzima-Q10

COX: Ciclooxygenasa

CPAP: Continuos Positive Airways Pressure)

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regular

DUOX: dual oxidasa

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

EETs: ácidos epoxieicosatrienoicos

EMG: Electromiograma

EN: Elastasa neutrofilica

EOG: Electrooculograma

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEV1: Volumen espirado en el primer segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

FQ: Fibrosis Quística

FR: Frecuencia respiratoria

FRC: Capacidad Funcional residual

GPx: Glutation peroxidasa

GSH: Glutation

GSSG: Disulfuro de glutation

HI: Hipoxemia Intermitente

HIF-1: Factor inducible por la hipoxia 1.

HC: Hipoxemia continua

HO-1: Hemoxigenasa-1

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno

HPI: Hiperinsuflación

HTP: Hipertensión Pulmonar

IAH: Índice de Apnea-Hipopnea

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal.
IsoPs: Isoprostanos
ITT: Índice Tensión-Tiempo
LF: Lactoferrina
LPO: Lactoperoxidasa
LPS: Lipopolisacáridos.
LTs: Leucotrienos
LXs: Lipoximas
MCP: Proteína quimioatrayente de monocitos
MDA: Malondialdehido
ME: Matriz extracelular
MIP: Proteína inflamatoria de macrófago.
MMP: Metaloproteína
MLG: Masa Libre de Grasa
MPO: Mieloperoxidasa
NF: Factor Nuclear
NO: Oxido Nítrico
NOX: NADPH oxida
NREM: Sueño no REM
O₂: Oxígeno
O⁻: Ión superóxido.
ODI: Índice de desaturación de oxígeno
-OH: Anión hidroxilo
PO₁: presión de oclusión respiratoria a los 100 miliseg. del inicio de la inspiración
PAPm: Presión de la Arteria Pulmonar Media
PDFG: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PEM: Presión Espiratoria Máxima
PGs: Prostaglandinas
PIM: Presión Inspiratoria Máxima
Pimean: Presión inspiratoria media
pCO₂: Presión parcial arterial de CO₂
Pdi: Presión transdiafragmática
PLA₂: Fosfolipasa A₂
Pmus: Presión de los músculos respiratorios
pO₂: Presión parcial arterial de O₂
ppm: Partes por millón
ppt: Partes por trillón
Prs: Presión del retroceso elástico
PSG: Polisomnografía

PTT: Pulso transitorio de tiempo
RDI: Respiratory Disturbance Index.
REM: Rapid Eyes Moviments
ROS: Especies Reactivas del Oxígeno
Rpm: Respiraciones por minuto
RV: Volumen Residual
satO2: Saturación de la Oxihemoglobina
SAHS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño
SniffPemax: Presión esofágica tras la inhalación forzada.
SNIP: Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SOD: superoxido dismutasa
TLC: Capacidad Pulmonar Total
TLR: Toll-Like receptor
TNF: Factor de necrosis tumoral
TXs: Tromboxanos
VA: Vía Aérea
VAS: Vía Aérea Superior
VEGF: Factor de crecimiento endotelial.
VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva
Vt: Volumén tidal
Vt/Ti: volumen tidal/Tiempo inspiratorio
VOCs: Compuestos orgánicos volátiles
V/P: Ventilación-Perfusión

PRIMERA PARTE:

I.- INTRODUCCIÓN:

Fibrosis Quística: Enfermedad genética, con afectación pulmonar crónica:

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, constituye la enfermedad genética letal más común en la raza caucásica[1]. Es debida a un defecto genético localizado en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica una proteína denominada Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) [2]. Esta proteína se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario. En el aparato respiratorio se expresa también en las células serosas de las glándulas submucosas.

La CFTR actúa como un canal de cloro (Cl^-) pero afecta también al transporte de otros iones y al del agua, de manera que este transporte anómalo produce deshidratación de la capa de líquido de la superficie de la vía aérea y una alteración del aclaramiento mucociliar. Las secreciones se hacen espesas y obstruyen las vías aéreas. Se produce por tanto una alteración en la eliminación de las bacterias, lo que facilita que se establezca la infección bacteriana, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, que va a conducir a una inflamación crónica de la vía aérea [3]. Será posteriormente la respuesta inflamatoria exagerada a la infección, la que produzca las alteraciones patológicas encontradas en los pacientes con FQ[4].

A nivel respiratorio la afectación gradual determina la aparición de bronquiectasias, destrucción del tejido pulmonar, hiperinsuflación[5] y

finalmente, la aparición de insuficiencia respiratoria, cor pulmonale y muerte.

La afectación respiratoria en los pacientes con FQ, constituye la principal causa de morbi-mortalidad. La existencia de exacerbaciones frecuentes con empeoramiento importante de la función pulmonar son considerados factores de mal pronóstico, que hacen incluir a estos pacientes en una lista de trasplante. Durante una situación estable, los estudios de función pulmonar constituyen hoy día, el patrón de decisión anticipada del inicio de una posible exacerbación, conllevando ingreso así como tratamiento antibiótico endovenoso si fuese preciso. [6]

II.- Sueño y Fibrosis Quística:

1.- Sueño y Respiración:

El sueño se considera un periodo vulnerable para la respiración, muchos son los factores que favorecen la caída de la ventilación, y como consecuencia el empeoramiento del intercambio gaseoso.

Durante el sueño se produce un aumento de las resistencias faríngeas, una reducción del tono de los músculos respiratorios, salvo el diafragma, principalmente en fase REM (rapid-eyes-movement) lo que conlleva un aumento de la presión parcial arterial de CO₂ (pCO₂) y una disminución de la presión parcial arterial de O₂ (pO₂), sin la esperada respuesta de hiperventilación, como consecuencia de la disminución de la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia. Además se asocia con cambios en la mecánica respiratoria, se incrementa las alteraciones de la ventilación-perfusión (Q-P) debidas a la posición [7, 8], aumento de la resistencia de la vía aérea y disminución de la capacidad funcional residual (CFR). [9]

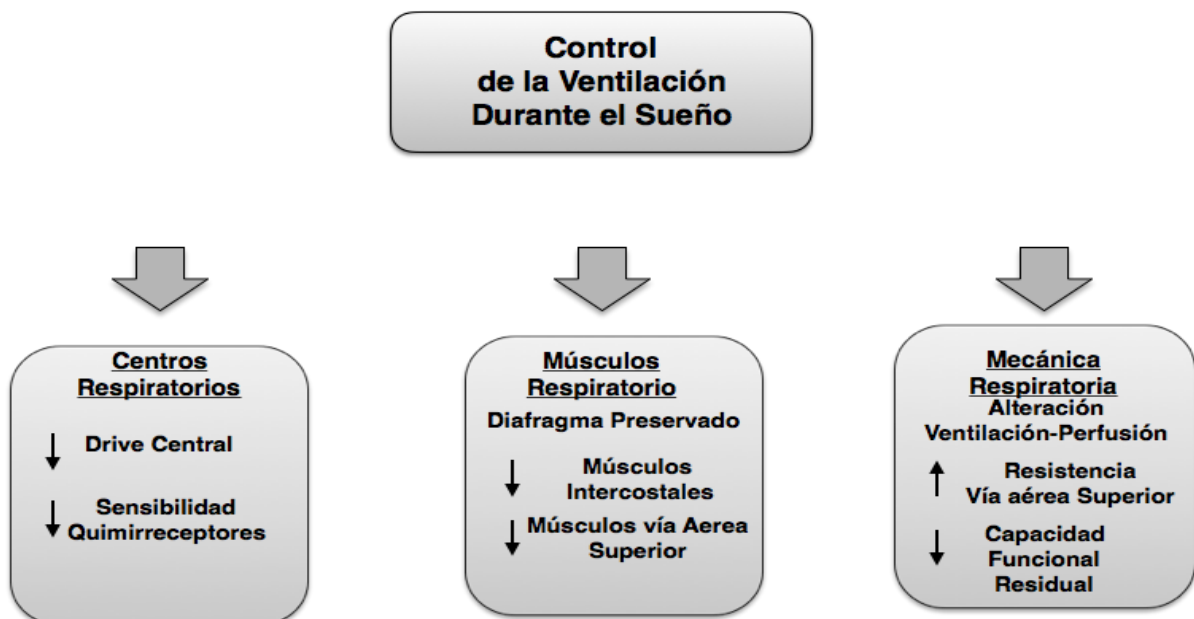


Fig. 1.- Control de la ventilación durante el sueño.

En los sujetos sanos el volumen corriente puede caer en hasta un 10% [7], sin conllevar consecuencias importantes, salvo un aumento de 4 a 5 mm de Hg de PCO₂, y una disminución de unos 2- 5 mm de Hg de pO₂, sin repercusiones en la saturación.

2.- Sueño y Fibrosis Quística

Aunque en condiciones estables no se han encontrado diferencias significativas entre la arquitectura del sueño y los microdespertares (arousals) entre población normal y los pacientes con FQ, si se han encontrado una mayor frecuencia cardiaca media y una SatO₂ menor durante el sueño, presentando saturaciones de O₂ inferiores al 90% (satO₂ < 90%) en mayor porcentaje que la población normal [10] .

Es importante conocer las características del sueño de estos pacientes ya que se ha visto que tanto la mala calidad del sueño como la hipoxemia nocturna se han relacionado con afectación de las funciones cognitivas diurnas en estos pacientes [11], así como con alteraciones cardiovasculares o metabólicas ,como del control de la glucemia[12] [13], y alteraciones del sistema inmunológico: en la producción de citoquinas, la expresión de moléculas de adhesión y el balance entre la respuesta inmune celular y humoral[14, 15].

A.- Alteración del Intercambio Gaseoso: Desaturaciones nocturnas e hipoventilación.

Los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) son susceptibles a la aparición de desaturaciones nocturnas durante el sueño [12]. Una saturación diurna normal incluso durante el ejercicio no descarta la existencia de desaturación durante el sueño[16]. La existencia de desaturaciones durante el sueño podría ser un factor pronóstico de la enfermedad al asociarse con mayor frecuencia a hipertensión pulmonar (HTP) [17, 18].

La hipoxemia nocturna precede a la aparición de la hipoxemia diurna y es generalmente asintomática[19]. No hay consenso claro para establecer cuando existe una hipoxemia nocturna significativa para indicar oxigenoterapia nocturna. En general se considera relevante si existe una $\text{satO}_2 < 90\%$ durante más del 10% del tiempo total de sueño, o existe una saturación mínima inferior al 85% [19]. La existencia de hipoxemia nocturna se ha relacionado con efectos sobre la vasculatura pulmonar, con la aparición de vasoconstricción hipóxica, hipertensión pulmonar (HTP) y finalmente fallo del ventrículo derecho y “cor pulmonale”. La hipoxemia crónica también se relaciona con alteraciones del metabolismo (la exposición a hipoxemia intermitente aumenta la resistencia a la insulina[13]) y con alteraciones de las funciones neurocognitivas.

En niños con FQ es raro encontrar hipoxemia significativa, aunque si presentan saturaciones inferiores de forma significativa frente a controles sanos (96,1% frente 97,3%)[20], observándose desaturaciones relevantes sólo durante las exacerbaciones[18]. En adultos con FQ encontramos hipoxemia significativa en hasta el 18% de pacientes con $\text{FEV}_1 < 60\%$ [21]. Esta hipoxemia ocurre en primer lugar en fase REM y se puede asociar con HTP, aunque no se ha encontrado asociación entre la severidad de la

hipoxemia nocturna y la HTP[22]. En adultos sin desaturaciones en situación estable, es frecuente que lo hagan durante las exacerbaciones, pero de forma transitoria, ya que suelen mejorar a los 10 días del tratamiento antibiótico [23].

Los pacientes con FQ presentan un patrón ventilatorio obstructivo, de manera que las alteraciones nocturnas serán similares a las observadas en pacientes con otras enfermedades obstructivas como el asma o la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)[24] en que destacan alteraciones de la V/P y fenómenos de hipoventilación.

Las alteraciones de la V/P pueden contribuir en los disturbios nocturnos observados en la FQ[25], [26], motivado por la obstrucción, y pero porque durante el sueño el cambio de posición a decúbito supino puede producir disminución de la saturación, como consecuencia del aumento del flujo hacia lóbulos superiores, donde suele haber mayor afectación. [10]

Pero es la hipoventilación el principal factor responsable de las alteraciones del intercambio gaseoso durante el sueño. La hipoventilación es más pronunciada durante la fase REM[27] [19] [28] [29], fase en la que se produce mayor bajada de la ventilación minuto[30] [16] con la caída del volumen corriente. Esta caída se ha descrito en diferentes estudios, en unos de hasta el 17%. [31] , y en otros, lo que se ha demostrado es una caída del 26% del volumen corriente con respecto a la vigilia en fase REM a diferencia de la fase NREM (no rapid-eyes-moviment) del 22% sin cambios significativos en la frecuencia respiratoria[32]. En otros estudios

también han mostrado una disminución de la frecuencia respiratoria de la fase NREM a REM [33].

La hipoventilación es consecuencia de la disminución del tono de la musculatura de la caja torácica. Durante la transición de la fase NREM a REM se ha detectado una disminución del tono de la musculatura intercostal y diafragmática, con la caída del FRC [25] Además de presentar esta bajada de la ventilación en la fase REM, también se objetiva un mayor aumento de la resistencia de la VAS y la presencia de apneas centrales.

Además de las alteraciones nocturnas, que facilitan la aparición de hipoventilación nocturna, existen en los pacientes con FQ otros factores que favorecen la hipoventilación. Entre estos factores destaca la disminución de elasticidad de la caja torácica, la debilidad de la musculatura respiratoria y la depresión del centro respiratorio central como consecuencia del uso de opiodes como analgésicos [34].

La pérdida de elasticidad de la caja torácica se relaciona con la osteoporosis, consecuencia de la falta de vitaminas liposolubles entre las que se incluye la vitamina D y K, la toma de esteroides y la falta de actividad física [35]. La osteoporosis se relaciona con fracturas vertebrales que inducen la aparición de cifosis [36] lo que disminuye la “*compliance*” de la caja torácica. [34].

Existe controversia en cuanto a la debilidad de la musculatura respiratoria en pacientes con FQ, ya que hay estudios en los que no se

han encontrado diferencias con la población sana [37]. Se postulaba que la debilidad era consecuencia de malnutrición (debida a la inflamación crónica y de la insuficiencia pancreática) junto con la hipersinsuflación, secundaria a la obstrucción de la vía aérea, más en pacientes con obstrucción moderada o grave [34]. Los músculos respiratorios se encontrarían sometidos de forma repetida a periodos de incremento de trabajo en relación con la hiperinsuflación y a las alteraciones de la relación tiempo-tensión durante los periodos de hipoxia[37], así como la malnutrición por la mala-absorción y el bajo peso favorecerían la atrofia de la musculatura respiratoria[37]

La debilidad medida por el presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) se encuentran disminuida en algunos estudio más por la hiperinsuflación que por el estatus nutricional[38], en otros estudios en cambio, no encuentran diferencias en los niveles de PEM y PIM entre pacientes con FQ y controles[39] incluso a pesar de presentar desaturaciones nocturnas [37]

La función del diafragma también ha sido analizada, con medición de la presión transdiafragmática y estimulación del frénico, encontrando debilidad en los pacientes con FQ con obstrucción moderada o grave, sin que aparezca atrofia, incluso presentan mayor masa diafragmática que los controles medida en pruebas de imagen[40]. Esto podría estar en relación al aumento del trabajo durante la respiración a consecuencia de la hiperinsuflación, y justificaría que en algunos estudios se observe un aumento de la PIM en pacientes con FQ estable [41]

Predecir la existencia de desaturaciones nocturnas no es fácil, existe una correlación modesta con la función pulmonar o la afectación radiológica [19]. En general se pueden presentar cuando el FEV1 es inferior al 64% (Sensibilidad :93% Especificidad: 73%) o la saturación basal es inferior al 93-94%, [19] [17] [42] (satO2<90% >5%) [43], excluyéndose con saturaciones del 98% [43]. Otro predictor de desaturación nocturna es la presencia de una pCO2 matutina alta[17]. En un estudio[17], la PEM se relaciona con el índice de disturbios del sueño (RDI) en fase REM sin correlacionarse el RDI con la espirometría ni con los gases arteriales , lo que podría indicar que la fuerza muscular podría ser un buen predictor de fragmentación del sueño. Se ha visto también correlaciones entre capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (RV) con la satO2 durante el sueño, y la relación RV/TLC con los niveles de pCO2 matutina.

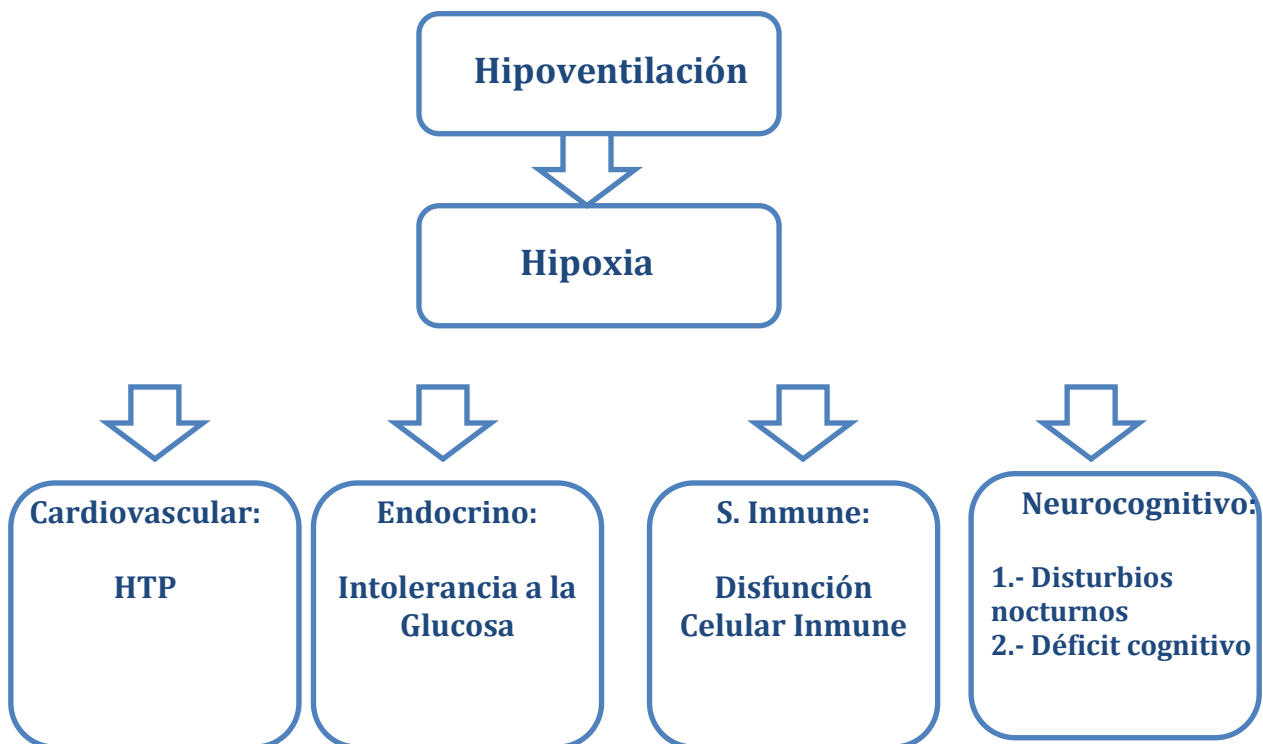


Fig 2: Efectos de la hipoventilación [34]

Muchas son las consecuencias de la hipoventilación, destacando la aparición de hipercapnia que contribuirá también en la hipoxemia diurna y a la aparición de HTP [34]. Otros factores que se van a ver afectados a consecuencia de la hipoxemia debida a la hipoventilación (figura2) son :

- 1.- aumento de la intolerancia a la glucemia por aumento de la resistencia a la insulina, en presencia de hipoxemia intermitente [13, 44, 45] . En un estudio[46] realizado en niños con FQ se ha correlacionado la presencia de saturaciones nocturnas bajas con un peor control de la glucemia.
- 2.- aumento de la inflamación,
- 3.- disfunción del sistema inmune[14] [47]y
- 4.- alteraciones neurocognitivas.

El uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mejora la hipoventilación nocturna, la disnea de esfuerzo, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio.[48]. La VMNI disminuye el trabajo respiratorio y mejora la ventilación nocturna[49, 50]. La oxigenoterapia nocturna ha demostrado mejorar la hipoxemia nocturna [51] sin presentar mejoría en la arquitectura del sueño ni en su calidad[12].

B.- Estructura y Calidad del Sueño

En condiciones estables no se han encontrado diferencias significativas entre la arquitectura del sueño y los arousals entre población normal y los pacientes con FQ [10].

Hay estudios que han mostrado una disminución del tiempo de sueño en pacientes con FQ con respecto a controles[17] sin encontrarse

diferencias en otros estudios [37], si mostrando peor eficiencia del sueño con respecto a controles, y cuando se comparan entre sí pacientes con FQ, con o sin HTP[52]. Otros estudios encuentran mayor latencia de sueño, menos tiempo de REM y latencia de REM [53]. Mucha de esta disparidad puede deberse a la realización de estudios polisomnográficos de una sola noche, que se realizan en un laboratorio de sueño considerado el patrón oro diagnóstico “Gold Standard”, pero además del efecto de primera noche, podría no reflejar del todo la calidad del sueño en casa, ni tiene así en cuenta periodos de tiempo prolongado [54], por lo que en otros estudios se ha utilizado la actimetría para medir la calidad del sueño [54].

Los pacientes con FQ en situación estable, refieren presentar mala calidad de sueño subjetiva [54] [55], incluso en los estudios que no mostraron mayor prevalencia de disturbios o desaturaciones durante el sueño, principalmente en aquellos pacientes con enfermedad avanzada [42] , lo que repercute en su calidad de vida [55].

La causa de esta mala calidad del sueño no esta clara del todo, se cree que podría estar en relación a la presencia de fragmentación del sueño[54]. El acúmulo de secreciones que provocan tos nocturna, la toma de fármacos, como los beta-agonistas en la noche que podría producir excitabilidad [12], las visitas nocturnas al cuarto de baño, o el aumento del trabajo respiratorio nocturno, contribuirían a la fragmentación del sueño [56] [57] [30] [33]. Otras alteraciones frecuentes observadas son: insomnio, despertares frecuentes, ronquido, hipersomnia, cefalea, dolor, ansiedad y reflujo .

La presencia de desaturaciones también puede influir en la calidad del sueño. Se ha visto que aquellos que presentaban mejor calidad de sueño subjetiva, presentaban mejor media de satO2 durante la noche, lo que relacionaría la presencia de desaturaciones nocturna con la eficiencia del sueño [12], aunque no se ha visto que el aporte de oxígeno suplementario nocturno la mejore [12].

Tabla 1: Factores que influyen en la calidad del sueño[58]

Factores que influyen en la calidad del sueño:
1.- Tos nocturna
2.- Toma de B2 adrenérgicos nocturnos, teofilina o corticoides
3.- Trabajo respiratorio
4.- Uso del baño por la noche
5.- Mala higiene del sueño
5.- Problemas psiquiátricos (ansiedad y depresión)
6.- Síndrome de piernas inquietas

Se ha postulado el uso de la melatonina como tratamiento para la mejora de la calidad del sueño en pacientes con FQ [59]. La melatonina es una neurohormona producida en la glándula pineal cuando disminuye la luz ambiental, teniendo un importante papel en el mantenimiento del ciclo sueño-vigilia. En pacientes con FQ la administración exógena de melatonina ha demostrado mejorar la calidad del sueño, mejorando la latencia y la eficiencia del sueño[59]. Presenta también un efecto

antimicrobiano y antioxidante mejorando los niveles de nitritos medidos en condensado de aire exhalado[59]. La administración de melatonina en cambio podría empeorar la hipoxemia nocturna en aquellos pacientes que la presenten, ya que aumenta el tiempo de fase REM[60].

D.- Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) y otras Disomnias

La presencia de obstrucción nasal y el aumento de las resistencias de la VAS son factores predictores de SAHS. Los pacientes con FQ presentan alta incidencia de patología nasosinusal crónica incluyendo poliposis [61].

La prevalencia de SAHS se ha visto que es alta entre niños con FQ, pero no en adultos [62] ya que los niños con FQ presentan mayor porcentaje de hipertrofia amigdalар y rinosinusitis crónica . No mostrando factores de riesgo distintos a los niños sanos con SAHS.

Se han descrito cuadros de movimientos periódicos de piernas asociados a síndrome de piernas inquietas durante el sueño en pacientes con fibrosis quística, en relación a fármacos o déficit de vitaminas[63].

3.- Sueño e Inflamación:

Es conocida la relación del sueño y la inflamación [64]. Un mejor descanso se relaciona con una disminución de la secreción de citoquinas como la Interleuquina-6 (IL-6)[65]. También se ha visto aumento de las citoquinas en aquellos individuos que presentan hipersomnia, independiente del grado de obesidad y de la existencia o no de Síndrome

de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) previo[66]. LA privación de sueño se asocia a un aumento de la proteína C reactiva (PCR) [67], Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la IL-6 [68]. En pacientes con SAHS que presenta aumento de la inflamación a consecuencia de los periodos de hipoxemia intermitente, el uso de la CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) que elimina los episodios de hipoxemia, ha demostrado disminuir los niveles de IL-6[69].

La presencia de hipoxemia intermitente desencadena la aparición de estrés oxidativo, e inflamación[14], que son responsables también del daño endotelial y contribuyen al desarrollo de arteriosclerosis y a las enfermedades cardiovasculares[70].

La presencia de disturbios respiratorios durante el sueño se relaciona con aumento de la PCR [71], y activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B) como resultado de aumento de citoquinas inflamatorias[72], entre las que se incluyen la IL-6, IL8, TNF- α , E-selectina, molécula de adhesión celular vascular soluble 1 (sVCAM-1) [73] y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) [74].

Otros estudios han demostrado que la hipoxemia induce además de activación de factores de inflamación, el acúmulo de macrófagos y aumento de la afluencia de neutrófilos[47], que son los responsables principales del daño pulmonar y de la fisiopatología de la FQ[75] [76], lo que podría inducir mayor daño pulmonar asociado. En esta línea un estudio reciente demuestra como la hipoxemia intermitente (HI) induce inflamación en la vía aérea [77]. Se objetiva como células del epitelio bronquial y células musculares lisas bronquiales tras una exposición de

24 horas a hipoxemia intermitente, se producía un incremento significativo de la expresión de metaloproteína-9 (MMP-9), MMP-2, y de la producción de pro-MMP-9, IL-8, del factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA (PDGF-AA) así como el aumento de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por parte de las células del epitelio bronquial y de las células musculares lisas bronquiales. También la HI indujo quimiotaxis de neutrófilos y migración de las células musculares lisas bronquiales. Este efecto sobre la inflamación bronquial fue independiente a los efectos sistémicos.

Otro factor importante en la fisiopatología de la FQ, son las infecciones. Se sabe que la falta de sueño va a afectar también a los mecanismos del sistema inmunológico[78], [79], lo que hace más susceptible a las infecciones víricas y bacterianas[80] [81]. En situaciones de privación de sueño, se ha demostrado que se produce una disminución de la celularidad total, tanto periférico como nivel medular[82]. También la presencia de hipoxemia podría facilitar la aparición de resistencias frente a las defensas del huésped de *Pseudomonas aeruginosa*. [83]

En pacientes con SAHS [84], se ha objetivado como los marcadores de inflamación sistémica (leptina, IL-6, IL-8, Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y VEGF) se relacionan más con la obesidad y el porcentaje de tejido graso, mientras que los marcadores de inflamación medida en el esputo inducido (IL-6, IL-8, TNF- α y VEGF) se relacionan con la gravedad del SAHS medido por el RDI y con el Índice de desaturaciones de oxígeno

(ODI), relacionando la inflamación de la vía aérea con los fenómenos de HI y con los eventos nocturnos.

Los pacientes con SAHS también se relacionan con alteraciones metabólicas, como el aumento de resistencia a la insulina. Esto podría ser como consecuencia de la activación simpática a nivel cerebral, en respuesta a los eventos respiratorios, estimulándose la producción de citoquinas inflamatorias como el TNF- α , y provocando el aumento de resistencia a la insulina[85, 86].

En los pacientes con FQ a consecuencia de la hipoventilación puede presentarse una hipoxemia continua (HC). La HI observada en el SAHS conlleva periodos de hipoxemia asociados a periodos de reoxigenación.. Esta HI se ha relacionado con mayor inflamación y con un aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. En un estudio[87] realizado con animales, se compara los efectos observados en una situación de HC y de HI frente a situación normal y determinan que en ambas situaciones se produce aumento de la presión de la Arteria pulmonar media (PAPm) e hipertrofia del Ventrículo derecho; así como aumento de factores inflamatorios, al activar la transcripción del factor nuclear- κ B (NF- κ B), concluyendo que tanto la HC como la HI conllevan alteraciones vasculares similares, las cuales podrían estar mediadas por factores inflamatorios asociados a la activación del NF- κ B.

El uso de melatonina exógena, podría tener un efecto antiinflamatorio en los pacientes con FQ. No sólo mejora la calidad del sueño, sino que en paciente con FQ tratados, se ha objetivado una

disminución de los niveles de nitritos, aunque no de isopropanos, medidos en el condensado de aire exhalado, lo que aportaría un efecto beneficioso asociado, ya que actuaría sobre la inflamación. [59]

4.- Sueño y Estrés Oxidativo:

Hay una teoría del sueño que relaciona el sueño con el estrés oxidativo cerebral. Según esta teoría la inducción de sueño sería consecuencia de la aparición de estrés oxidativo cerebral[88]. Durante el estado de vigilia, debido a la existencia de una alta actividad metabólica a nivel neuronal para mantener los potenciales eléctricos, hay un alto consumo cerebral de oxígeno, se produciría como resultado una alta cantidad de sustancias oxidantes. Sería durante el sueño cuando se produciría un aumento de la actividad antioxidante, que actuarían frente a los radicales libres, y se protegería al cerebro frente del estrés oxidativo[88]. Durante la vigilia se irían acumulando radicales libres a nivel cerebral, y una vez alcanzado un umbral, estos actuarían como un inductor del sueño[89].

La actividad cerebral es también diferente en las distintas fases del sueño. En la fase REM hay una gran actividad metabólica cerebral, en cambio el sueño profundo se caracteriza por una actividad metabólica neuronal baja.

Estudios realizados en animales, han demostrado que la privación de sueño conlleva aumento del estrés oxidativo cerebral, principalmente en hipocampo, y menos en la corteza cerebral[90], y a nivel de otros órganos como el hígado [91] o el corazón, sin que se haya visto

incremento a nivel del pulmón[92], aunque si diferencia en la transcripción de genes que estarían implicados en los mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo[93]. De manera que el sueño actuaría como un antioxidante, al eliminar el estrés producido durante la vigilia [88] [94]. Esto podría también explicar los cambios circadianos en la medición de H₂O₂ en condensado de aire exhalado, tanto en gente sana como en pacientes con EPOC[95, 96].

Múltiples son los estudios [97] [98] que relacionan la existencia de periodos de hipoxemia nocturnos con el aumento de la producción de radicales libres[70]. Principalmente se ha estudiado en pacientes con SAHS, ya que producen episodios de HI. En estos pacientes se ha objetivado aumento de diferentes marcadores de estrés oxidativo: Peróxidos, sustancias reactivas del ácido tribarbiturico, nitrotirosina , ciclooxigenasa-2 (COX-2), nitrificación de proteínas, niveles de carbonilo y malondialdeído (MDA).

Otros estudios han mostrado que los periodos de hipoxemia y re-oxigenación que ocurren en el SAHS, producirían también aumento de marcadores del estrés oxidativo (niveles altos de H₂O₂ en el condensado de aire exhalado) en la vía aérea, y se relacionaría con el IAH [99].

La hipoxemia causa por los disturbios respiratorios es el principal factor relacionado con la producción de las especies reactivas del Oxígeno (ROS). El Factor inducible por la hipoxia-1 (HIF-1) actúa como regulador de la homeostasis del O₂, controlando multitud de procesos fisiológicos en los que intervienen la expresión de cientos de genes. La sobre-

expresión del HIF-1 se correlaciona con mediadores pro-angiogénicos, apoptosis, glicolisis y medidores del control del ciclo celular.

El estrés oxidativo puede interaccionar y modificar proteínas celulares, lípidos o el ADN, alterando la función de la célula[100]. El daño a nivel del ADN celular lo produce, ya que es capaz de romper la doble hélice, alterando la estabilidad de los cromosomas[101] lo que podría relacionarse con procesos de carcinogénesis[102]. En pacientes con SAHS, se ha objetivado la existencia de linfocitos periféricos con micronúcleos y binucleados [103], como muestra del daño sobre el ADN debido al estrés oxidativo.

III.- VENTILACIÓN Y FUNCIÓN PULMONAR EN LA FQ.

La FQ se caracteriza por presentar una pérdida crónica, progresiva e irreversible de la función pulmonar hasta el fallo respiratorio. La alteración ventilatoria predominante es la obstrucción al flujo aéreo, como consecuencia de la producción anormal de moco y por la persistencia del ciclo inflamación-infección[75]. El valor del volumen espirado en el primer segundo (FEV1) y su declive, actualmente constituyen la mejor forma de predecir la supervivencia[104, 105], constituyendo el mantenimiento de la función pulmonar uno de los principales objetivos del tratamiento.

El fallo respiratorio en los pacientes con FQ es debido tanto a las alteraciones parenquimatosas, como al fallo en la “bomba respiratoria”. Ambas alteraciones se interrelacionan de forma dinámica, la progresión del daño pulmonar conlleva hipoxemia e hipercapnia que altera la función ventilatoria, y el fallo ventilatorio conlleva mayor alteración del intercambio gaseoso. [106].

1.- Obstrucción bronquial, resistencias de la vía aérea e Hiperinsuflación

La presencia de atrapamiento aéreo es una de las primeras manifestaciones de la afectación pulmonar en pacientes con FQ, pudiendo incluso anteceder a la alteración de los flujos medios medidos por la espirometría[107]. Ya en niños de 18 meses se ha objetivado un ligero aumento del Volumen Residual (RV) y de la relación con la

Capacidad Pulmonar Total (TLC) : RV/TLC, lo que indica la existencia de atrapamiento aéreo[108]. El RV/TLC se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad, relacionándose con la presencia de infección y de mayor inflamación[109].

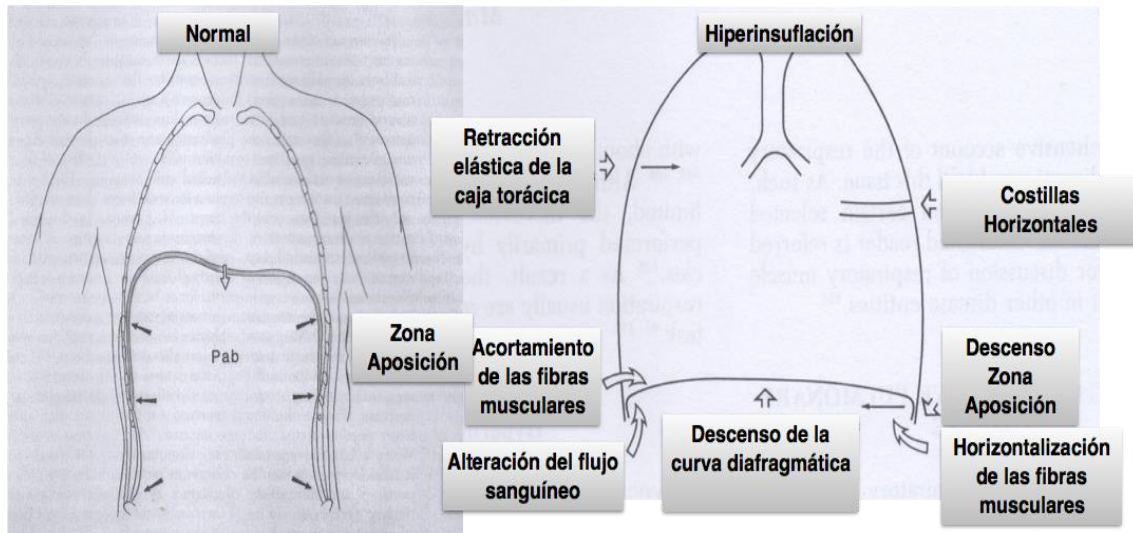


Fig.1 : Efectos de la hiperinsuflación.

La hiperinsuflación se produce por el aumento de los volumen pulmonares, como consecuencia del atrapamiento aéreo por colapso de la vía aérea y por su componente dinámico. La presencia de hiperinsuflación va a conllevar efectos negativos sobre la función de los músculos inspiratorios, y principalmente del diafragma[110]. A medida que los volúmenes pulmonares aumentan los músculos pulmonares inspiratorios se acortan lo que dificulta su contracción, disminuyendo la fuerza generada[111].

La presencia de hiperinsuflación coloca al diafragma en una situación de desventaja, por varios motivos [110]: 1.- Se produce un acortamiento muscular, dificultando su contracción; 2.- Genera un mayor

trabajo de los músculos inspiratorios, ya que supone una carga adicional, además la horizontalización de las costillas dificulta la acción de los músculos intercostales;3.- Tiene un efecto perjudicial sobre el aporte de oxígeno; 4.- Descenso de la curva del diafragma y de la zona de aposición.

En pacientes con FQ, se ha visto diferencias en la adaptación a la hiperinsuflación, dependiendo del sexo. En las mujeres la expansión de la caja torácica a consecuencia de la hiperinsuflación hace preservar la longitud del diafragma, en cambio en los varones la caja torácica se altera menos produciéndose un mayor acortamiento del diafragma[112]

Las resistencias pulmonares, no se alteran de forma inicial, ya que en un primer momento se afecta la pequeña vía aérea, no repercutiendo en ellas dada la gran superficie que forman[107]. Otra prueba que se altera de forma inicial son los flujos medios entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75), pero presenta una gran variabilidad lo que dificulta su utilidad en estudios transversales[113].

Para definir la gravedad y en seguimiento se utiliza la espirometría forzada y principalmente el valor del FEV1. Se utiliza también para definir la presencia de una exacerbación, cuando hay una caída de al menos el 12%, y para el control de la mejoría tras su tratamiento.

Dentro de los factores que se asocian a un mayor declive de la función pulmonar se incluyen: Tener una función pulmonar elevada, estar colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*, presentar exacerbaciones frecuentes o presentar comorbilidades como la diabetes[107].

2.- Ventilación y Fuerza Muscular:

Para una correcta respiración, es necesario un buen funcionamiento de la bomba respiratoria: los músculos respiratorios deben ser capaces de generar fuerza suficiente para superar la elastancia de los pulmones y de la pared torácica, así como la resistencia de las vía aérea y de los tejidos.

La debilidad de los músculos respiratorios viene definida como la incapacidad persistente de cumplir con sus funciones mecánicas, por lo tanto de general presión. A diferencia de la fatiga, la debilidad no mejora con el reposo. Ambas aparecen cuando hay un desequilibrio entre la carga de trabajo que deben afrontar, y la capacidad de trabajo que son capaces de generar. Cuando el desequilibrio es muy acentuado, se produce una hipoventilación y aparición de hipercapnia [114].

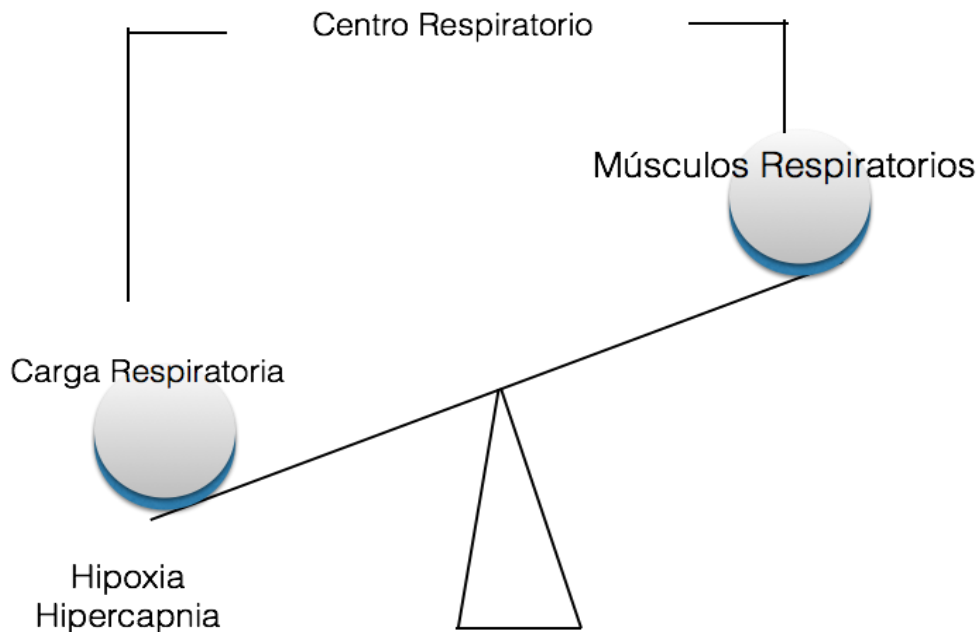


Fig 2.- Control de la Respiración

La medición de la fuerza muscular, se realiza en la práctica clínica con la medida de las presiones estáticas máximas que pueden generarse en la boca: Presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM). Las presiones medidas durante estas maniobras incluyen la presión generada por los músculos respiratorios (P_{mus}), junto con la presión de retroceso elástico del pulmón y de la caja torácica (P_{rs}) [115].

Es importante conocer, que la longitud de los músculos respiratorios y por consiguiente de su fuerza de contracción, depende del volumen pulmonar al que se realicen[116]. A volúmenes altos, los músculos espiratorios son más largos cercanos a su longitud optima de reposo, en cambio lo es para los músculos inspiratorios a volúmenes bajos. Por lo tanto, la máxima fuerza de contracción muscular de los

músculos espiratorios será en capacidad pulmonar total (TLC), y para los músculos inspiratorios, entre la capacidad funcional residual (CFR) y el volumen residual (VR) [116].

A pesar que en CFR la Prs es 0, de manera que la PIM se corresponde con la Pmus, la PIM se suele medir a VR, con lo que hay una contribución de al menos un 30% de la presión a la generada por la Prs (aproximadamente -30 cm de H₂O). La PEM se mide habitualmente a TLC, en la que la Prs está por encima de + 40 mm de H₂O [115]. Algunos laboratorios miden la PIM y la PEM a CFR, que pueden ser útiles para algunos estudio, teniéndose que especificar previamente[116].

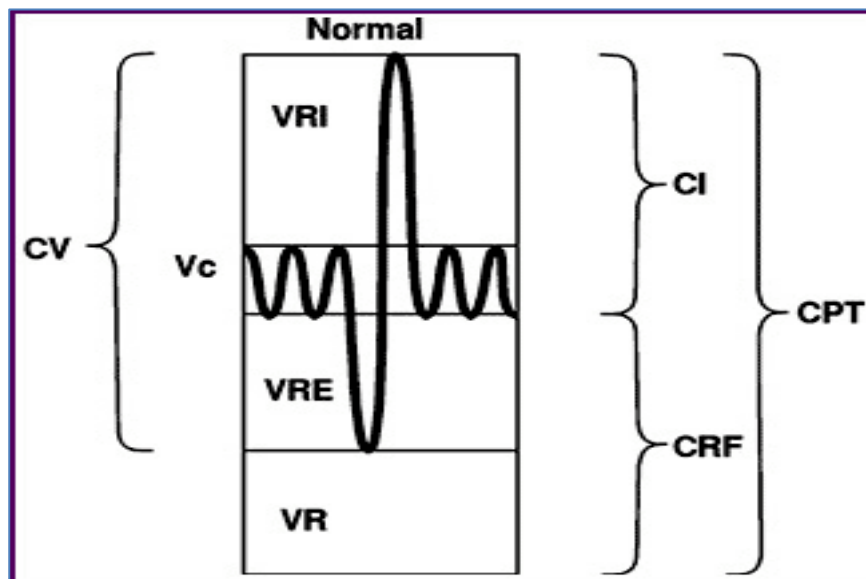


Fig 3.- Volúmenes y capacidades pulmonares.

La medición de la PIM y la PEM en pacientes con FQ no presenta datos totalmente concluyentes:

Hay estudios que describen que la PIM y la PEM se encuentran disminuidas, principalmente en pacientes con hiperinsuflación y malnutridos [117], mostrando un descenso de las presiones en comparación con controles sanos [38]. La fuerza diafragmática también ha sido estudiada con la medición de la presión transdiafragmática, mostrando que existe una disminución a medida que progresa la enfermedad, empeorando con la hiperinsuflación y la malnutrición [118], relacionándose la fuerza muscular inspiratoria con el índice de masa corporal (IMC).

En cambio, otros autores defienden que el incremento del trabajo respiratorio llevaría, por el efecto entrenamiento, a preservar e incluso aumentar la fuerza de los músculos respiratorios [106]. En algunos estudios no han encontrado diferencias, con respecto a población sana [119] [37] [57], mientras otros han encontrado valores mas altos de PIM con respecto a los datos referencia, en pacientes con FQ [41].

Las patologías respiratorias obstructivas crónicas, conllevan en su evolución a la aparición de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación. La hiperinsuflación va a afectar a la dinámica del diafragma, siendo la principal causa de debilidad inspiratoria en pacientes con EPOC[120]. Las fibras musculares del diafragma pasan de una posición vertical en su zona de aposición a una posición transversal, lo que hace que durante la contracción diafragmática sea menos eficiente a la hora de elevar las

costillas inferiores decreciendo el diámetro de la caja torácica durante la inspiración [121] [122]. La hiperinsuflación va a conllevar disnea e intolerancia al ejercicio[123].

En la evolución de las enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, la presencia de insuficiencia respiratoria hipercápnica es posible como consecuencia de la debilidad de los músculos respiratorios. La presencia de hipercapnia se ha relacionado con la presencia de hiperinsuflación y disminución de la PIM en pacientes con EPOC[124]. La PIM en estos pacientes es un factor predictor de mortalidad[125].

3- El SNIFF test: Medida de hiperinsuflación.

De forma habitual , la fuerza muscular inspiratoria se ha medido con la realización de la medición de la presión inspiratoria máxima en la boca, la PIM, ya que existen valores de referencia [126, 127]. Sin embargo esta puede ser infraestimada cuando existen problemas en la vía aérea superior, o la prueba no es realmente máxima. Existen otras pruebas más exactas como la medición de la “presión esofágica tras la inhalación forzada” (SniffPesmax), para lo cual se requiere colocar un catéter en el esófago [128].

Una alternativa la constituye el SNIFF test [115], que para algunos autores podría sustituir a la PIM [129], considerándose ambas complementarias en los estudios de debilidad muscular[130]. Se realiza

ocluyendo un orificio nasal con un catéter y haciendo que el paciente haga maniobras de inhalación forzada [129] [131]. Se trata de una maniobra dinámica, en la que se realiza una de inhalación forzada (sniff), generalmente desde CFR [132]. En los sujetos sanos la presión medida en el esófago durante el Sniff es próxima a la que se mide en la boca, nasofaringe y nariz.

Se determina la presión nasal durante una inhalación máxima [129], en la que se produce una contracción del diafragma y de los escalenos[133]. La otra narina puede estar sin obstruir, lo que le haría actual como una resistencia variable, evitando flujos superiores a los 30 L/min, lo que haría que la presión medida en la nariz se corresponda con la medida a nivel esofágico[134], o con la oclusión de la otra narina, en la cual la presión podría ser superior por la colaboración de los músculos orofaciales[135].

Entre las ventajas, se encuentra que es sencilla, no necesitando de un aprendizaje importante, aunque no existen valores de referencia en población mediterránea [130]. Hay que tener en cuenta, en cambio, que en las enfermedades obstructivas la transmisión de la presión respiratoria a las fosas nasales podría modificarse por el aumento de la resistencia de la vía aérea, produciéndose, durante la realización de maniobras de corta duración, una disminución de la presión, con lo que se podría subestimar la fuerza muscular [136]. Un estudio realizado en nuestro país [114], mostró que en paciente con EPOC el Sniff se correlacionaba mejor con el SniffPesmax que la PIM.

El SNIP se ha utilizado como medidor de debilidad de la fuerza inspiratoria e hiperinsuflación en pacientes con EPOC[120]. Los pacientes con EPOC pueden general menor presión transdiafragmática, empeorando ésta con la hiperinsuflación. En pacientes con enfisema a los que se les ha sometido a cirugía de reducción de volumen, el SNIP mejora en torno al 66%[137].

En la EPOC el SNIP se relaciona con la gravedad de la enfermedad y con la escala multidimensional BODE [138]; así como presenta un perfil como predictor de mortalidad similar al índice Capacidad Inspiratoria / Capacidad pulmonar total (IC/TLC ratio) [139]. También se ha postulado que podría ser un predictor de fatigabilidad muscular durante el ejercicio[140].

En FQ, la medición del SINP ha mostrado valores bajos en niños [141], ya que el SNIP podría sobreestimar la presión esofágica, probablemente secundario al incremento de la constante de tiempo de los pulmones en la FQ y por el amortiguamiento posterior de los cambios de presión [142] . En pacientes adultos con FQ no ha sido estudiado previamente.

4.- Fibrosis Quística y Resistencia muscular : Índice Tensión-Tiempo

En relación a la resistencia “endurance”, de los músculos respiratorios en los pacientes con FQ, hay también datos contrapuestos. Hay autores que no han encontrado diferencias con respecto a la población sana, como consecuencia del efecto entrenamiento que conlleva el aumento de la carga respiratoria[143] [144]. En cambio otros autores, la encuentran disminuida, presentando mayor riesgo de fatiga muscular[145, 146] .

El índice Tensión-Tiempo (TTdi) del diafragma y índice Tensión-tiempo de los músculos respiratorios (TTmus), miden la resistencia muscular y la susceptibilidad a la fatiga y al fallo ventilatorio. Se consideraría que un diafragma podría llegar a fatigarse si el TTdi fuese superior a 0,15 [116]. La medición del TTdi precisa de la colocación de una sonda en el esófago, en cambio el TTmus mide el efecto de todos los músculos respiratorios y permite una medición no invasiva [147].

$$TTmus: (P_{iMean}/P_{iMax}) \times T_i/Tot$$

La presión inspiratoria media (P_{iMean}) puede ser extrapolada a la $P_{0,1}$ (presión de oclusión respiratoria en la boca, a los 100 milisegundos del inicio de la inspiración). La presión inspiratoria máxima (P_{iMax}) se corresponde con la PIM. El T_i/Tot es el cociente entre el tiempo inspiratorio a lo largo de todo el ciclo respiratorio.

En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas,

como la FQ, se encuentran aumentadas, lo que indica la existencia de susceptibilidad a la fatiga muscular respiratoria [148] [149]. Múltiples son los factores que favorecen esta fatigabilidad, las resistencias de la vía aérea, el FEV1, la capacidad funcional residual (CFR) [148] e incluso el IMC[150]. En los pacientes con malnutrición, el aumento del TTmus se ha asociado a la disminución de la PIM. [151]

5.- Fibrosis Quística y Patrón Respiratorio

Los pacientes con FQ que presentan una obstrucción moderada o severa desarrollan un patrón ventilatorio diferente a la población sana, como respuesta a la resistencia espiratoria. [152]. En un estudio realizado con pacientes con FQ avanzada (FEV1 12-49%) las alteraciones en el patrón respiratorio se correlacionaron con el FEV1. Los pacientes con mayor obstrucción presentaban un patrón más superficial con pequeños cambios en la ventilación minuto [153]. Esto genera ineficiencia ventilatoria desarrollando hipoxemia e hipercapnia.

La frecuencia respiratoria (FR), la $P_{0,1}$ y el flujo inspiratorio medio (volumen tidal/Tiempo inspiratorio: V_t/t_i), son los parámetros que describen la situación del centro respiratorio. En pacientes con FQ la $P_{0,1}$ se ha demostrado estar normal o ligeramente aumentada, independientemente del grado de obstrucción [154] [155]. En cambio el aumento de la ventilación minuto y el V_t/T_i se correlacionó con el grado de obstrucción [154]. La presencia de hiperinsuflación se ha relacionado con aumento de la $P_{0,1}$, correlacionándose con el grado de obstrucción

en pacientes con EPOC[156].

El impulso inspiratorio central o intensidad de la orden nerviosa enviada desde los centros respiratorios para el inicio de la ventilación, puede ser valorada por la ventilación minuto o a través del flujo inspiratorio medio. Sin embargo, estos parámetros están alterados cuando existen trastornos de la mecánica respiratoria [157].

La medición de la $P_{0,1}$, permite medir el impulso central obviando los problemas de la mecánica respiratoria, ya que cuando se realiza la determinación de la $P_{0,1}$, durante la oclusión no hay flujo y que el volumen pulmonar apenas cambia, la presión generada no debería por tanto alterarse por las propiedades mecánicas del aparato respiratorio ni por la relación fuerza-velocidad de los músculos [158]. Refleja la presión inspiratoria medida en condiciones isométricas a Capacidad Funcional Residual (CFR), e informa de los tres procesos que intervienen en el impulso: El impulso nervioso, la transmisión neuromuscular y la contracción muscular [159].

En las enfermedades obstructivas como la EPOC, un estudio mostró que la $P_{0,1}$ medida en la boca no era exactamente igual a la medida en el esófago, no siendo esta representativa de la presión pleural[160]. Esta diferencia se ha atribuido al retraso en la equilibración de las presiones en la vía aérea, por las diferentes constantes de tiempo de las unidades pulmonares[161]. La $P_{0,1}$ aumenta en situaciones de debilidad muscular, aunque se puede sobrestimar en pacientes con debilidad inspiratoria[162].

La presencia de hiperinsuflación , con aumento del CFR, produce un acortamiento de las fibras musculares del diafragma y de otros músculos inspiratorios, de manera que se generaría menos presión frente a un mismo estímulo neuronal, lo que reduciría el valor de la $P_{0,1}$ [163].

La $P_{0,1}$ depende por tanto de la fuerza de los músculos inspiratoria como de los volúmenes pulmonares [160]. El uso del índice $P_{0,1}/PIM$ permite eliminar el efecto del aumento de la CFR [164]. El índice $P_{0,1}/PIM$ nos indica el esfuerzo relativo que hay que realizar en cada inspiración[165].

A partir de la $P_{0,1}$ se puede determinar la Impedancia Inspiratoria Efectiva, cociente entre la $P_{0,1}$ y el flujo inspiratorio medio ($P_{0,1}/V_t/t_i$) [163] . Representa toda la limitación mecánica que el aparato respiratorio opone a la ventilación.

En situaciones de hipercapnia, los sujetos normales aumentan la ventilación minuto (VE) en primer lugar con un pequeño aumento de la FR, en cambio en los pacientes con FQ se produce un incremento de la FR mas que del volumen corriente (V_t) [155]. A medida que progresa la enfermedad, la FR aumenta decreciendo el V_t con lo que se compensaría el VE y se contrarrestaría el incremento del trabajo respiratorio [153]. En un estudio sobre patrón respiratorio realizado en pacientes con FQ, frente a población sana, se objetivo una mayor FR, $P_{0,1}$ y VE [148]. Otros estudios no han encontrado diferencia entre pacientes con FQ colonizados o no por *Pseudomonas aeruginosa*[166].

Un estudio[155] mostró que en pacientes con FQ, en situaciones de hipoxemia severa ($pO_2 < 50$ mm de Hg), responden de forma paradójica, disminuyendo la VE y el V_t con un aumento de la pO_1 , lo que podría deberse a la aparición de fatiga muscular.

La medición mediante electromiografía (EMG) del diafragma se considera una forma de medir respiración a respiración la carga de trabajo de los músculos respiratorios[167]. Se ha estudiado la medición de EMG diafragmática y de los músculos intercostales en pacientes con FQ con FEV1 $< 54\%$, mostrando la existencia de un aumento del trabajo de los músculo respiratorios proporcionar al grado de obstrucción y de hiperinsuflación [168]. A medida que la obstrucción aumenta y se establece la hiperinsuflación, la respiración se hace más superficial y rápida en un intento de mantener la ventilación minuto.

6.- Ventilación y Sueño

Estudios en pacientes adultos con FQ han mostrado disminución de la ventilación minuto entre la vigilia y el sueño no REM (NREM) , sin que se produzca cambios en la FR ni en el tiempo inspiratorio (T_i) [31].

La presencia de una frecuencia respiratoria nocturna aumentada en pacientes con Fibrosis Quística, se ha descrito anteriormente en un

estudio como respuesta a la caída del V_t en la fase NREM del sueño[33]. En condiciones normales el patrón respiratorio durante la fase NREM es regular en amplitud y frecuencia, en cambio en la fase REM la respiración es más variable [169], y más durante el REM fásico en el que se producen los movimientos rápidos de los ojos.

En pacientes con EPOC se ha estudiado que un aumento de al menos 2 respiraciones por minuto (rpm) durante el sueño, podría predecir la aparición de una exacerbación [170]. En pacientes con infarto de miocardio previo, una FR nocturna mayor de 18,5 rpm, se ha asociado a mayor mortalidad [171]. Se ha postulado que podría ser un signo precoz de fallo cardiaco, producido por la existencia de congestión pulmonar subclínica o por una alteración del control autónomo de la actividad respiratoria [172].

Durante el sueño se produce una menor respuesta central tanto a la hipoxemia como a la hipercapnia; así como la respuesta de los músculos respiratorios a los estímulos del centro respiratorio, sobre todo en fase REM [169]. En la fase no REM se produce una disminución de la VE, principalmente como consecuencia de la reducción del V_t , asociado a un aumento del CO_2 (PET- CO_2) [173]. Durante la fase REM, se produce una disminución del V_t y de la VE, sobre todo en el REM fásico. En condiciones normales estas alteraciones de la VE no conlleva importantes alteraciones de la saturación de oxígeno, pero en pacientes con enfermedades pulmonares, puede conllevar la aparición de hipoxemia. Parte de la hipoventilación durante el sueño es también consecuencia de la

disminución del metabolismo, con disminución del consumo de O₂ y de la producción de CO₂ [169].

Un estudio se valoró los parámetros respiratorios en pacientes con enfermedades respiratorias que conllevaban desaturaciones nocturnas, no encontrando cambios significativos entre la FR despierto y con la FR en fase REM y en fase NREM [174]. En otros estudios se ha descrito la presencia taquipnea nocturna como respuesta al aumento de la CO₂ [175], inhibiéndose durante el periodo de vigilia. Se ha descrito también en pacientes con hipoxemia nocturna, un aumento de la respuesta a respiratoria al aumento de la CO₂, que junto con la presencia de un sueño más fragmentado constituirían un mecanismo defensivo frente a la hipoxemia nocturna [176].

La existencia de hiperinsuflación podría también relacionarse con la presencia de eventos nocturnos. En pacientes con EPOC se ha observado que la presencia de hiperinsuflación se asocia a peor eficiencia de sueño, independientemente de la existencia de un SAHS asociado, sin que los mecanismos que lo producen estén claros del todo[177] .

7.- Ventilación y Estado Nutricional:

La FQ conlleva un efecto perjudicial sobre el estado nutricional de los pacientes, favoreciendo la aparición de malnutrición. La causas son múltiples: malabsorción, ingesta inadecuada y aumento de los requerimientos energéticos, como consecuencia de la inflamación crónica, la infección y el trabajo de la musculatura respiratoria[178]. Supone en si,

un predictor de mortalidad independiente de la función pulmonar y del estado del intercambio gaseoso[179].

La malnutrición lleva a pérdida, no solo de masa grasa, si no también de masa magra (Masa libre de Grasa: MLG) y por tanto de masa muscular. A medida que empeora el estado nutricional, lo hace también la función diafragmática [178].

Cuando la enfermedad respiratoria progresa y aumenta el esfuerzo ventilatorio y la inflamación, se produce un estado hipercatabólico, precisando cada vez de más energía y demandas de oxígeno, que no son cubiertas, desarrollando debilidad de la musculatura respiratoria[180].

8.- Ventilación e Inflamación:

Es conocida la relación entre inflamación sistémica y debilidad muscular, La presencia de niveles altos de IL-6 o Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en adulto con o sin EPOC, se relaciona con mayor debilidad en la musculatura de sus cuádriceps [181]. Las citoquinas dañan el músculo estriado, alterando las proteínas contráctiles [182]. Niveles altos de TNF- α contribuyen a la pérdida de masa muscular y a la debilidad muscular[183, 184]

La FQ cursa con inflamación sistémica, que se correlaciona con el grado de obstrucción bronquial y con el estado nutricional. Pero también la inflamación pulmonar crónica podría contribuir a la debilidad diafragmática. La inflamación puede dañar los músculos respiratorios,

tanto por desbordamiento de la inflamación pulmonar a nivel sistémico como por afectación por proximidad del pulmón inflamado e infectado al diafragma. La presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* con fenotipo mucóide se ha relacionado con debilidad muscular respiratoria [185], con niveles de PIM significativamente más bajos [166].

9.- Ventilación y estrés Oxidativo:

A medida que la enfermedad evoluciona el estrés oxidativo contribuye a la aparición de más debilidad del diafragma. En pacientes con EPOC severo, se ha objetivado un aumento del estrés oxidativo a nivel de las fibras del diafragma, y se correlaciona de forma negativa con la fuerza muscular, no observándose en pacientes con EPOC moderado[186]. El uso de antioxidantes como el N-Acetil-Cisteína podrían atenuar la fatiga muscular [187].

10- Ventilación y CFTR:

Estas alteraciones podrían estar favorecidas por la acción de la proteína CFTR, a nivel muscular ,ya que predispondría a la disfunción muscular.

En comparación con sujetos sanos, se ha visto que los músculos de los pacientes con FQ, presentan una reducción del 15-19% de su capacidad de oxidación, lo que indicaría la existencia de una afectación del metabolismo mitocondrial [188]. Aunque en otros estudios no se han encontrado estas diferencias con otras enfermedades, lo que podría implicar a la inflamación en estas alteraciones [189].

IV.- Fibrosis Quística: Inflamación y Estrés Oxidativo:

En los pacientes con FQ, la alteración de la proteína del CFTR se relaciona con un transporte anómalo de electrolitos y agua a través de la membrana apical de las células respiratorias. Este transporte anómalo produce deshidratación de la capa de líquido de la superficie de la vía aérea y una alteración del aclaramiento mucociliar. Las secreciones se hacen espesas y obstruyen las vías aéreas. Se produce por tanto una alteración en la eliminación de las bacterias, lo que facilita que se establezca la infección bacteriana, que va a conducir a una inflamación crónica de la vía aérea [3]. Será posteriormente la respuesta inflamatoria exagerada a la infección, la que produzca las alteraciones patológicas encontradas en los pacientes con FQ[4].

1.-Fibrosis Quística e Inflamación: Relación Inflamación-Infección

Tanto la infección como la inflamación de la vía aérea son los factores determinantes de la evolución de la enfermedad a nivel respiratorio. Los trabajos más antiguos consideraban que la infección era la causa de la inflamación, sin embargo trabajos más recientes determinan que la inflamación puede estar presente en fases más precoces y ser consecuencia misma de una CFTR anómala [190, 191]. Estudios realizados en lactantes asintomáticos, que han sido diagnosticados mediante el cribado, muestran signos de inflamación previamente a la infección [192].

Muchos son los factores que favorecen la infección bacteriana en los pacientes con FQ. Hay que tener en cuenta que las vías respiratorias se encuentran expuestas de forma permanente a microorganismos ambientales, así como a las microaspiraciones nocturnas, de manera que

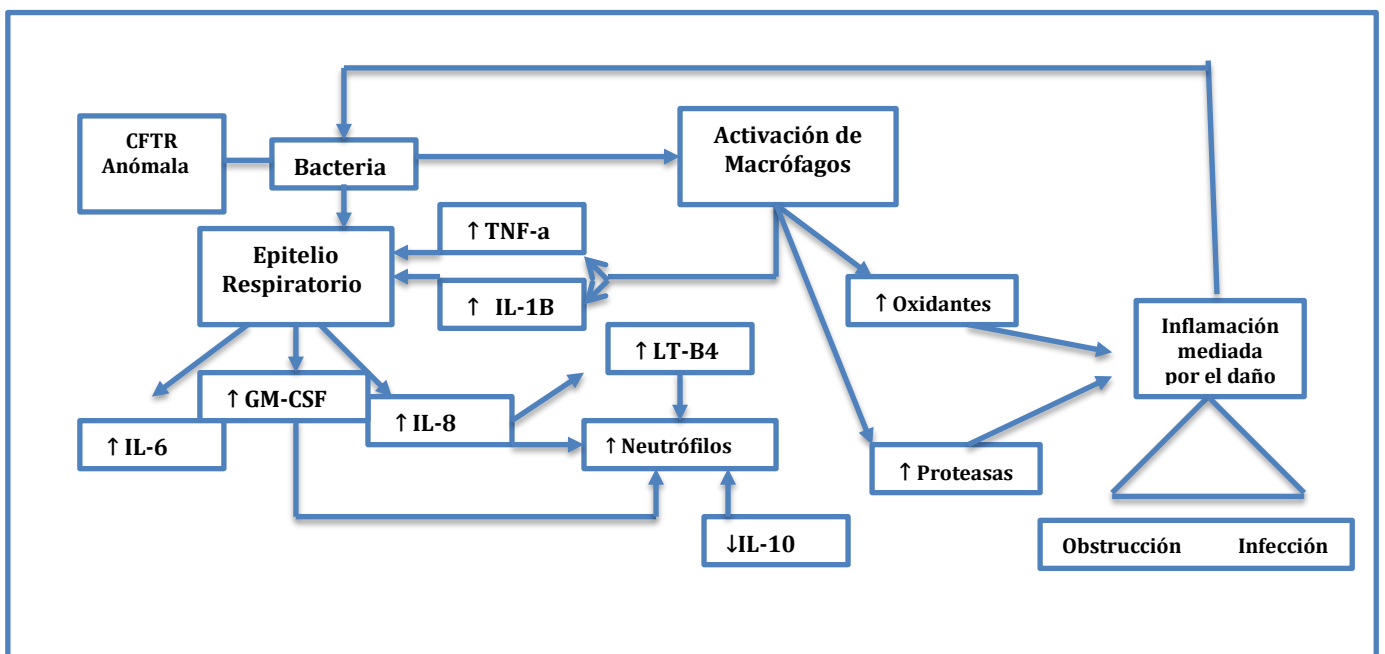
las alteraciones del sistema mucociliar facilitan la infección bacteriana. La patología pulmonar en la FQ muestra la existencia de unas defensas pulmonares alteradas en respuesta a ataques ambientales (virus, aspiraciones...) [193].

Las secreciones bronquiales en condiciones normales son ricas en proteínas antimicrobianas (lactoferrina, isocima, péptidos antimicrobianos como α/β defensinas, LLC-37 y radicales libres) que pueden matar o suprimir el crecimiento bacteriano. La alteración de la proteína del CFTR hace que en los pacientes presenten una disminución de estas proteínas, tanto por la obstrucción de los conductos glandulares que disminuyen su salida [194, 195], como por el fallo en la secreción de bicarbonato, lo que hace que se acidifiquen las secreciones de 0,3-0.5 el pH[196], lo que haría que se inactiven algunos de los péptidos antimicrobianos [197]. Esta acidificación afecta también a la correcta actividad neutrofílica [198]. Una vez que actúan estas proteínas las secreciones tienen que eliminarse para lo cual se precisa de un correcto sistema mucociliar, que también se encuentra alterado en la FQ. Por estudios previos se sabe que se debe eliminar a la bacteria antes de los 18 horas, que es el tiempo en la cual podría mutar y generar una cepa resistente a los mecanismos defensivos[196]. Existe también una heterogeneidad en cuanto al defecto del aclaramiento mucociliar. Hay zonas con aclaramiento reducido,, otras con aclaramiento normal y otras sin aclaramiento mucociliar [3].

La inflamación se va a localizar inicialmente en las regiones endo y peribronquiales con extensión local a los espacios aéreos, la que produce

una obstrucción bronquial. La afectación de los espacios alveolares se produce en periodos evolucionados de la enfermedad [192].

La inflamación en la FQ es una inflamación de predominio neutrofílico [199] [76], y está presente desde etapas precoces de la vida [200]. Se han objetivado concentraciones altas en las secreciones de los pacientes con FQ, incluso en situación estable[201]. La inflamación neutrofílica presenta un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad[202], es mayor durante las exacerbaciones, sin que se normalice totalmente tras el tratamiento de las mismas [203], lo que indica la existencia de una inflamación crónica responsable del daño epitelial [204].



El reclutamiento de neutrófilos al pulmón se produce a través del lecho capilar alveolar y de las vénulas postcapilares. En este proceso van a intervenir una compleja interacción entre citoquinas, moléculas de adhesión celular y sustancias quimiotácticas, que favorecen la migración celular a través del endotelio, matriz extracelular y epitelio alveolar, al general un gradiente quimiotáctico [76].

Los neutrófilos circulantes deben ser activados previamente para expresar su capacidad bactericida. Tanto la IL-8 como el Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) actúan activando a los neutrófilos[205]

El epitelio respiratorio es una fuente importante de Interleuquina-8 (IL-8), una CXC citoquina, miembro de una superfamilia de pequeñas proteínas secretadas y que actúa como el principal quimioatrayente de neutrófilos a la vía aérea [204]. Las células epiteliales también modulan la producción de IL-1 y del TNF- α y otros mediadores (figura 1), mediante el reclutamiento de células inmunes como macrófagos y neutrófilos. Las citoquinas derivadas de los macrófagos van a contribuir a la respuesta inflamatoria local, ya que aumentan la producción de IL-8 y por atraer a mas neutrófilos y favorecer su degranulación [204]. Los neutrófilos constituyen las células principales en la defensa frente a las bacterias.

El epitelio respiratorio juega también un papel fundamental en el desarrollo y persistencia de la respuesta inflamatoria. Modelos in vitro de células epiteliales de la FQ han mostrado aumento de producción de TNF- α , tras la exposición a estímulos inflamatorios, posiblemente por el

desajuste del factor de transcripción NF- κ B[206]. Se ha visto en modelos animales de FQ que cuando se exponen a ratones con células con el CFTR alterado a *Pseudomonas aeruginosa* la producción de IL-8 es mayor que si las células fuesen normales en el CFTR[207]. Al mismo tiempo cuando se cultivan neutrófilos de FQ en cultivos con células con la mutación del CFTR aumentan su adherencia y la producción de IL-8 [208].

Las células epiteliales pueden tener características proinflamatorias inherentes. En cultivos celulares de FQ han mostrado que la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B) es dependiente de CFTR y de la función del canal de cloro [209]. El acúmulo de CFTR defectuoso en el retículo endoplásmico produce estrés celular que activaría el NF- κ B, que a su vez estimularía la transcripción del gen de la IL-8 [210].

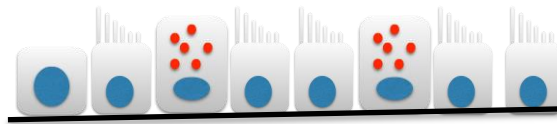
Una vez en la vía aérea, los neutrófilos desencadenan una nueva liberación de mediadores inflamatorios y quiotácticos que perpetúan la inflamación. En un pulmón normal esta respuesta es proporcional al proceso infeccioso (figura 2), en cambio en los pacientes con FQ puede ser desproporcionada, lo que indicaría una alteración del control de inflamación, favoreciendo la crónificación de la inflamación a través de la producción continua de mediadores inmunológicos y quimiotácticos de células inflamatorias [204] y reducción de factores antiinflamatorios, como la IL-10 [201] y la lipoxina [211].

Una vez en la zona de la infección los neutrófilos inician la fagocitosis [76]. Los gránulos de los neutrófilos contienen proteasas (defensinas, metaloproteínasa-9 (MMP-9),y elastasa de neutrófilo), y oxidantes como la mieloperoxidasa (MPO), que son necesarias para la respuesta frente a las infecciones.

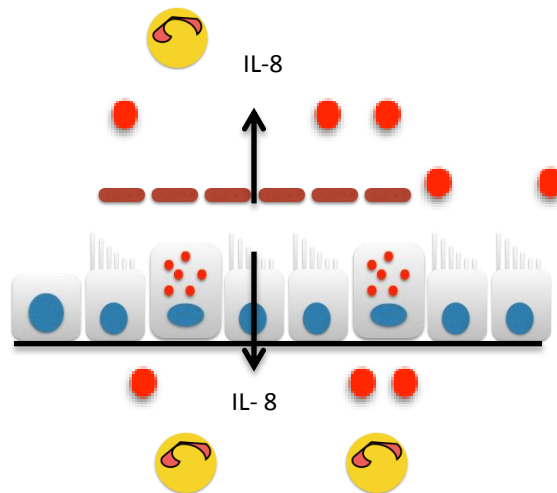
Figura 2: Patogénesis de la inflamación de la Vía aérea en pacientes con FQ [204].

Vía Aérea Normal

A.- Sin infección

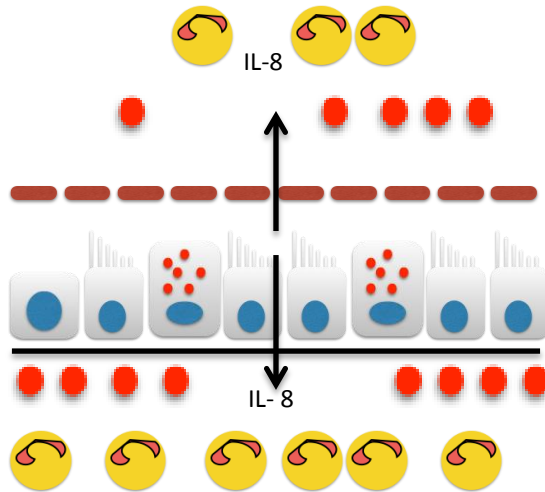


B.- Respuesta a la Infección

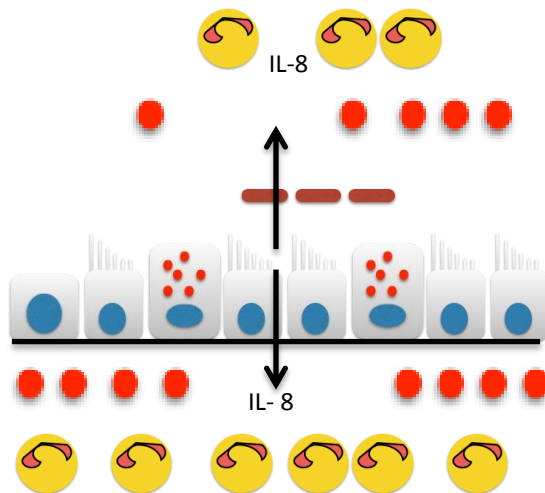


Vía Aérea en la FQ.

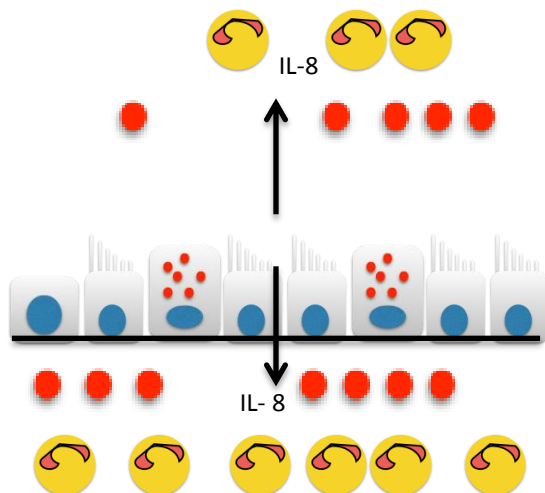
A.- Inflamación proporcionada a la infección:



B.- Inflamación desproporcionada con la infección:



C.- Inflamación Independiente a la Infección



Las principales proteasas son la elastasa neutrofilica (EN) y MMP-9. La más importante en la fisiopatología de la FQ es la EN [76], apareciendo ya elevada en los lavados bronquialveolares (BAL) de niños menores de 6 meses[202]. Es una enzima que tiene gran capacidad para digerir diversos sustratos, entre ellos algunas proteínas de sostén, como la elastina, colágeno I-IV, proteoglicanos y la fibronectina [212], lo que conlleva daño epitelial y la aparición de las alteraciones pulmonares típicas de la FQ (bronquiectisias y bronquimalacia), ya que estas enzimas pueden escapar durante la fagocitosis o la muerte de los neutrófilos. Las proteasas se encuentran elevadas en las secreciones de los pacientes con FQ y sus niveles se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad. Los niveles en el esputo de MMP-9 se correlacionan con los niveles de neutrófilos, IL-8 y EN e inversamente con el FEV1 [213].

La EN permanece elevada en pacientes con FQ incluso después del tratamiento antibiótico en las exacerbaciones[76], por lo que es capaz de perpetuar la inflamación. Ya sea por la degradación del complemento y el aumento de C5a que tiene un importante papel quimiotáctico de neutrófilos [214] o por el daño directo sobre el epitelio que aumenta los niveles de IL-8 [215]. También puede actuar como facilitador de la colonización bacteriana, ya que disminuye el bateo ciliar [216], estimula a las glándulas serosas aumentando la producción de moco [217] y es capaz de inactivar varios componentes del sistema inmune (inmunoglobulinas, Inmunocomplejos, complemento y receptores celulares de la superficie de los neutrófilos) [218] [219]. Es posible medir la actividad de la EN en la orina, a través de la desmosina que es un indicador de la degradación de la EN[76].

Recientemente se ha publicado el papel de la EN en la aparición de bronquiectasias en las fases precoces de la enfermedad[220]. No solo por su efecto sobre la degradación de los componentes de la matriz extracelular (ME), si no por su capacidad de intervenir en los niveles y la actividad de las MMPs. Las MMPs pueden degradar los distintos componentes de ME y la contribuir a la progresión de la FQ[221],. En condiciones normales las MMPs son reguladas por las inhibidoras tisulares de las metaloproteasas de matriz (TIMPs). La EN actuaría aumentando los niveles de MMP-9 y disminuyendo la actividad de las TIMPs[220].

El principal inhibidor de la EN es la alfa1-antitripsia (AAT). En condiciones normales la actividad antiproteasa sobrepasa a la actividad generada por las proteasas, evitando el daño epitelial producido por la EN. En los pacientes con FQ se produce un desbalance a favor de las proteasas, inhibiendo la acción de la AAT y favoreciendo el daño epitelial[222].

Otros mecanismo defensivo de los neutrófilos, es la posibilidad de general fibras extracelulares (trampas extracelulares) compuestas por componentes de sus gránulos (EN o MPO) que actúan desarmando y matando a las bacterias[223] .

Hay que tener también en cuenta, que los cambios ambientales pueden alterar el correcto funcionamiento de los neutrófilos. En los pacientes con FQ debido a la alteración en la secreción de bicarbonato existe una acidificación del líquido de la superficie bronquial. En este ambiente acidificado, la ingesta de bacterias induce hacia la necrosis de los neutrófilos, más que la apoptosis, lo que aumenta el daño tisular sobre

el parénquima pulmonar [198]. En esta situación los neutrófilos necróticos podrían servir incluso de matriz biológica para la formación del biofilm por *Pseudomonas aeruginosa*[224].

La presencia de una carga bacteriana grande y secreciones mucosas espesas como sucede en la FQ, hacen que la actividad fagocítica de los neutrófilos se encuentra reducida. Estudios[225] han demostrado una disminución de ésta capacidad fagocítica en los neutrófilos de la vía aérea de pacientes con FQ frente a los neutrófilos circulantes y frente a los neutrófilos de la vía aérea de la población sana.

En pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, en la que existen componentes de “quorum sensing” en las secreciones, con formación de biofilm, los neutrófilos tienen dificultades para moverse y llegar a las bacterias, esto provoca el acúmulo de neutrófilos en el biofilm, lo que aumenta la liberación de oxidantes, aumentando el daño epitelial y alterando más los mecanismos locales de defensa [226] [227].

La muerte de los neutrófilos conlleva la liberación de ADN, que aumenta la viscosidad del moco, y liberación de oxidasas y proteasas que aumentan el estrés oxidativo que está en relación con la progresión de la enfermedad [206]. La trampas extracelulares producidas por los neutrófilos pueden ser desmanteladas por enzima deoxiribunucleasa recombinante humana, dificultando su actividad[223].

Otras células participan también en el desajuste inmunológico de la

FQ. En un estudio [228] en ratones con FQ (nulos para CFTR) , se observó que los macrófagos alveolares mantenían su capacidad fagocítica y oxidativa, pero había un déficit de la acidificación de los fagolisosomas lo que dificultaba la eliminación bacteriana. Esta acidificación estaría mediada por el CFTR. Esto propiciaría un ambiente bueno para la replicación bacteriana.

Los macrófagos van a participar de forma directa en la inflamación bronquial de la FQ[229], encontrando citoquinas procedentes de macrófagos (proteína inflamatoria de macrófago-3 α (MIP-3 α), proteína quimioatrayente de monocito-1 (MCP-1), MIP-1 α y MIP-1 β) elevadas en el BAL de pacientes con FQ no infectados, en comparación con población sana. También se han encontrado aumento de la expresión del *Toll-Like* receptor- 4 (TLR4), un factor de reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) bacteriano, en monocitos circulantes de pacientes con FQ[192].

Es importante también el papel que representan los macrófagos alveolares, como células responsables de la eliminación de los neutrófilos y por lo tanto como reguladores de la inflamación[230].

La apoptosis es el principal mecanismo de regulación de la inflamación, ya que es el mecanismo por el cual los neutrófilos se eliminan de la zona de la inflamación[231]. En este proceso, cambios en la pared de los neutrófilos deben de ser detectados por los macrófagos para que los fagociten previamente a que mueren y liberen el contenido de sus gránulos[232]. Alteraciones en este mecanismo llevarán a perpetuar la inflamación y aumentar el daño epitelial.

Además de los neutrófilos y los macrófagos, los linfocitos T podrían participar en el desajuste inflamatorio. Varios estudios así lo demuestran, En unos se ha observado como clones de linfocitos T CD4+ de FQ, secretarían niveles bajos de IL-10 e IL-8, y niveles altos de IL-2 tras su activación policlonal, frente a linfocitos de población sana; y en otros, se observaría como muestran disminución de la producción de Interferon- γ (INF- γ) [233].

Tabla 1: Efectos de la inflamación bronquial en el pulmón

Factor	Mecanismo patogénico	Manifestación Clínica
IL-8	Quimioatracción de Neutrófilos	Aumento de la Inflamación
LTB4	Quimioatracción de Neutrófilos	Aumento de la Inflamación
DNA	Incremento de la viscosidad de la mucosidad	Obstrucción bronquial
Radicales de oxígeno	Daño epitelial	Bronquiectasias
Proteasas	Moco: <ul style="list-style-type: none"> - Hipersecreción - Degradación de proteínas estructurales - Alteración de la opsofagocitosis - Escisión del receptor de citoquinas 	Obstrucción bronquial Bronquiectasias

2.- Fibrosis Quística y Estrés Oxidativo.

La alteración epitelial de la FQ junto con la activación de los neutrófilos que se produce, constituye un caldo de cultivo para el desarrollo de estrés oxidativo (figura 3) [234].

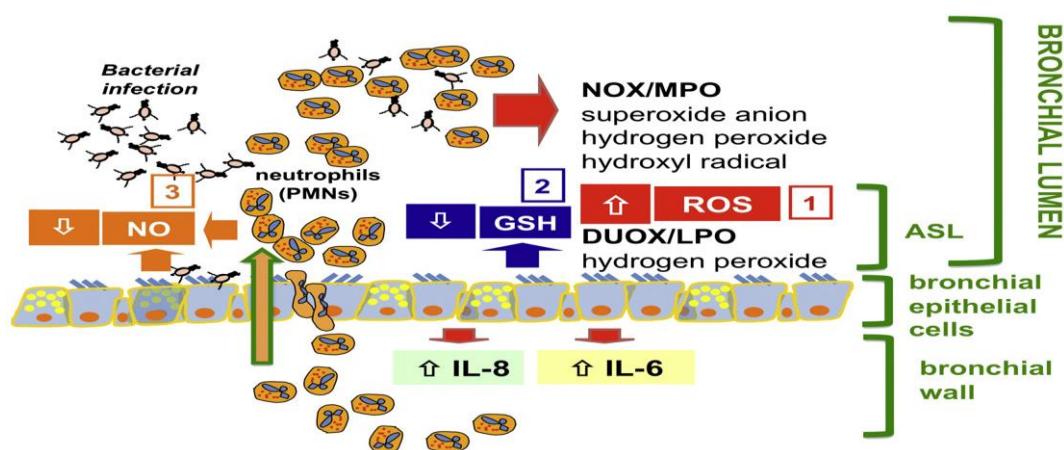


Figura 3. Estrés oxidativo a nivel de la superficie bronquial en paciente con FQ.

La existencia de una inflamación crónica, que perdura más allá de las exacerbaciones, hace que los especies reactivas del oxígeno (ROS) pierdan su papel bactericida y sean responsables del daño epitelial, junto con la existencia de un defecto constitutivo en el metabolismo del glutatión (GSH) y el déficit de aporte de nutrientes antioxidantes (falta de absorción de vitaminas liposolubles) [235] van a favorecer el desbalance oxidativo.

La inflamación en la FQ esta constituida principalmente por los neutrófilos. Los neutrófilos durante la fagocitosis de las bacterias, incrementan su consumo de oxígeno a través de la activación de la NADPH-oxidasa (NOX) con lo que se produce el ión superóxido (O_2^-). El O_2^- rápidamente es transformado a peróxido de hidrogeno (H_2O_2) por la acción de la enzima superóxido dismutasa, produciéndose la liberación de la MPO de los gránulos neutrofílicos [236]. La actividad oxidativa es

imprescindible en la actividad bactericida de los neutrófilos, aunque es también responsable del daño tisular. La MPO es capaz de producir daño tisular por la formación del oxidante citotóxico HOCL. Los niveles de MPO en las secreciones bronquiales se correlacionan con la severidad y progresión de la enfermedad [237] [238].

Los neutrófilos constituyen la mayor fuente de ROS en la superficie líquida de las vías aéreas (ALS) [239]. Las células ciliadas bronquiales y los neumocitos tipo 2 pueden por ellos mismos producir cantidades significantes de ROS a través de dos isoformas de la NADPH oxidasa, que se expresan en la membrana apical de estas células, denominadas DUOX1 y DUOX2 [240]. El principal papel de las DUOXs es de apoyo a la lactoperoxidasa (LPO), que a su vez es liberada de las glándulas submucosas y genera hipotiocianato (OSCN^-) a partir de tiocianato (SCN^-), y H_2O_2 , que presentan efecto bactericida[234].

Ambos sistemas de parejas, la pareja DUOX/LPO procedente de las células epiteliales y el sistema NOX/MPO de la fagocitosis de los neutrófilos trabajan de forma paralela en la liberación y producción de oxidación en la vía respiratoria [234]. Mientras que el sistema NOX/MPO de la fagocitosis es activado en los procesos de infección-inflamación, el sistema epitelial DUOX/LPO es continuo e independiente a la presencia de infección [241], y es dependiente de la función del canal del CFTR del Cl^- . Por lo que es el responsable de la liberación de H_2O_2 en las fases iniciales de la enfermedad en la que no hay infección, predominando la vía NOX/MPO en las fases avanzadas de la enfermedad[240], tanto por la importante activación de los neutrófilos, como por la disminución de las

células del epitelio, a consecuencia del remodelado bronquial y de la apoptosis. También se ha observado una reducción de la actividad de la DUOX como consecuencia de la inhibición de la toxina piocianina, que es producida por *Pseudomonas aeruginosa*, y actúa consumiendo el NADPH intracelular[242].

Además del rol que juegan la LPO y el SCN^- , existen otros factores que favorecen una alta concentración de H_2O_2 en la vía aérea de los pacientes con FQ. En esta línea se han descrito niveles bajos de lactoferrina (LF) en las secreciones de pacientes con FQ. La LF está contenida en los gránulos de los neutrófilos y es secretada por las mucosas de varios tejidos en respuesta a infecciones, por su efecto antimicrobiano (quelante del hierro) [243], .

Además del estrés oxidativo en la vía aérea, en los pacientes con FQ, la presencia de un CFTR alterado a mostrado la existencia de diferencia en el balance entre los mecanismo oxidantes y antioxidantes en las células del epitelio bronquial [244]. Tres son los aspectos que se han estudiado [234]: 1- Defecto en la homeostasis del Glutation (GSH), 2- Alteraciones en el metabolismo del óxido Nítrico (NO) y, 3.- Disbalance en la producción intracelular de H_2O_2 .

Tabla 2: **Características del estrés oxidativo en la FQ:**

1.- Incremento de ROS.

2.- Niveles bajos de Glutation (GSH)

3.- Reducción del Oxido Nítrico (NO)

La proteína del CFTR, no sólo actúa como canal de cloro, también como regulador de transporte de diversas sustancias, entre las que se encuentra el GSH [245]. La FQ se ha relacionado con niveles bajos de GSH intracelulares, que es crucial en el control del flujo de H_2O_2 entre la célula y el líquido extracelular[234], ya que la mutación del CFTR podría producir una depleción del GSH mitocondrial [246]. No sólo se han encontrado niveles bajos de GSH en el BAL de pacientes con FQ, también se han encontrado niveles bajos a nivel de los neutrófilos circulantes y en el plasma, lo que sugiere la existencia de una alteración de la homeostasis sistémica del GSH [247].

La presencia de niveles bajos de NO en la vía aérea de los pacientes con FQ, ha sido ampliamente descrito, relacionándose estos niveles con la función pulmonar [248].

Niveles alto de H_2O_2 se han encontrado en células del epitelio bronquial y nasal en pacientes con FQ, en presencia o ausencia de citoquinas inflamatorias. Se acompaña de baja expresión de enzimas reguladoras de los niveles de H_2O_2 (Tioredoxina-1, la Glutación-S-transferasa pi, peroxiredoxina-6, catalasa) y un aumento de la superóxido dismutasa, como consecuencia de la reducción de la actividad del factor

de transcripción Nrf-2, que se relaciona con la función del canal del CFTR [249].

El estrés oxidativo puede interaccionar y modificar proteínas celulares, lípidos o el ADN, alterando la función de la célula. Múltiples estudios han puesto en relieve la existencia de aumento del estrés oxidativo en pacientes con FQ. Niveles alto de malondialdehído (MDA), peróxidos y de grupos carbonilo, se han encontrado en plasma de pacientes con fibrosis quística, lo que indica la existencia de oxidación lipídica y proteica[250]. Otros estudios han mostrado daño del ADN por estrés oxidativos, presentando niveles altos de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en orina [251]. Lo que podría explicar la existencia de mayor incidencia de neoplasias, sin que se haya relacionado con la gravedad de la enfermedad.

Los isoprostanos proceden de la acción de los radicales libres sobre el ácido araquidónico, procedente de los esterificación de los lípidos por las fosfodiesterasas. Se han encontrado niveles elevados de 8-isoprostano en plasma [252] [253], orina [254] y CAE [255] de pacientes con FQ en situación estable. Se considera un buen marcador de la severidad de la enfermedad, ya que se relaciona con los datos funcionales y radiológicos [256]

La presencia de infección crónica por *Pseudomona aeruginosas*, bacterias del *BurKholderia cepacia* complex o *Staphylococcus aureus*, causan destrucción pulmonar y pérdida de función pulmonar, lo que se relaciona con el estado nutricional, debido al alto gasto energético que conlleva la inflamación y la infección pulmonar [257]. Se ha objetivado

aumento de grupos carbonilo y productos finales de la glicación avanzada de proteínas en pacientes con FQ infectados por *Pseudomona aeruginosa* y por *Staphilococcus aureus* [258].

3.- Condensado de Aire Exhalado y Fibrosis Quística:

El aire que espiramos está cargado básicamente de vapor de agua y de un conjunto de moléculas que expresan la situación funcional del pulmón y de otros tejidos. Estas moléculas (volátiles o no) pueden analizarse mediante la condensación del aire exhalado haciéndolo pasar por un circuito frío[259] [260].

La obtención del condensado de aire exhalado (CAE) es una técnica sencilla, no invasiva, que requiere poca colaboración por parte del paciente, reproducible en el tiempo, con períodos de recogida cortos, que no necesita de instalaciones especiales ni de personal particularmente entrenado y que se realiza con instrumental portátil y con un bajo coste [259].

El aire exhalado en su mayoría está constituido por una mezcla de nitrógeno, oxígeno, CO₂, agua, gases inertes y una pequeña fracción de más de 1000 compuestos orgánicos volátiles (VOCs) en concentraciones tan pequeñas como partes por millón (ppm) o partes por trillón (ppt) de volumen [261]. El origen de estos VOCs puede ser por producción endógena o por contaminación ambiental. Además estos VOCs varían de una persona a otra tanto en cantidad como en las características de los mismos, pero unos pocos si son comunes a todos los humanos [262], como el isopreno, la acetona, el etano y el metanol que constituyen productos del metabolismo esencial que pueden aportar información

para el diagnóstico clínico [263].

Entre las sustancias endógenas que pueden encontrarse en el aire exhalado se encuentran gases como el monóxido de carbono (CO) y el óxido nítrico (NO), VOCs como el isopreno, el etano, el pentano y la acetona, y sustancias no volátiles como los isoprostanos, citoquinas, el peroxinitrito, peróxido de hidrógeno y leucotrienos. Estas sustancias se intercambian a través de la membrana alveolocapilar entre la sangre y los alveolos, con la excepción del NO que se produce directamente en la vía respiratoria en casos de inflamación.

En general es en un 99,9% agua destilada, que se condensa a fase gaseosa por la saturación del aire exhalado (fig.1), en el que quedan diluidas las partículas procedentes de las vías aéreas. Esta fase contiene[264]:

1.- Gotas de diferentes tamaños (entre 0,1 y 4 partículas/cm³ de un diámetro medio <0,3 μm[265, 266]), que explican la presencia de componentes no volátiles como el sodio[267].

2.- Compuestos volátiles solubles en agua (exhalados y absorbidos en el condensado) y constituyentes no volátiles (partículas procedentes del epitelio bronquial)

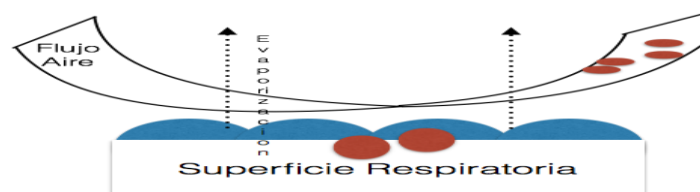


Fig. 1: Esquema del CAE[264].

3.-1.- Medición y recogida de muestra

La recogida de las muestras se realizó siempre en un mismo ambiente del laboratorio, con una temperatura de 20-25 °C y con una humedad relativa del 50-60% . Los pacientes deberán estar al menos 2 horas previamente en ayunas.

La recogida de las muestras se realiza durante 15 minutos, con el paciente sentado, la nariz ocluida y respirando a volumen corriente a través de un tubo, que, distalmente y mediante un generador de frío, condensa el vapor exhalado. El volumen final que se obtiene tras dejar descongelar el producto puede ser distinto en función de diversas variables como el patrón respiratorio, la temperatura, la humedad, el tipo de condensador, etc.[268], en general teniendo al paciente unos 10–15 min. se suelen obtener de 1 a 2 ml. de condensado[269] [260].

Durante la espiración el aire exhalado recorre un condensador que lo congela a 0°C con una mezcla de hielo o hasta -10, o -20 °C mediante un circuito refrigerado, y el condensado se almacena en un tubo de muestra seco y frío. Estas bajas temperaturas tienen su justificación en la necesidad de preservar durante el período de recogida de muestra marcadores especialmente lábiles (p. ej. mediadores lipídicos).

Varios son los factores que se han tendido en cuenta a la hora de realizar la toma de muestra del condensado de aire exhalado [260] [268]: Contaminación ambiental, el patrón ventilatorio, la función pulmonar y el grado de obstrucción, la edad y el sexo, el consumo de tabaco, los ritmos circadianos, la presencia de enfermedades sistémicas y la toma de medicación o comida y bebida previamente a la prueba.

3.2.- Biomarcadores en el CAE

Muchos son los biomarcadores que se han estudiado en el CAE, tanto en población sana como en las distintas enfermedades pulmonares (Fig.2) [270]. Hay diversos trabajos en los que se estudia la expresión de diversas citoquinas y marcadores de estrés oxidativo (H_2O_2 , tirosina, nitrotirosina, nitritos, nitratos, especies reactivas del nitrógeno y eicosanoides), pH, e incluso marcadores tumorales, en el CAE de diversas enfermedades respiratorias como asma, EPOC, bronquiectasias, enfermedades intersticiales y fibrosis quística. [271] [272]

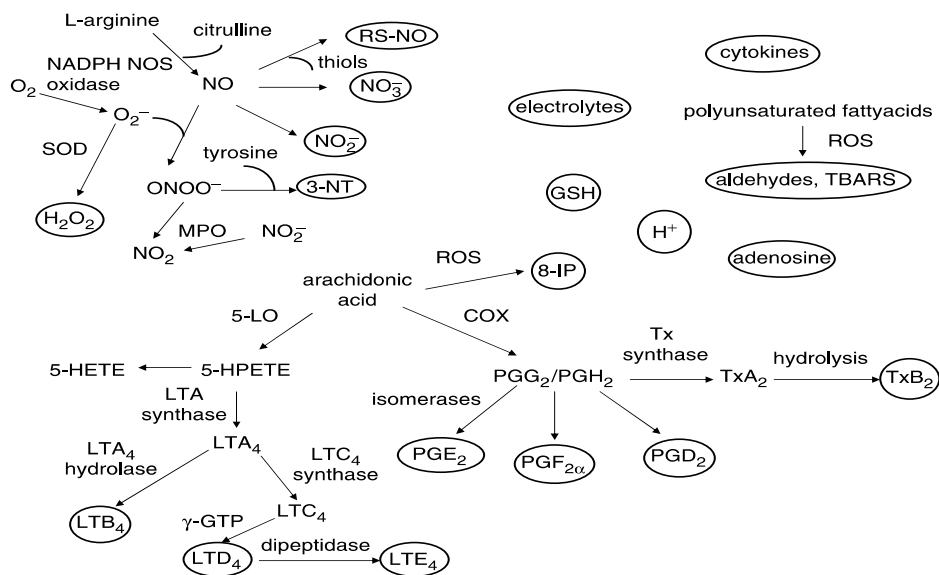


Fig.2: Biomarcadores detectables en el CAE [270].

3.3.- Biomarcadores en la Fibrosis Quística

Son múltiples los estudios que han medido estrés oxidativo en aire exhalado [273-276]. Entre los marcadores de inflamación medidos en aire exhalado en pacientes con FQ destaca, el aumento del CO [277] en situación estable, que aumenta durante las exacerbaciones y mejora con el tratamiento antibiótico, del etano, el pentano(21), 8-isoprostano,

Leucotriena B4 y la IL6 [278] , nitritos, nitratos, nitrotirosina y electrolitos como el sodio y el cloro [255]. El óxido nítrico en cambio aparece bajo debido a un déficit de la enzima que induce su síntesis (iNO). En un estudio[279] se intentó correlacionar el CAE y el BAL, se mostró niveles mayores de 8-isoprostano, pH y Oxido de nitrógeno el CAE y mayor nivel de proteínas en el BAL, concluyendo que hay poca correlación.

Monóxido de carbono

El Monóxido de carbono (CO) se produce endógenamente [280] desde el estrés de la proteína Hemo-oxigenasa 1 (HO-1), que es inducido por oxidantes, citoquinas y por la inflamación. Presenta un efecto antiinflamatorio, antiapoptosis y antiproliferativo[281]; y la sobre expresión de la proteína HO-1 puede proteger frente a la colonización por pseudomona [282].

En pacientes con FQ no tratados con esteroides se ha visto una relación entre los niveles en el aire exhalado de CO y etano con la RV/TLC y el FEV1 [277]. Se considera un marcador de severidad. Disminuye con el uso de corticoides[278].

La unión del CO con la hemoglobina forma la carboxihemoglobina (Hb-CO) que se ha visto también aumentada en procesos inflamatorios, pudiendo ser de utilidad la diferencia arterio-venosa de Hb-CO.

Peroxido de Hidrogeno (H₂O₂):

En la FQ hay aumento del estrés oxidativo en la vía aérea. La medición de no ha mostrado estar aumentada con algunos artículos, no

relacionándose sus niveles con la función pulmonar [283]. Otros estudios si han demostrado aumento durante las exacerbaciones, mejorando con el tratamiento antibiótico [284], sin que haya demostrado ser un marcador para predecir exacerbaciones [285].

El pH del condensado de aire exhalado:

La medición del pH en el aire exhalado constituye también un marcador de inflamación de la vía aérea en pacientes con Fibrosis Quística, presentando valores más bajos que en la población sana [286], disminuyendo más en las exacerbaciones, y mejorando posteriormente con el tratamiento [287].

Aquellos que se encuentran colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, presentan pH más bajos, no mejorando con la toma de corticoides, como ocurre en las exacerbaciones del asma [288].

Prostaglandinas (PG):

Se han encontrado niveles elevados de PGE₂ en pacientes con FQ, aumentando en las exacerbaciones [256]

8-Isoprostano:

Es un marcador de la peri-oxidación lipídica, se encuentra elevado en pacientes con FQ, con una relación negativa con el FEV1 [255]. A diferencia de otros marcadores a pesar de provenir del ácido araquidónico no se ve afectado por el uso de corticoides, ni por una dieta rica en antioxidantes, ya que tiene más relación con la respuesta inmune [253].

Niveles altos de 8-isoprostano se han observado en pacientes con FQ en situación estable y mayor durante las exacerbaciones[255, 256]. No se encontraron relación con el FEV1, Shwachman score, y positiva con el Chrispin-Norman score[256].

Leucotrienos:

Niveles altos de se han encontrado en el CAE de pacientes con FQ durante las exacerbaciones, reduciéndose los niveles tras 2 semanas de tratamiento antibiótico[278].

Pentano:

Es un indicador de la peroxidación lipídica. En reciente estudios comparando sujetos sanos con pacientes con FQ se ha visto un aumento de este en los pacientes con FQ en el aire exhalado [289].

Etano:

Se ha relacionado con mayor grado de obstrucción y presenta buena relación con los niveles de CO y con el grado de obstrucción [290]. Es un indicador de la peroxidación lipídica.

IL-8, IL-6, Il 10, TNF-alfa y Leucotrienos B14:

Los pacientes con FQ presenta aumento de metabolitos de la 5-lipooxigenasa procedentes del ácido araquidónico. El leucotrieno B4 es un potente quimiotáctico para neutrófilos [278]e induce la producción de citoquinas (IL-6, IL-8 y TNF-alfa) y de radicales libres.

La IL-6 presenta tanto efecto inflamatorio como antiinflamatorio al actuar sobre la regulación del TNF-alfa; así como también aumenta la secreción de anticuerpos por los linfocitos B, hipergammaglobulinemia y aumenta el depósito de inmunocomplejos. La IL-6 aparece aumentada en pacientes con exacerbación con FQ comparado con la población normal; así como también entre los pacientes con FQ es mayor entre los que presentan cultivo de esputo positivo para Pseudomona en comparación con otros agentes infecciosos, y se ha visto reducción de sus niveles tras 2 semanas de tratamiento antibiótico[278].

IL-10 es una citoquina con efecto antiinflamatorio. Juega un papel importante en la regulación del TNF-alfa, de la IL-1 y de la quimocina derivada de keratocitos (CK). Aunque en principio podríamos considerarla con efectos beneficiosos, se ha demostrado que podría tener un efecto deletéreo en los cuadros infecciosos al inhibir los mecanismos defensivos como el reclutamiento de neutrófilos necesario para combatir la infección.

Se ha visto también niveles altos de IL-17 en los neutrófilos y en las células mononucleares, cuya función es la de atraer a los neutrófilos y de intervenir en la defensa frente a bacterias Gram-negativas[204].

Malondialdehído:

Es un marcador de estrés oxidativo, de la peroxidación lipídica. Se han encontrado aumento de niveles en esputo, CAE y plasma de pacientes con FQ, frente a controles sanos [291].

Nitrito, nitrato y nitrotirosina

Se encuentran elevados en el condensado exhalado y en esputo se encontraron en niños con fibrosis quística estable y durante las exacerbaciones.

A pesar que el óxido nítrico (NO) aparece bajo en el aire exhalado de los pacientes con FQ, este no representa realmente la producción endógena de NO que se puede obtener al medir los niveles de nitrato que si se encuentran elevados, y se relacionan con los niveles de leucocitos y neutrófilos [292], pero el nitrato puede ser transformado a nitrito por las bacterias de la orofaringe, así como su medición se ve influenciada por la dieta [293]. Otros estudios han demostrado como *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con FQ adquieren en esas condiciones una forma anaerobia usando el NO como fuente electrones en lugar del O₂ para obtener energía por medio de la fosforilación oxidativa, siendo el amoníaco el resultado final de este proceso [294]. La medición del amoníaco en secreciones traqueales o en esputo se ha visto como disminuye cuando se trata la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

SEGUNDA PARTE:

VI.- HIPÓTESIS DEL ESTUDIO :

1.- El sueño en pacientes con Fibrosis Quística es distinto que en población sana.

2.- Las variables cardiorrespiratorias del sueño se relacionan con los datos de función pulmonar, variables clínicas de inflamación sistémica y de inflamación y estrés oxidativo en vía aérea, en pacientes con Fibrosis Quística.

3.- La presencia de hiperinsuflación empeora la calidad del sueño y las variables cardiorrespiratorias durante el sueño.

4.- El SNIFF puede ser una herramienta útil para definir la existencia de hiperinsuflación en pacientes con Fibrosis Quística.

VI.- MATERIAL Y MÉTODO:

1.- Población de estudio:

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles que incluye pacientes mayores de 16 años diagnosticados de Fibrosis Quística en situación estable que quieran participar, procedentes de la consulta de la unidad de fibrosis quística del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Se tomará una muestra de 25 pacientes con fibrosis quística,:

Criterios de Inclusión:

- 1.- Mayores de 16 años con diagnóstico de Fibrosis Quística y presencia de enfermedad pulmonar.
- 2.- Estar en situación estable. Al menos 2 semanas desde la última exacerbación.

Criterios de exclusión:

- 1.- Negativa del paciente para participar.
- 2.- No estar en condiciones para realizar alguna de las pruebas.

Se precisó también de un grupo control. Se seleccionó entre los estudiantes de enfermería y medicina que rotaron por el Servicio de Neumología del Hospital Virgen de la Arrixaca; así como del personal del Servicio.

El criterio de exclusión de los controles:

- 1.- Negativa del paciente a participar en el estudio.

- 2.- Presencia de enfermedad respiratoria crónica (Asma, EPOC...)
- 3.- Presentar una infección respiratoria en el último mes.
- 4.- Ser fumador activo.

Se compararon con población sana, no fumadores, sin antecedentes médicos de asma ni de otras enfermedades con inflamación pulmonar o sistémica. Se reclutaron entre población estudiante (estudiantes de enfermería o de medicina) y colaboradores sanos de la unidad. Se le dió una hoja informativa y firmaron un consentimiento informado.

2.- Proyecto de Investigación:

A cada paciente se le entregará previamente una hoja explicativa del proyecto (Anexo 2) y un consentimiento informado (Anexo 1), que será firmado por el paciente o por los padres en caso de minoría de edad.

Se realizará en primer lugar una polisomnografía cardiorrespiratoria domiciliaria durante horas de sueño nocturno, en colaboración con el Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) de la Universidad de Murcia, que facilitará un polisomnógrafo y sus instalaciones para el análisis del estudio.

En segundo lugar se realizará un estudio de función pulmonar completa (pletismografía, espirometría, difusión de CO, sniff, p 0,1 y PIM y PEM) en el Servicio de Neumología del Hospital Virgen de la Arrixaca.

Se tomará una muestra de sangre y de condensado de aire exhalado en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Virgen de la Arrixaca, para medición de citoquinas por el Servicio de Inmología del Hospital Virgen de la Arrixaca (Il6 e Il10). El suero y el condensado serán también enviado al CEBAS-CSIC para la determinación de marcadores de estrés oxidativo (Isoprostanos).

Los pacientes tenían que estar en situación estable, al menos 2 semanas sin presentar una exacerbación. Para poder comparar las distintas variables, todas las pruebas se realizaron en un periodo de 24h, para poder ser comparables con la situación del paciente.

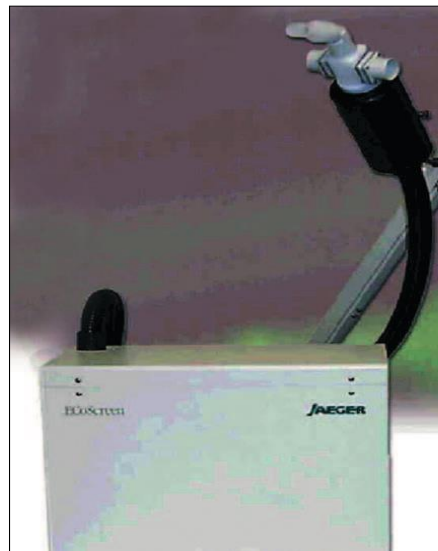
El proyecto está financiado por una Fundación para la Formación e Investigación sanitaria de I Región de Murcia: Nº de Proyecto CJ/11/08. (Anexo3).

El proyecto presenta el visto bueno del comité de ética del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (anexo 4)

3.- Condensado de aire exhalado:

El aire que espiramos está cargado básicamente de vapor de agua y de un conjunto de moléculas que expresan la situación funcional del pulmón y de otros tejidos. Estas moléculas (volátiles o no) pueden analizarse mediante la condensación del aire espirado haciéndolo pasar por un circuito frío.

La obtención del condensado de aire exhalado (CAE) es una técnica sencilla, no invasiva, que requiere poca colaboración por parte del paciente , reproducible en el tiempo, con períodos de recogida cortos, que no necesita de instalaciones especiales ni de personal particularmente entrenado y que se realiza con instrumental portátil y con un bajo coste[259].



La recogida de las muestras se realizó siempre en un mismo ambiente del laboratorio, con una temperatura de 20-25 °C y con una humedad relativa del 50-60% . Los pacientes deberán estar al menos 2 horas previamente en ayunas.

La recogida de las muestras se realizó con el equipo “EcoScreen 1” (Jaeger Tonnies, Hoechber, Alemania) durante 20 minutos, según el protocolo establecido[295] [296].

Protocolo de Recogida de muestra del CAE

- 2 horas previas de ayunas. Lavado bucal con agua destilada.
- Poner en marcha el equipo
- Colocar el cabezal en el núcleo frío
- Esperar 20 minutos a que se enfríe el núcleo.
- Sentar al paciente, colocar pinzas nasales y la boquilla desechable
- Conectar el medidor de volumen en la rama inspiratoria
- Comenzar a respirar de forma pausada durante 15 minutos

El equipo “EcoScreen 1” es un sistema de refrigeración eléctrica, formado por una boquilla bucal asociado a un sistema de válvula unidireccional, con lo que al respirar el aire inspirado y exhalado van separado, y lleva un recolector del condensado, todo ello unido a la fuente de alimentación a través de un brazo extensible, que permite ajustarse en altura al paciente (fig.2) . Alcanza una temperatura de menos 10°C, y está equipado con un espirómetro que registra el volumen de aire exhalado.

En el sistema “EcoScreen 1”, el volumen recogido es proporcional al tiempo[297], con 20 minutos se obtienen al menos 3 ml, ya que una vez obtenido el condensado esta será colocado en 2 alicuotas (Eppendorf ®)

de 1,5 ml para su posterior congelación a menos 80°C hasta el momento de su procesamiento.

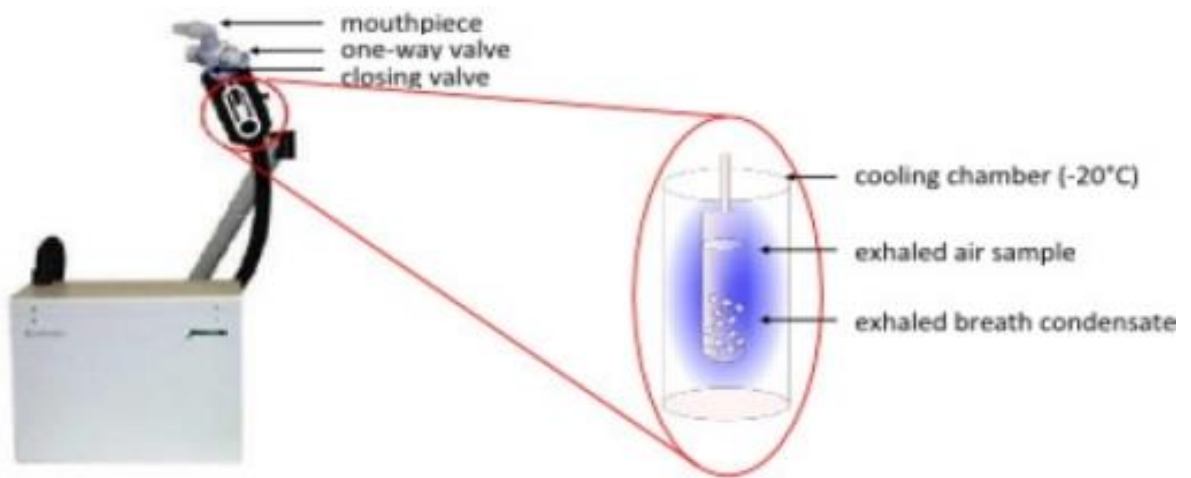


Fig. 2: Esquema del EcoScreen1 [264]

a .- Procesamiento de las muestras:

El condensado posteriormente, debe de almacenarse a – 70 ó -80° C para su futuro análisis. Los distintos biomarcadores se pueden analizar por diferentes técnicas, ya sea por técnicas de cromatografía y/o espectrofotometría de extracción o por enzimoimmunoensayo (ELISA) [272].

b .- Analisis del Condensado de Aire Exhalado

1.- Medición del pH.

Se midieron en analizador de gases. Radiometer, ABL800 Flex inmediatamente después de obtenerse el condensado.

2.- Medición de Isoprostanos: Espectrometría de Masas:

La medición de los isoprostanos será realizada mediante cromatografía líquida de alta resolución asociada a espectrometría de masas. UHPLC/MS/MS: Ultra high pressure liquid chromatography– triple quadrupole–tandem mass spectrometry (UHPLC-1290 Series and a 6460 QqQ–MS/MS; Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) [298]. La medición fue realizada en el CEBAS, instituto de investigación perteneciente al Centro Superior de investigaciones Científicas (CSIC), según protocolo establecido [299].

Se midieron metabolitos del 8-Isoprostano:

EICOSANOID ANALYTE	TYPE	Familia	Funciones
2,3-dinor-8-iso-PGF _{2α}	ISOP	15 serie AA	Estrés oxidativo
8-iso-15(R) –PGF _{2α}	ISOP	15 serie AA	Estrés oxidativo
8-iso-PGF _{2α}	ISOP	15 serie AA	Estrés oxidativo
8iso-15Keto-PGF _{2α}	ISOP	15 serie AA	Estrés oxidativo
ENT-8-ISO-15S-PGF _{2α}	ISOP	15 serie AA	Estrés oxidativo

4.- Analítica General y gasometría venosa.

Se realizó en el laboratorio del Hospital Virgen de Arrixaca.

- 1.- Bioquímica, incluyendo ProBNP, Procalcitonina, PCR, y VSG. Se realizaron con el equipo: COBAS 8000 (Roche®).
- 2.- Hemograma. Equipo XN 3000 (Sysmex®).
- 3.- Coagulación incluyendo Dimero D. Equipo ACL TOP 320 (Izasa®).
- 4.- Gasometría Venosa. Equipo ABL 800 (Radiometer®)

5.- Polisomnografía Nocturna Domiciliaria:

Las características del sueño fueron medidas mediante la realización de polisomnografía (PSG) domiciliaria SOMNOscreen 10-20 (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Germany. Fig.3)



Fig. 3: SOMNOscreen 10-20.

Las fases de sueño se midieron según protocolo de la ASSM del 2007: Electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), medición de electromiograma (EMG) en mentón y en miembros inferiores (MMII). Se realizó doble monitorización del EEG, ya que al realizarse en domicilio, de forma no vigilada, no se podría reponer los electrodos que se moviesen o no tuviesen buena señal.

Derivaciones: F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1 y O1-M2

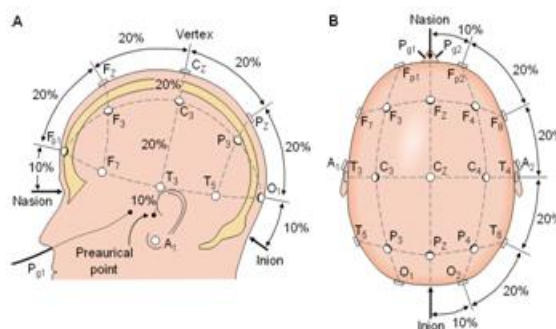


Fig. 4.- Derivaciones EEG

Las variables cardiorrespiratorias incluyeron flujo nasal mediante cánula y termistor, movimientos torácicos y abdominales, pulsioximetría y electrocardiograma (ECG).

- **APNEA:** Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 s de duración
- **HIPOPNEA:** disminución del flujo de la respiración en un 30% durante al menos 10 segundos, asociado a bien alteraciones en el intercambio gaseoso. Caída SatHbO₂ de un 3% o despertar transitorio por EEG (arousals) o aumento del esfuerzo respiratorio posterior.
- **Microarousal:** Se define como un cambio brusco en el EEG de al menos 3 segundos, en el sueño no REM puede o no acompañarse de cambios en el EMG, pero si en la fase REM.
- **Frecuencia Respiratoria:** Se midió con el sumatorio de las bandas, torácica y abdominal.

Los estudios se realizaron en el domicilio del paciente. Para ello se trasladó allí un técnico de sueño que realizó la monitorización y comprobación de las señales.

La polisomnografía domiciliar no vigilada por técnico se incluye dentro de los estudio de sueño tipo 2, considerado un método útil en el diagnóstico de los problemas respiratorios del sueño[300].

6.- Estudio de Función Pulmonar:

A todos los pacientes se les realizó pruebas de función pulmonar completas , realizadas en el laboratorio de función pulmonar del servicio de neumología del hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Se utilizó la cabina pletismográfica ZAN 530 (Germany, nspirehealth).

El estudio incluyó: Espirometría simple, Espirometría forzada, Pletismografía, Difusión de Monóxido de carbono (CO) , estudio de fuerza muscular: PIM (tanto en TLC como a volumen corriente CFR), PEM (Tanto a CFR como a VR) y Sniff nasal Inspiratory Pressure (SNIP) , y medición del patrón ventilatorio incluyendo la $P_{0,1}$ (Presión de oclusión media a los 100 milisegundos del inicio de la inspiración).

a.- Medición patrón respiratorio:

Para el registro del patrón respiratorio se realizó a través del neumotacógrafo del pletismógrafo. Tras unos 10-30 minutos de reposo, se coloca al paciente a respirar a través de la boquilla. En primer lugar se efectuó un registro de unas 30 ó 40 respiraciones, midiéndose el volumen corriente (V_t), el tiempo inspiratorio (T_i), el tiempo espiratorio (T_e) y la frecuencia respiratoria (FR). A partir de estos datos se calcula el volumen minuto (VE), y el flujo inspiratorio (V_t/T_i).

La medición de la $P_{0,1}$, se realiza mediante la realización de oclusiones aleatorias de la inspiración. Durante la espiración se activa la válvula, para que en la próxima inspiración se realice la oclusión de

forma transitoria, durante al menos 0,25-0,3 segundos. [157]. Se deben realizar al menos 6 maniobras.

b.- Medición de la Fuerza Muscular:

La Presión Inspiratoria máxima (PIM) fue medida en sobre capacidad funcional residual (CFR) y sobre volumen residual (VR). Se realizaron al menos 3 medidas válidas seleccionando la mayor. La Presión Espiratoria Máxima (PEM) sobre capacidad pulmonar total (TLC) y sobre (CFR) [115, 301]. La CFR constituye el punto de equilibrio entre las fuerzas de retracción elásticas del pulmón y de la caja torácica, por lo que la medición en CFR es más representativa de la fuerza realizada por los músculos respiratorios. A pesar de lo cual normalmente la pruebas se realizan a VR y TLC, ya que es más fácil de realizar por los pacientes[134]. La PIM en CFR puede ser hasta un 30% inferior a la medida en VR [302].

Se realizan colocando al paciente sentado, con la espalda recta y pinza en la nariz. Se debe estimular verbalmente al paciente, se recomienda conseguir tres maniobras aceptables con una variación inferior al 20%.

c.- Medición de Sniff

Es una maniobra más natural, lo que facilita que el paciente la haga más fácilmente. Se determina la presión nasal durante una inhalación máxima. Es una prueba dinámica[115]

Se realizó según los protocolos establecidos[303, 304]. Se determina la presión nasal durante una inhalación máxima. En los sujetos sanos la presión medida en el esófago durante el Sniff is próxima a la que se mide en la boca, nasaofaringe y nariz Se determina la presión nasal durante una inhalación máxima [129]

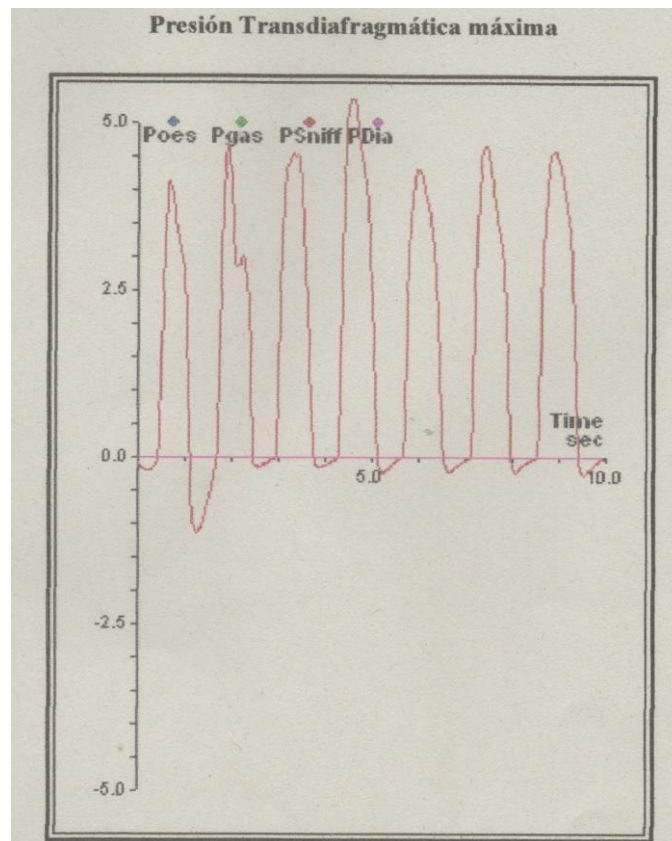


Fig.5.- Sniff test

Se coloca un catéter en una de las narinas, manteniendo libre la otra. Debe de estar sentado con las piernas flexionadas. Se le instruye para que haga inspiraciones lo mas fuertes posibles y rápidas con espiraciones normales. Se debe repetir al menos 10 veces. Se repite una vez con cada narina y se elige la mayor. (2 veces con diferencia del 5%)

d.- Pruebas de Función Pulmonar completas: Espirometría Forzada, Pletismografía y Difusión de monóxido de carbono (CO).

El estudio funcional respiratorio se realizó en la cabina pletismográfica ZAN 530. Se siguieron los protocolos de la ATS/ERS [305] [306] [307].

Para definir hiperinsuflación se utilizó como punto de corte el límite superior de la normalidad, según las el consenso de la Sociedad Europea de Respiratorio de 1995[308], utilizando para los menores de 18 años la fórmula de Zapletal[309].

7.- Estudio estadístico:

Se realizó el estudio estadístico con el programa SPSS 21. Se realizaron las comparaciones de las medias con la t de student en aquellas variables que mostrasen una distribución normal (kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk) , en caso contrario se realizaron por pruebas no paramétricas (U de Mann-Whiney) . Las variables dicotómicas se compararon con las tablas de contingencia usando de estadístico la χ^2 de Pearson. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron con las correlaciones de Pearson y Spearman. Para comparar variables cuantitativas con cualitativas se realizaron regresiones lineales y logísticas. En los casos en los que se compararon variables cuantitativas en grupos de más de 2 componentes se utilizo la ANOVA, en aquellas variables que siguiesen una distribución normal y en caso contrario pruebas no paramétricas como Kruskal-Wallis.

VII: RESULTADOS:

A.- POBLACIÓN DE ESTUDIO :

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó pacientes mayores de 16 años diagnosticados de Fibrosis Quística en situación estable, comparándolos con un grupo control similar en rango de edad y sexo. Los pacientes con FQ si presentaron, un IMC inferior al grupo control (21 frente 24, p:0,003).

Tabla 1.- Diferencias de las medias entre las variables demográficas y SAHS.

	Casos:	Controles:	p<
n	24	25	
Edad (años)	26,7 ± 9,9	28,3 ± 8,9	0,308
Mujeres	14	14	1
Hombres	11	11	1
IMC (Kg/m²)	21±3,3	24±3,1	0,003**
SAHS (IAH≥5)	7	11	0,467
SAHS modera (IAH≥15)	2	2	0,848

IMC: índice de Masa Corporal **SAHS:** síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Dado que se quería determinar la existencia de diferencias en el sueño, entre los pacientes con FQ y la población general; y en caso de existir, intentar establecer aquellos factores que podrían justificar dichas diferencias, se eliminó un caso, al presentar un síndrome de apnea-hipopnea severo (IAH: 51), lo que podría actuar como factor de confusión. Se mantuvieron los SAHS leves y moderados, no existiendo diferencias en ambos grupos.

Tanto a los pacientes con FQ como a los controles, además de la realización de la polisomnografía domiciliaria, se les realizó estudio de función pulmonar completo, incluyendo datos del patrón respiratorio, del centro respiratorio y de la fuerza muscular, así como medición de inflamación y estrés oxidativo en la vía aérea, mediante la recolección de un condensado de aire exhalado.

Tabla 2.- Diferencias de las medias en las variables del patrón Respiratorio.

	Casos:	Controles:	p<
N	24	25	
P0,1 medio (kPa)	0,375±0,150	,175±0,99	< 0,0001***
P0,1/PIM	0,1227±0,067	0,0357±0,028	<0,0001***
Vt/Ti (l/s)	0,5104±0,21	0,46±0,14	<0,0001***
Ti/tot (s)	0,42±0,5	0,45±0,7	0,082
FR (rpm)	19,7±5	17,5±5	0,087
Vt (l)	0,65±0,43	0,743±0,23	0,93
Vt (%)	137,2±71,2	124,22±37,2	0,804
VE (l/min)	15,03±5,9	12,4±3,4	0,161
VE (%)	125,3±49,2	105±27,9	0,231

Vt: Volumen corriente, **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

En lo datos del patrón respiratorios, los pacientes con FQ presentan una aumento de la P01 y del flujo inspiratorio (Vt/Ti). Dentro de los datos de función pulmonar, los pacientes con FQ presentaron peor función pulmonar medida por la espirometría (FEV1,: p<0,0001; FVC, p:0,001; FEF25-75%: p;<0,0001). En relación a la fuerza muscular respiratoria, en nuestro estudio encontramos una disminución del Sniff, como marcador de fuerza diafragmática, de la PIM y PEM medidos sobre CFR (PIM en CFR, p:<0,0001 y PEM en CFR, p:<0,0001) y el PEM medido desde capacidad pulmonar total (PEM en TLC, p:0,007) y no así cuando el PIM es medido sobre volumen Residual (PIM en VR, p:0,538).

También se objetivó un mayor riesgo de fatigabilidad muscular medido por el índice de tensión-tiempo de los músculos respiratorios (TTmus, p: <0,0001), y mayor limitación mecánica generada por el aparato respiratorio, medida por la impedancia inspiratoria efectiva (IIE, p: <0,00001).

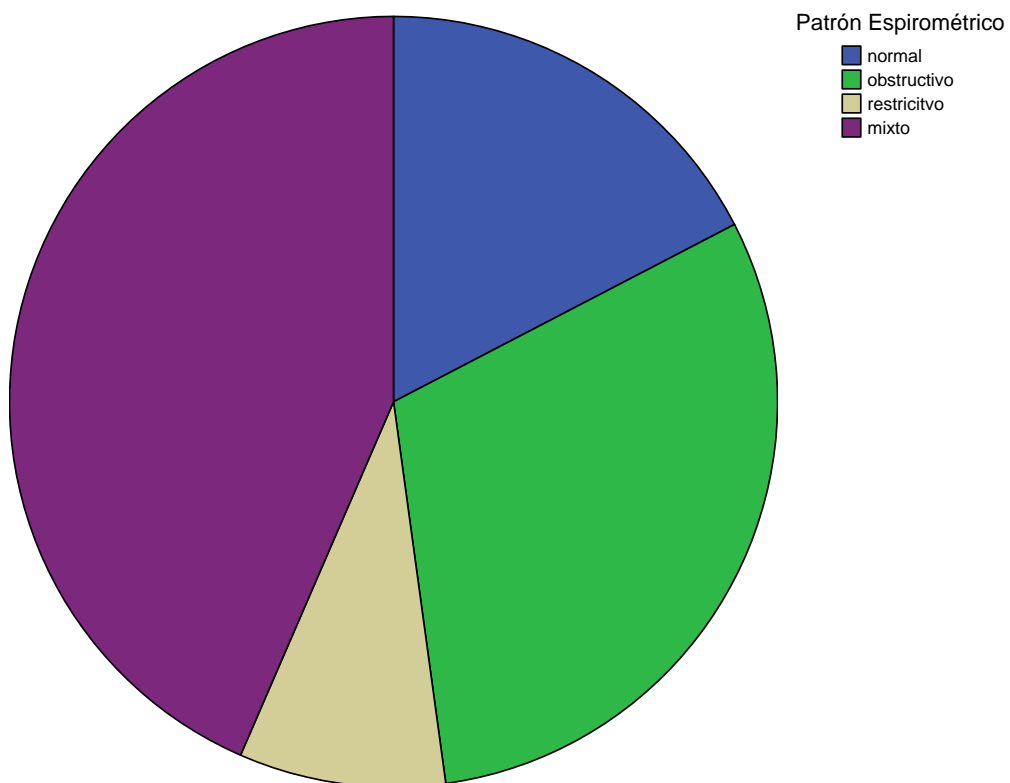
Tabla 3.- Diferencias de las medias entre las variables de Función Pulmonar y Fuerza Muscular.

	Casos:	Controles:	p<
N	24	25	
SpO2 (%)	97,71±1,82	99,42±0,7	<0,0001***
FEV1 (%)	62,82±29	103,9±12,7	<0,0001***
FVC (%)	79,9±26,13	105,3±14,7	0,001**
FEF25-75 (%)	36,44±36,1	92,9±16,01	<0,0001***
FEF2575/FVC (%)	0,437±0,3	0,94±0,225	<0,0001
PIM en CFR (kPa)	3,86±2,1	5,9±2,3	<0,0001***
PIM en CFR (%)	39±21,6	56,9±15,9	<0,0001***
PEM en CFR (kPa)	3,78±3,2	7,79±3,1	<0,0001
PEM en CFR (%)	23,3± 21,9	43,4±13,3	< 0,0001**
PIM en RV (kPa)	7,8±2,8	8,1±2,5	0,538
PIM en VR (%)	80,4±28,9	81,9±19,8	0,426
PEM en CPT (kPa)	7,48±3,02	9,91±2,8	0,007*
PEM en CPT (%)	46±21,4	56,1±12,86	0,008*
TLC (%)	85,9±14,3	-	
RV (%)	115,2±77,5	-	
RV/TLC (%)	123,8±70,9	-	
CFR (%)	126,5±19,5	-	
CFR/TLC (%)	155,65±19,5	-	
Sniff (kPa)	4,23±1,4	5,67±1,5	0,003*
TTmus	0,0506±0,03	0,0166±0,0133	<0,0001***
IIE	0,9262±0,43	0,382±0,2115	<0,0001***

FEV1: Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **PEM:** Presión Espiratoria Media, **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima **Vt:** Volumen Corriente, **Sniff:** Sniff Nasal Inspiratory Pressure . **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **TTmus:** Índice Tiempo-Tensión de los músculos respiratorios **IIE:** Impedancia Inspiratoria efectiva. **VR:** Volumen Residual. **CFR:** Capacidad Funcional Residual **CPT:** Capacidad pulmonar Total * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Los pacientes con FQ suelen presentar un patrón ventilatorio obstructivo. En nuestro estudio el patrón mas frecuente fue el patrón obstructivo con disminución de la FVC (43%), en los que se descartó la presencia de restricción en la pletismografía, seguido del Obstructivo (30%) y patrón compatible con la normalidad (17%), sólo en dos casos se objetivó un patrón restrictivo, no demostrándose en uno de los casos por la medición de la TLC en la pletismografía.

Fig.1. Patrón Espirométrico: Pacientes con FQ.



En los datos del condensado de aire exhalado, si presentaron un pH más bajo (6,072 frente a 6,989; $p < 0,0001$), lo que indicaría mayor inflamación, sin encontrar diferencias en los datos de estrés Oxidativo.

Tabla 4.- Diferencias de las medias en las variables del Condensado de Aire Exhalado.

	Casos: 24	Controles: 25	p<
pH del CAE	6,072±0,63	6,989±0,34	<0,0001***
8-ISO (ng/ml)	4,643±2,74	4,69±2,8	0,782

CAE: Condensado de Aire Exhalado **8-ISO**: Metabolitos del 8-Isoprostano. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Se midieron variables de inflamación sistémica en pacientes con FQ.

Tabla 5.- Valores analíticos medios en pacientes con FQ.

Datos de Laboratorio	Medía ±DS
pCO2 venoso (mmHg)	46,04±8,32
HCO3⁻ venoso (mmol/L)	24,6±2,23
ProBNP (pg/ml)	56,14±52,2
Procalcitonina (ng/ml)	0,77±0,06
PCR (mg/dl)	1,3±1,5
VSG (mm/h)	43,9±38,31
Neutrofilos (%)	66,13±12,1

PCR: Proteína C Reactiva. **VSG**: Velocidad de Sedimentación Globular **CAE**: Condensado de aire Exhalado **8-ISO**: Metabolitos del 8-Isoprostano. **ProBNP**: Propeptido Natriurético Cerebral * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

B.- RESULTADOS DE LAS VARIABLES DEL SUEÑO:

B1.- Calidad del Sueño:

El primer objetivo era determinar si el sueño es diferente entre controles y pacientes con FQ.

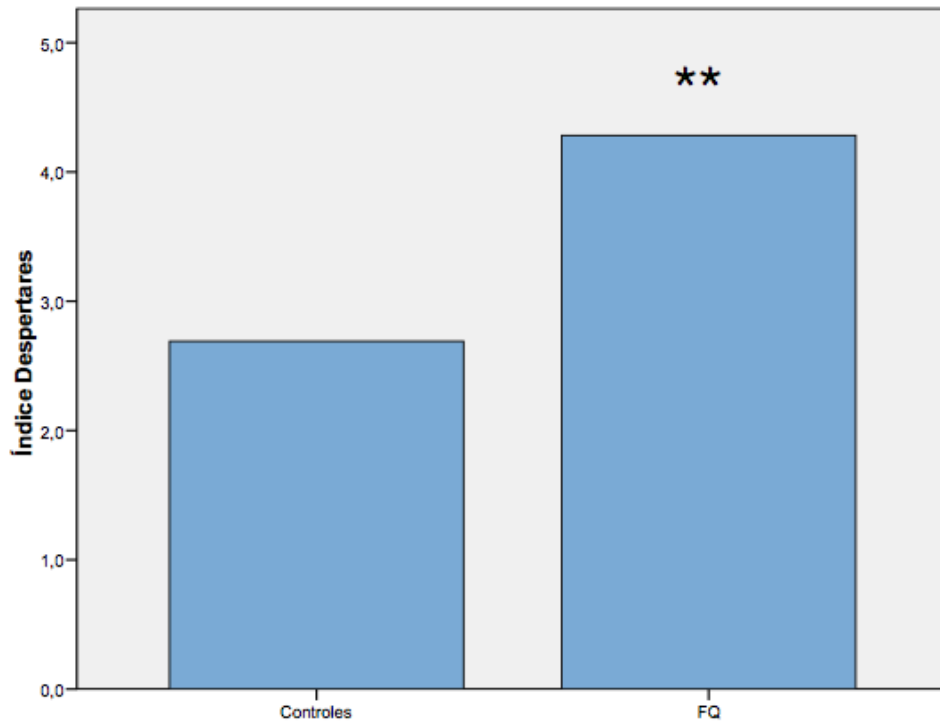
Tabla 6.- Diferencias de las medias entre las variables del sueño.

	Casos:	Controles:	p
n	24	23	
Calidad del Sueño			
Tiempo de sueño (min)	338,7±42,4	370,8±74	0,095
Sueño eficiente (%)	74,4 %	79,4%	0,098
Sueño Sostenido (%)	82,9%	87,9%	0,068
Índice de Despertares(e/h)	4,3±2,2	2,6±1,2	0,002*
Latencia Sueño (min)	38,1 ± 25,5	42,6 ± 29	0,705
Latencia de REM (min)	132 ± 65,2	125,2 ± 43,7	0,917
Sueño profundo (%)	32,9±10,1	33,1±8,4	0,964
Sueño REM (%)	20,5±6,9	22,2±5,3	0,393
Ciclos de Sueño	3,5±0,7	3,6±0,5	0,428
Sueño profundo (%)	32,9±10,1	33,1±8,4	0,964
Sueño REM (%)	20,5±6,9	22,2±5,3	0,393
Microarousal (e/h)	31,47±23,1	34,43±19,45	0,735
Arousal REM (e/h)	24,39±21,9	21,6±12,3	0,835
Oxigenación Nocturna			
Saturación Media (%)	92,6 %	95,9%	<0,0001***
ODI 3% (e/h)	3,64±2,7	1,021±1,8	0,001**
T90 (%)	1,6±2,51	0,13±0,4	0,001**
T90 en REM (%)	15,1±29,1	0,6±1,71	0,025*
Dif.spO2 (%)	4,9±2,0225	3,53±1,4	0,023*
Disturbios Nocturnos			
IAH (e/h)	5,2±3,77	4,3±2,4	0,441
IAH en supino (e/h)	6,2±4,3	4,7±4,3	0,317
IAH en REM (e/h)	13,014±10,2	10,9±5,7	0,430
Patrón Respiratorio nocturno			
FR en fase REM (rpm)	21,8±4,9	15,5±2,5	< 0,0001***
FR en fase NREM (rpm)	21,6±6,4	14,5±2,3	< 0,0001***
FR media (rpm)	21,6± 5,7	15,03±2,34	<0,0001***
FC Media (lpm)	68,22±11,68	61,7±6,5	0,043*

REM: Rapid Eye Moviment , **IAH:** Índice de Apnea-Hipopnea **ODI:** Índice de Desaturaciones de O2 **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **PO,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **DifspO2:** Diferencia entre la spO2 despierto y la SpO2 media dormido.. **FC:** Frecuencia Cardiaca. **T90:** Tiempo con saturación inferior al 90%. **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno. **IAH:** índice Apnea-Hipopnea; * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

En las variables del sueño, no hemos encontrado diferencias significativas en la calidad del sueño entre pacientes con FQ y población sana, en relación a eficiencia del sueño, porcentaje de sueño profundo, o de sueño REM, número de ciclos de sueño, latencia del sueño y latencia de fase REM. Pero si presentan un sueño más fragmentado, al presentar un mayor índice de despertares (4,3 frente 2,6; p: 0,002).

Fig.2. Diferencias Índice de Despertares nocturnos. Controles-FQ



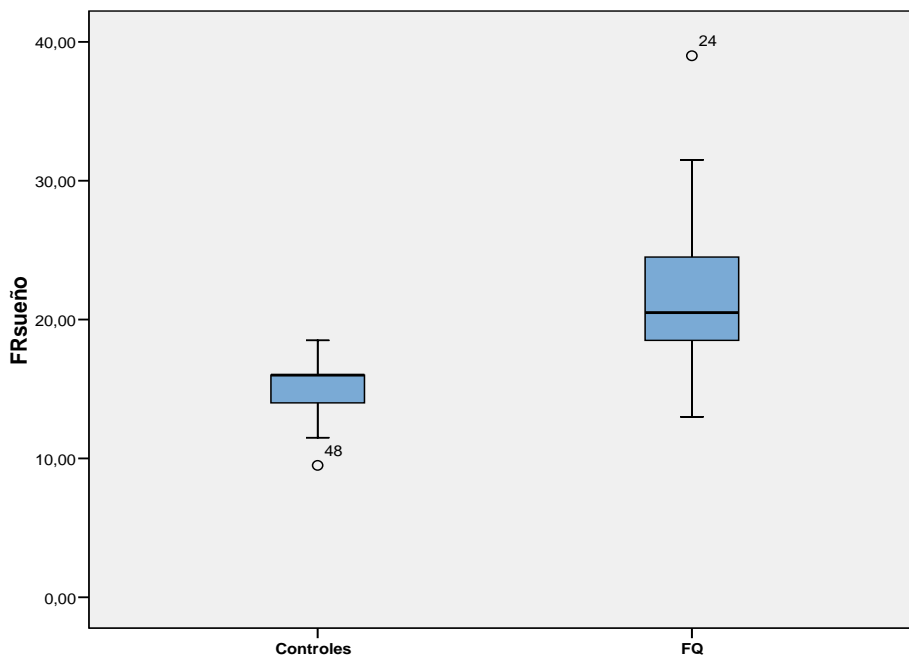
Los pacientes con FQ presentaron una somnolencia ligera medida por la escala de Epworth ($7,47 \pm 4,43$).

B2.- Variables Cardiorrespiratorias durante el sueño:

Las principales diferencias las encontramos en las variables cardiorrespiratorias, y sobre todo a las que hacen referencia al intercambio gaseoso (satO2 media: 92,6% frente 95,9%, p: <0,0001; T90; 1,6 frente 0,13, p: 0,001; T90REM 15,1 frente 0,6, p: 0,001 y ODI3%: 3,64 frente 1,021, p:0,001) , y la frecuencia cardiaca nocturna (68,2 frente 61,7, p: 0,043).

Otros variables no descritas anteriormente y que muestran diferencias, son la frecuencia respiratoria media (21,6 frente 15,03, p:<0,0001), la medida en fase REM (21,8 frente 15,5, p: <0,0001) y en fase no REM (NREM: 21,6 frente 14,5 , p:<0,0001); y la caída de la saturación, entre vigilia y sueño (DifSpO2: 4,9 frente 3,53, p: 0,0023).

Fig.3.- Diferencia en la FR e sueño en controles-FQ.



C.- Variables Cardiorrespiratorias durante el sueño y su relación con la función Pulmonar y variables clínicas e inflamatorias, en pacientes con FQ.

El segundo objetivo del estudio fue establecer como se relacionan las variables cardiorrespiratorias del sueño con las variables de Función pulmonar, variables clínicas y variables de inflamación, tanto sistémicas como medias en el condensado de aire exhalado, en los pacientes con Fibrosis Quística.

C1.- Saturación Media Nocturna

Tabla 7.- Correlaciones: SatO2media-Función pulmonar: Pacientes con FQ.

	r	p<
IMC (Kg/m ²)	0,415	0,049*
spO2 basal (%)	0,608	0,006*
PIM en VR (%)	0,186	0,396
PEM en TLC (%)	0,279	0,198
PIM en CFR (%)	0,004	0,864
PEM en CFR (%)	0,224	0,305
Sniff (kPa)	0,453	0,068
Dlco (%)	0,595	0,003*
FEV1 (%)	0,719	<0,0001***
FVC (%)	0,750	<0,0001***
FEF25-75 (%)	0,648	0,001**
CI (%)	0,560	0,013*
VRE (%)	0,684	0,001**
TLC (%)	-0,279	0,221
RawsTot	-0,493	0,023*
RV/TLC ratio	-0,649	0,004*
IC/TLC	0,571	0,021*
TTmus	-0,133	0,544
IIE	-0,435	0,038*
P0,1/PIM	-0,269	0,214
VE (l/min)	0,393	0,064
Vt (l)	0,361	0,091
Ti/Tot (s)	0,390	0,091
Vt/Ti (l/s)	0,253	0,243
FR (rpm)	-0,088	0,691

IMC: Índice de Masa Corporal **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg. de la inspiración. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **PEM:** Presión Espiratoria Media, **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima **Vt:** Volumen Corriente, **Sniff:** Sniff Nasal Inspiratory Pressure. **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **TTmus:** Índice Tiempo-Tensión de los músculos respiratorios **IIE:** Impedancia Inspiratoria efectiva. **Dlco:** Difusión de Monóxido de Carbono. **Rawtot:** Resistencias pulmonares Totales. * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

En relación a las variables de función pulmonar la saturación media nocturna durante el sueño, se correlaciona con la función pulmonar medida en la espirometría (FEV1: r: 0,719 p:<0,0001; FVC: r: 0,750 p:<0,0001 FEF25-75: r:0,648 p:0,001), con las resistencias pulmonares (r:-0,493 p: 0,023), con el atrapamiento aéreo (RV/TLC: r.-0,649 p: 0,004) , el IMC (r: 0,415 p:0,049) , con la DLCO (r:0.595 p:0,003) y con la impedancia inspiratoria efectiva (r:- 0,435 p:0,038).

Si tenemos en cuenta el patrón ventilatorio, la saturación media se encuentra más baja en los patrones con FVC baja (restricción o mixto). Si distinguimos entre patrón normal, Obstrutivo o Mixto/restrictivo, encontramos peor saturación media nocturna sin diferencias en la saturación basal.

Tabla 8.- Diferencia de Médias . Patrón Espirométrico- SatO2 media

	Normal:	Obstrutivo	FVC baja	p<
N	4	7	12	
SatO2 media (%)	95,5±1	93,3±1,7	91±2,2	0,012*
SpO2 basal (%)	98,7±0,96	98±1,3	96,8±2,2	0,240

Se determinó un punto de corte de la FVC que permitía dividir dos grupos, en una FVC del 80%, en el cual se detectan diferencias significativas.

Tabla 9.- SatO2 media en función de la FVC.

	FVC ≤ 80%	FVC >80%	p<
N	10	11	
SatO2 media (%)	94,2±1,7	90,6±2,11	<0,0001*

Sat O2 media: Saturación media Nocturna * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Tabla 10.- Correlaciones de la FVC en pacientes con FQ.

	R	p<
RV/TLC ratio	- 0,769	<0,0001***
IIM	-0,679	0,001**

RV/TLC: atrapamiento aéreo **IIM:** Impedancia Inspiratoria Máxima * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

La principal variable clínica que estudiamos fue la presencia o no colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (p:0,319) y el número de exacerbaciones el año previo (r: -0,700 p:0,004)

Otros datos que se midieron fueron la Procalcitonina (r:-0,486 p: 0,026) y la afectación cardíaca con la medición del Pro BNP (r:-0,380 p:0,086) (tabla 11). Con respecto a los datos de la gasometría venosa, no se correlacionó con la pCO₂ venosa, pero si con un HCO₃⁻ elevado (r :- 0,543 p:0,004).

Tabla 11.- Regresión Lineal. SatO₂ media nocturna-Colonización: Pacientes FQ.

	Beta	R ²	p<
Col. Pseudomona	-1,533	0,058	0,319

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 12.- Correlaciones: Datos de laboratorio-SatO₂ media

	R	p<
Exacerbaciones (n)	-0,700	0,004 *
Shwachman	0,761	<0,0001***
Chrispin	-0,627	0,001**
Datos de Laboratorio		
HCO₃⁻ venoso (mmol/L)	-0,593	0,004*
pCO₂ venoso (mmHg)	-0,292	0,187
ProBNP (pg/ml)	-0,380	0,089
Procalcitonina (ng/ml)	-0,486	0,026*

ProBNP: Propceptido Natriurético Cerebral.

En relación a las variables de inflamación, medimos inflamación sistémica (PCR, VSG y Neutrófilos en sangre), y la inflamación y el estrés oxidativo en la vía aérea, a través de condensado de aire exhalado. Si

encontramos datos significativos con la inflamación sistémica (PCR: r-0,749 p: <0,0001; VSG: r: -0,810 p: <0,0001 , Neutrófilos: r-0,593 p: 0,007) y con el estrés oxidativo medido por metabolitos del 8-Isoprostano (r: -0,506 p: 0,019)

Tabla 13.- Correlaciones: SatO2 media nocturna-Inflamación.

	R	p<
Datos de Inflamación		
PCR (mg/dl)	-0,749	<0,0001***
VSG (mm/h)	-0,810	<0,0001***
Neutrofilos (%)	-0,545	0,007*
Condensado de Aire Exhalado		
pH del CAE	0,180	0,434
8-ISO (ng/ml)	-0,506	0,019*

PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular CAE: Condensado de aire Exhalado 8-ISO: Metabolitos del 8-Isoprostano. * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Tabla 14.- Regresión Lineal: Proteína C reactiva: Univariante

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	1,591	0,270	0,013*
T90 (%)	0,311	0,281	0,011*
T90REM (%)	0,038	0,521	<0,0001***
Dlco (%)	-0,057	0,442	0,001**
FEV1 (%)	-0,029	0,317	0,010*
FVC (%)	-0,035	0,383	0,004*
FEF25-75 (%)	-0,019	0,208	0,043*
satO2media (%)	-0,457	0,627	<0,0001***
Hiperinsuflacion	1,560	0,253	0,039*
RV/TLC ratio	0,050	0,320	0,018*

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* IMC: Índice de Masa Corporal RawTot: Resistencias totales. FEV1: Volumen Espirado en el primer segundo, FVC: Capacidad Vital Forzada, T90: porcentaje de tiempo con SatO2 inferior al 90%. FEF25-75%: Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, Dlco: Difusión de monóxido de carbono.

En el análisis multivariante se mantiene significativa la Saturación media nocturna, ajustado tanto por la función pulmonar como por la presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y de hiperinsuflación (p:0,001).

C2.- T90 : Tiempo por debajo del 90%

El T90, se define como el porcentaje de tiempo con saturación inferior al 90%, durante el estudio. Al igual que la saturación media se correlaciona con los datos de función pulmonar, la Dlco, las resistencias pulmonares, el atrapamiento aéreo y la impedancia inspiratoria efectiva.

Tabla 15.- Correlaciones: T90-Función pulmonar y Fuerza Muscular: FQ.

	r	p
IMC (Kg/m ²)	-0,361	0,090
SpO2 Basal (%)	-0,426	0,054
PEM en TLC (%)	-0,167	0,445
PIM en VR (%)	-0,075	0,734
Sniff (kPa)	-0,285	0,267
PIM en CFR (%)	0,225	0,302
PEM en CFR (%)	-0,033	0,882
Dlco (%)	-0,516	0,012*
FEV1 (%)	-0,603	0,003*
FVC (%)	0,652	0,001**
FEF25-75 (%)	-0,512	0,018*
CI (%)	-0,353	0,138
VRE (%)	-0,570	0,011*
TLC (%)	0,170	0,463
RawTot (%)	0,526	0,014*
RV/TLC ratio	0,549	0,018*
IC/TLC	-0,402	0,123
IIE	0,478	0,021*
TTmus	0,050	0,819
P01/PIM	0,112	0,611
VE (l/min)	-0,359	0,092
Vt (l)	-0,366	0,086
Ti/Tot (s)	-0,284	0,190
Vt/Ti (l/s)	-0,255	0,240
FR (rpm)	0,225	0,303

IMC: Índice de Masa Corporal **RawTot:** Resistencias totales. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **VE:** Volumen Minuto **IIE:** Impedancia Inspiratoria efectiva. **FC:** Frecuencia Cardíaca **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **Dlco:** Difusión de monóxido de carbono. **SpO2:** Saturación basal de Oxígeno. **Vt:** Volumen corriente. * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Tabla 16.- Diferencias de Medias: T90-Patrón Espirométrico

	Normal	Obstrutivo	FVC baja	P<
n	4	7	12	
T90 (%)	0	1,3±1,5	2,4±3,1	0,050*

La presencia de una FVC baja en la espirometría se relaciona significativamente con un mayor T90. Presentando diferencias significativas con un FVC inferior al 74%.

Tabla 17.- T90 en función de la FVC.

	FVC ≤ 74%	FVC > 74%	p<
N	9	12	
T90(%)	0,64±1,22	3,1±3,3	0,023*

Sat O2 media: Saturación media Nocturna . * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Con respecto a los datos clínicos, si se relaciona con la presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, y no con datos de afectación cardiaca (Pro BNP), los niveles de Procalcitonina o de hipercapnia (pCO2 y HCO3) en la gasometría venosa.

Tabla 18.- Regresión Lineal: T90-Colonización por Pseudomona: Pacientes FQ.

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	2,324	0,203	0,031*

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 19.- Correlaciones: T90-Datos de laboratorio

	r	p<
Exacerbaciones (n)	0,661	0,007*
Shwachman	-0,570	0,007*
Chrispin	0,627	0,002*
Datos de Laboratorio		
pCO2 venoso (mmHg)	0,419	0,052
Hco3 venoso (mmol/L)	0,106	0,637
ProBNP (pg/ml)	0,198	0,389
Procalcitonina (ng/ml)	0,021	0,927

ProBNP: Propéptido Natriurético Cerebral. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Si presenta correlación con datos de inflamación sistémica (PCR: r:0,598 p:0,003,; VSG: r:0,756 p:<0,0001) y de estrés oxidativo en la vía aérea (8-ISO r:0,607 p:0,004).

Tabla 20.- Correlaciones: T90-Inflamación: Pacientes con FQ.

	r	p<
Datos de Inflamación		
PCR (mg/dl)	0,598	0,003*
VSG (mm/h)	0,756	<0,0001***
Neutrofilos (%)	0,378	0,075
Condesado de Aire Exhalado		
pH del CAE	-0,333	0,140
8- ISO (ng/ml)	0,607	0,004*

PCR: Proteína C Reactiva. **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular **CAE:** Condensado de aire exhalado **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

C3.- Saturación nocturna mínima.

No se relaciona con la fuerza muscular. Presentar una satO2 mínima baja, se relaciona con peos función pulmonar, y presentar un VE y Vt más bajos en vigilia.

Tabla 21.- Correlaciones: SatO2 mínima- Función Pulmonar: FQ

	r	p
IMC (Kg/m²)	0,302	0,196
SpO2 Basal (%)	0,311	0,183
PEM en TLC (%)	0,398	0,090
PIM en VR (%)	0,146	0,490
Sniff (kPa)	0,446	0,110
PIM en CFR (%)	0,004	0,989
PEM en CFR (%)	0,206	0,385
Dlco (%)	0,361	0,118
FEV1 (%)	0,448	0,054
FVC (%)	0,496	0,050*
FEF25-75 (%)	0,522	0,022*
CI (%)	0,372	0,141
VRE (%)	0,478	0,052
RawTot	-0,325	0,118
RV/TLC ratio	0,549	0,018*
IC/TLC	0,660	0,010
IIE	-0,406	0,076
TTmus	-0,221	0,348
P01/PIM	-0,291	0,214
VE (l/min)	0,440	0,050*
Vt (l)	0,535	0,015*
Ti/Tot (s)	0,222	0,346
Vt/Ti (l/s)	0,395	0,086

IMC: Índice de Masa Corporal **RawTot:** Resistencias totales. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **VE:** Volumen Minuto **IIE:** Impedancia Inspiratoria efectiva. **FC:** Frecuencia Cardíaca **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **Dlco:** Difusión de monóxido de carbono. **SpO2:** Saturación basal de Oxígeno. **Vt:** Volumen corriente. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

A menor saturación, mayor inflamación sistémica, sin objetivarse mayor inflamación de la vía aérea, pero si mayor estrés oxidativo.

Tabla 22.- Correlaciones: Saturación mínima-Inflamación.

	r	p<
Datos de Inflamación		
PCR (mg/dl)	-0,497	0,030*
VSG (mm/h)	-0,763	<0,0001***
Neutrofilos (%)	-0,395	0,085
Condesado de Aire Exhalado		
pH del CAE	0,320	0,181
8- ISO (ng/ml)	-0,545	0,019*

PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular CAE: Condensado de aire exhalado 8-ISO: Metabolitos del 8-Isoprostano. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 23.- Regresión Lineal: Saturación Mínima-Colonización Pseudomona: FQ.

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	-0,42	0,303	0,012*

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 24.- Correlaciones: Saturación mínima -Datos de laboratorio

	r	p<
IMC (Kg/m ²)	0,309	0,192
Exacerbaciones (n)	-0,509	0,063
Datos de Laboratorio		
pCO2 venoso (mmHg)	-0,047	0,844
Hco3 venoso (mmol/L)	-0,202	0,393
ProBNP (pg/ml)	-0,180	0,474
Procalcitonina (ng/ml)	-0,003	0,989

ProBNP: Propceptido Natriurético Cerebral. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

C4.- T90REM: T90 en fase REM del sueño.

Estudiamos también el porcentaje de tiempo con saturación de O₂ inferior al 90% durante la fase REM. Se ve influenciado por una peor función pulmonar, un peor IMC y por mayor atrapamiento aéreo. No encontramos relación con datos de fuerza muscular, con los datos del Sniff en el límite de la significación.

Tabla 25.- Correlaciones: T90REM-Función Pulmonar: Pacientes FQ.

	r	p<
SpO ₂ basal (%)	-0,307	0,307
IMC (Kg/m ²)	-0,510	0,018*
PIM en VR (%)	-0,101	0,664
PEM en TLC (%)	-0,114	0,622
Sniff (kPa)	-0,502	0,057
PIM en CFR (%)	0,282	0,216
PEM en CFR (%)	0,008	0,974
Dlco (%)	-0,431	0,051
FEV1 (%)	-0,617	0,004*
FVC (%)	-0,609	0,006*
FEF25-75 (%)	-0,597	0,007*
CI (%)	-0,436	0,071
VRE (%)	-0,502	0,034*
TLC (%)	0,306	0,202
RV/TLC ratio	0,558	0,025*
IC/TLC	-0,480	0,070
Rawstot (%)	0,499	0,030*
TTmus	-0,143	0,537
IIE	0,280	0,219
P01/PIM	-0,056	0,811
Vt (l)	-0,408	0,066
VE (l/min)	-0,439	0,046*
Ti/Tot (s)	-0,242	0,290
Vt/Ti (l/s)	-0,334	0,139
FR (rpm)	0,215	0,350

IMC: Índice de Masa Corporal **RawTot:** Resistencias totales. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **Dlco:** Difusión de monóxido de carbono. **SpO₂:** Saturación basal de Oxígeno. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 26.- Diferencia de Medias: T90REM-Patrón Espirométrico

	Normal	Obstructivo	FVC baja	P<
n	4	7	12	
T90REM (%)	0	5,6±7,3	28,4±38	0,070

La presencia de patrón restrictivo tiende a presentar mayor tiempo con saturación inferior al 90% en fase REM, siendo significativo para FVC inferiores al 80%.

Tabla 27.- T90REM en función de la FVC.

	FVC ≤ 80%	FVC > 80%	p<
n	9	12	
T90REM(%)	3,05±5,6	35,2±40,2	0,041*

Con respecto a las variables clínicas, no encontramos relación con la presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. El hecho de presentar un peor T90REM se relacionaría con HCO₃⁻ más alto (r: 0,607 p: 0,004), sin que se haya detectado mayor afectación cardíaca, medida por el ProBNP o en los niveles de Procalcitonina.

Tabla 28.- Regresión Lineal:T90REM-Colonización por Pseudomona: Pacientes FQ.

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	24,367	0,174	0,060

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 29.- Correlaciones: T90REM-Datos laboratorio: Pacientes con FQ.

	R	p<
Exacerbaciones (n)	0,609	0,021*
Shwachman	-0,592	0,008*
Chrispin	0,669	0,002*
Datos de Laboratorio		
HCO3 venoso(mmol/L)	0,607	0,004*
pCO2 venoso(mmHg)	0,411	0,064
ProBNP (pg/ml)	0,226	0,530
Procalcitonina (ng/ml)	0,350	0,140

ProBNP: Propéptido Natriurético Cerebral. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Se relaciona con la inflamación sistémica (PCR: r 0,582 p: 0,007; VSG: r: 0,741 p <0,0001, neutrófilos r:0,459 p: 0,004) y el estrés oxidativo medido en el condensado de aire exhalado (8-ISO: r: 0,616 p: 0,005).

Tabla 30.- Correlaciones: T90REM-Inflamación: Pacientes con FQ.

	r	p<
Datos de Laboratorio		
PCR(mg/dl)	0,582	0,007*
VSG (mm/h)	0,741	<0,0001***
Neutrofilos (%)	0,459	0,036*
Condensado de Aire Exhalado		
pH del CAE	-0,230	0,329
8-ISO (ng/ml)	0,616	0,005*

PCR: Proteína C Reactiva. **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular **ProBNP:** Propéptido Natriurético Cerebral **CAE:** Condensado de Aire Exhalado **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Las variables relacionadas con el intercambio gaseoso se relacionan con una peor función pulmonar, una mayor inflamación y un mayor estrés oxidativo en la vía aérea. No correlacionándose en los controles.

C5.- Diferencia de la Saturación de O2 entre Vigilia-Sueño

La caída de la saturación entre vigilia y sueño se correlaciona con la Frecuencia respiratoria, la P01 y con la Frecuencia cardiaca, tanto si valoramos toda la población como en los pacientes con FQ únicamente (tabla 6-7). En la población general se relaciona con la función pulmonar y con la fuerza muscular espiratoria (PEM a CPT: $r:-0,344$, $p:0,040$; PEM a CFR: $-0,493$, $p: 0,002$), y en pacientes con FQ, por el FEF 25-75% y además de la fuerza muscular espiratoria con la inspiratoria medida en volumen Residual ($r:-0,433$, $p:0,043$).

Tabla 31.- Correlaciones: Diferencia de SpO2 vigilia-sueño: Pacientes con FQ.

	r	p<
FRNREM (rpm)	0,609	0,003*
FRREM (rpm)	0,596	0,004*
FR sueño (rpm)	0,559	0,008*
PIM en VR (%)	-0,433	0,043*
PEM en CPT(%)	-0,591	0,005*
PEM en CFR (%)	-0,514	0,014*
P01/PIM (kPa)	0,542	0,042*
FEF25-75 (%)	-0,514	0,017*
FC Media (lpm)	0,527	0,014*
SpO2 basal (%)	0,142	0,540
RV/TLC (%)	0,207	0,395

FR: Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **PEM:** Presión Espiratoria Media, **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima, **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **FC:** Frecuencia Cardiaca. **VR:** Volumen residual **CFR:** Capacidad Funcional Residual. **REM:** Rapid Eyes Moviment. **SpO2:** Saturación de O2. . * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

Si tenemos en cuenta el patrón espirométrico, hay una tendencia a que sea mayor en aquellos que presentan una FVC baja (p:0,188).

Tabla 32.- Diferencias de medias :Diferencia de SpO2 vigilia-sueño – Patrón Espirométrico

	Normal	Obstruictiv0	Mixto/Restrictivo	P<
n	4	7	12	
DifSpO2(%)	3,3±1,7	5±1,1	5,5±2,4	0,188

Tabla 33.- T90REM en función de la FVC.

	FVC ≤ 74%	FVC>74%	p<
n	9	12	
T90REM(%)	4,2±1,5	6,42±2,14	0,045*

Tabla 34.- Correlaciones: Diferencia de SpO2 vigilia-sueño: Controles

	r	p<
FR sueño (rpm)	-0,165	0,542
SpO2 basal (%)	0,683	0,004*
PEM en CFR (%)	-0,101	0,742
P01 (kPa)	0,210	0,436
Vt (l)	-0,170	0,528
FEV1 (%)	-0,060	0,825
VE (l/min)	0,456	0,076
FR vigilia	0,743	0,001**
FC media (lpm)	0,242	0,367

FR: Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, a, **PEM:** Presión Espiratoria Media, **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima: Índice. **FC:** Frecuencia Cardiaca **CFR:** Capacidad Funcional Residual. **SpO2 basal:** saturación media en vigilia. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

En la población control, la caída de la saturación entre el sueño y vigilia si se relaciona con la Saturación basal, y no se correlaciona con las pruebas de función pulmonar o de fuerza muscular.

C6.- FRECUENCIA CARDIACA MEDIA

La frecuencia cardiaca se encontró más elevada en los pacientes con FQ frente a los controles (Tabla 5). En los pacientes con FQ, una mayor FC nocturna se relaciona con peor función pulmonar (FVC: r: -0,441 p: 0,045) mayor atrapamiento aéreo (RV/TLC: r:-0,494 p:0,037) y menor volumen minuto (VE: r:-0,588 p: 0,003).

Tabla35.- Correlaciones: FC media- Función pulmonar : Pacientes FQ.

	r	p<
Ti/Tot (s)	-0,590	0,003*
VE (l/min)	-0,588	0,003*
FVC (%)	-0,441	0,045*
FEF25-75 (%)	-0,521	0,015
Dlco (%)	-0,522	0,011*
RV/TLC ratio	0,494	0,037*
FR (rpm)	0,142	0,519

Vt: Volumen corriente, Ti: tiempo Inspiratorio, Tot: Tiempo total del ciclo respiratorio, VE: Volumen Minuto. FEF25-75%: FVC: Capacidad Vital Forzada Dlco: Difusión de Monóxido de Carbono. RV: Volumen Residual TLC: Capacidad Pulmonar Total, FR: Frecuencia Respiratoria. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Si tenemos en cuenta el patrón espirométrico, no encontramos diferencias, ni intragrupos (normal frente Mixto/restrictivo p:0,322)

Tabla 36.- Diferencias de medias :FC media– Patrón Espirométrico

	Normal	Obstrutivo	FVC baja	P<
n	4	7	12	
FC media (lpm)	61,8±6,8	65,3±6,9	72,7±13,6	0,192

Tabla 37.- FC media en función de la FVC.

	FVC ≤ 80%	FVC > 80%	p <
n	10	11	
FC media (lpm)	64,36±6,6	74,4±14,3	0,049*

Cuando estudiamos las variables del sueño, la FC nocturna se correlaciona muy bien con la SatO2 media nocturna (r: -0,540 p:<0,0001), con el T90 en REM (r: 0,441 p: 0,046), la FR nocturna (r:0,626 p: 0,002) y la diferencia de saturación entre sueño y vigilia (r: 0,527 p: 0,014)

Tabla38.- Correlaciones: FC media nocturna-VARIABLES de Sueño: Pacientes con FQ.

	R	p <
FRREM (rpm)	0,656	0,001**
FRNREM (rpm)	0,626	0,002*
FR sueño (rpm)	0,627	0,002*
satO2media (%)	-0,540	<0,0001***
T90REM (%)	0,441	0,046*
DifsatO2 (%)	0,527	0,014*
SpO2 basal (%)	-0,058	0,802

T90: Porcentaje de satO2 inferior al 90% , **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **DifspO2:** Diferencia de saturación de O2. **REM:** Rapid eyes moviment . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Fig 4.- Correlación FC media-Diferencia de SpO2 Vigilia-Sueño: FQ

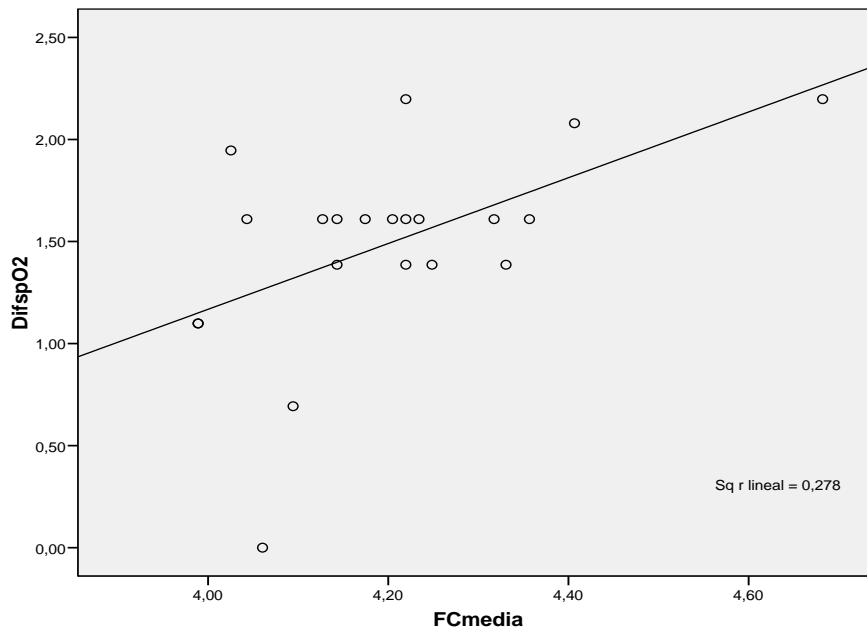
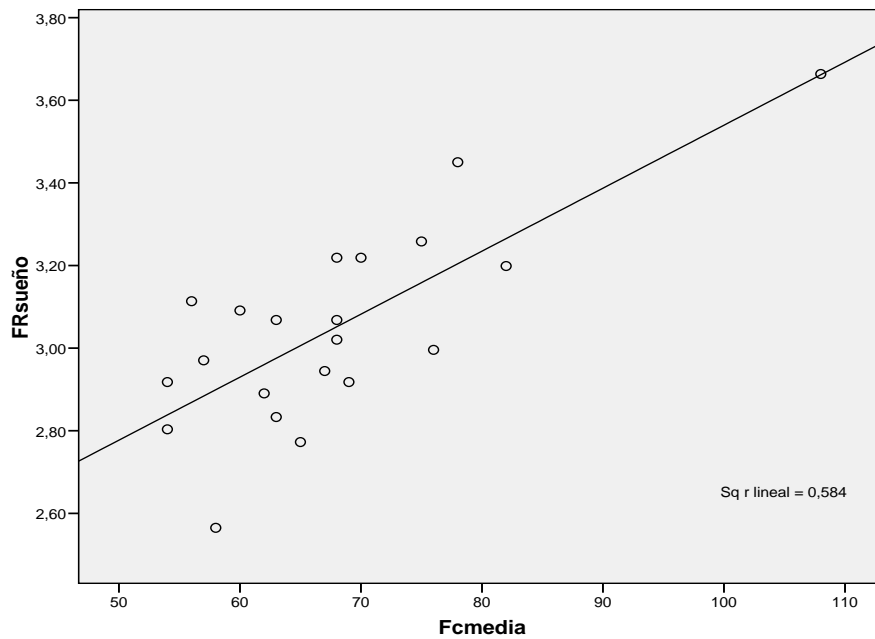


Fig 5.- Correlación FC media-FR media sueño: FQ



Con los datos de inflamación, una mayor FC nocturna se relaciona con una mayor inflamación (PCR: 0,451 p: 0,035; VSG: r:0,530 p: 0,014). Sin relacionarse con mayor inflamación o estrés oxidativo en la vía aérea.

Tabla 39.- Correlaciones: FC media-Inflamación: Pacientes con FQ.

	R	p<
Datos de Laboratorio		
PCR(mg/dl)	0,451	0,035*
VSG (mm/h)	0,530	0,014*
Neutrofilos (%)	0,181	0,409
Condesado de Aire Exhalado		
pH del CAE	0,134	0,560
8-ISO (ng/ml)	-0,021	0,929

PCR: Proteína C Reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular ProBNP: Propéptido Natriurético Cerebral CAE: Condensado de Aire Exhalado IMC: Índice de Masa Corporal 8-ISO: Metabolitos del 8-Isoprostano. . * p<0,05 ** p<0,01

Con respecto a los datos clínicos, no se relaciona con la presencia de colonización por *Pseudomonas aruginosa*. Si se relaciona con mayor Pro BNP (r: 0,564 p: 0,008) procalcitonina (r: 0,534 p: 0,013) y HCO₃⁻ en la gasometría venosa (r:0,607 p:0,004). También con el estado nutricional medido por el IMC (r:-0,453 p:0,030)

Tabla 40.- Correlaciones: Datos de laboratorio y Clínicos

	R	p<
IMC (Kg/m ²)	-0,453	0,030*
Exacerbaciones (n)	0,502	0,057
Shwachman	-0,329	0,146
Chispin	0,126	0,585
Datos de Laboratorio		
pCO ₂ venoso (mmHg)	0,089	0,694
HCO ₃ venoso (mmol/L)	0,607	0,004*
ProBNP (pg/ml)	0,564	0,008*
Procalcitonina (ng/ml)	0,534	0,013*

ProBNP: Propéptido Natriurético Cerebral. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 41.- Regresión Lineal: FC media-Colonización por Pseudomona.

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	4,804	0,034	0,399

Col. Pseudomona: Presencia de Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Tabla 42.- Correlaciones: Datos ProBNP (normalizada al valor de la creatinina)

	R	p<
IMC (Kg/m²)	-0,319	0,147
Exacerbaciones (n)	0,871	<0,0001***
Datos de Laboratorio		
pCO2 venoso (mmHg)	-0,344	0,127
HCO3 venoso (mmol/L)	0,129	0,577
Procalcitonina (ng/ml)	0,374	0,086
VSG	0,273	0,244
PCR	0,159	0,504
Función Pulmonar		
FEV1 (%)	-0,492	0,023*
FVC (%)	-0,386	-0,093
FEF25-75 (%)	0,637	0,003*
RV/TLC ratio	0,166	0,484
Variables de Sueño		
Wake (e/h)	0,209	0,377
Microdespertares	-0,035	0,888

FR: Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **PO₁:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **PEM:** Presión Espiratoria Media, **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima, **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **FC:** Frecuencia Cardíaca. **VR:** Volumen residual **CFR:** Capacidad Funcional Residual. **REM:** Rapid Eyes Moviment. **SpO₂:** Saturación de O₂. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

C7.- FRECUENCIA RESPIRATORIA NOCTURNA:

Tabla 43.- Correlaciones de la Frecuencia Respiratoria Nocturna: FQ.

	r	p<
Patrón Respiratorio		
Ti/Tot (s)	-0,614	0,003*
VE (l/min)	-0,515	0,0017*
FR (rpm)	0,134	0,563
P01/PIM	-0,039	0,867
Función Pulmonar		
IIE	0,440	0,046*
TTmus	-0,221	0,336
Dlco (%)	-0,613	0,003*
FEV1 (%)	-0,672	0,001*
FVC (%)	-0,731	<0,0001***
FEF25-75 (%)	-0,609	0,006*
RawsTot	0,471	0,042*
RV/TLC ratio	0,717	0,002*
Variables Sueño		
SatO2 media (%)	-0,768	<0,0001***
SatO2 mínima (%)	-0,528	0,017*
T90 (%)	0,550	0,010*
T90REM (%)	0,628	0,002*
ODI3%	0,005	0,982
IAH (e/h)	0,005	0,983
IAHREM (e/h)	0,064	0,268
FCmedia (lpm)	0,753	<0,0001***
DifspO2 (%)	0,454	0,039*

REM: Rapid Eye Moviment , **IAH:** Índice de Apnea-Hipopnea **ODI:** Índice de Desaturaciones de O2 **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **DifspO2:** Diferencia entre la spO2 despierto y la SpO2 media dormido.. **FC:** Frecuencia Cardíaca. **T90:** Tiempo con saturación inferior al 90%. **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno. **IAH:** Índice Apnea-Hipopnea; **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **DifspO2:** Diferencia de saturación de O2, **pCO2:** Presión parcial de CO2. **PCR:** Proteína C Reactiva, **VSG:** Velocidad de Sedimentación globular. **CAE:** Condensado de aire Exhalado **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano. * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Un marcador previamente no estudiado en FQ es la Frecuencia Respiratoria Nocturna. Se ve aumentada en los pacientes con FQ frente a los controles (tabla 5). En el caso de los pacientes con FQ se relaciona con una pero función pulmonar (FEV1: r:-0,672 p: 0,001; FVC: r:-0,731 p: <0,0001), mayor resistencias de la vía aérea (Rawtot r: 0,471 p: 0,042), mayor atrapamiento aéreo (r:0,717 p: 0,002) y mayor carga producida por

el aparato respiratorio medida por la impedancia inspiratoria efectiva (IIE: r:0,440 p: 0,046).

Con respecto a las variables del sueño, se relaciona con aquellas que hacen referencia al intercambio gaseoso (satO2 media: r-0,768 p:<0,0001; T90 r: 0,550 p: 0,010; T90REM p:0,628 p:0,002) y la Diferencia de saturación vigilia-sueño (r:0,454 p:0,039)

Fig 6.- Correlación Saturación Media-FR media sueño: FQ

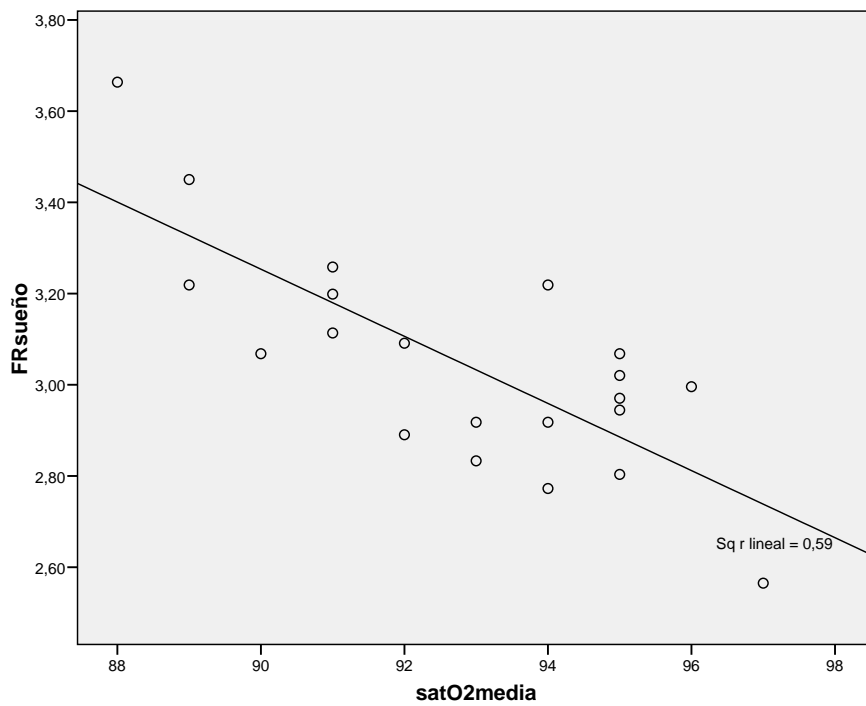
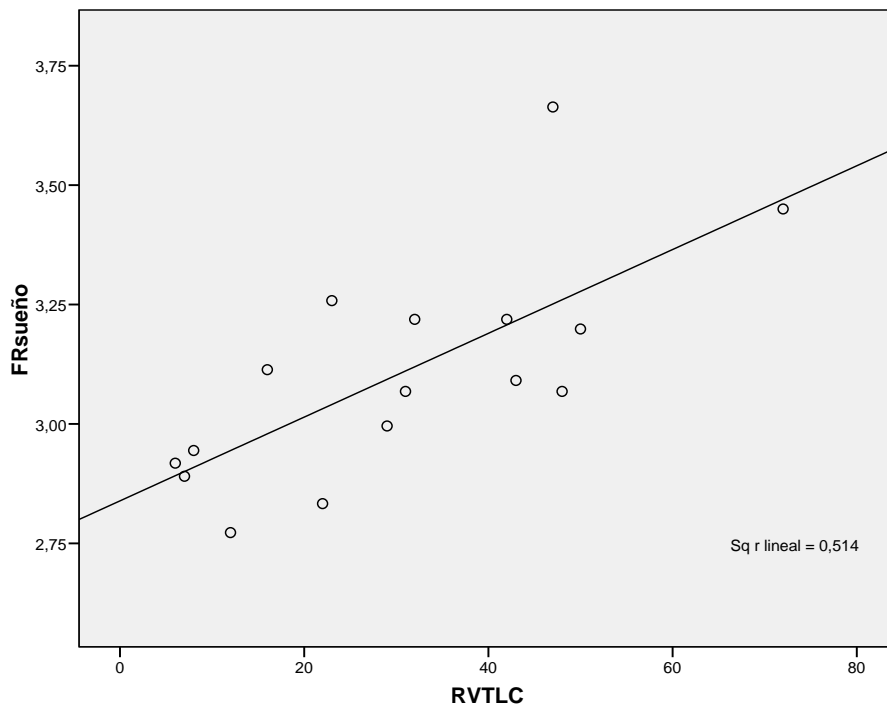


Fig 7.- Correlación RV/TLC ratio -FR media sueño: FQ



A mayor inflamación mayor frecuencia cardíaca (PCR: 0,637 p: <0,0001; VSG: r:0,662 p: 0,002), sin relacionarse ni con la inflamación ni el estrés oxidativo en la vía aérea.

Tabla 44.- Correlaciones: FR nocturna- Inflamación

	r	p<
Datos Inflamación		
PCR (mg/dl)	0,637	<0,0001***
VSG (mm/h)	0,662	0,002*
Neutrofilos (%)	0,356	0,114
Condensado Aire Exhalado		
pH del CAE	-0,085	0,721
8-ISO (ng/ml)	0,248	0,306

PCR: Proteína C Reactiva. **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular **ProBNP:** Propéptido Natriurético Cerebral **CAE:** Condensado de Aire Exhalado **IMC:** Índice de Masa Corporal **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano. . * p<0,05 ** p<0,01

Dentro de los datos clínicos se relaciona con el ProBNP (r: 0,515 p: 0,024) y con el HCO₃⁻ (r: 0,448 p: 0,025).

Tabla 45.- Regresión lineal: FR-Colonización Pseudomona

	Beta	R2	P value
Col. Pseudomona	3,5	0,081	0,213

Tabla 46.- Correlaciones: FR-Datos de laboratorio y Clínicos

	r	p<
IMC (Kg/m²)	-0,591	0,005*
Exacerbaciones (n)	0,778	0,001**
Shwachman	-0,610	0,006*
Chripin	0,456	0,050*
Datos Laboratorio		
pCO₂ venoso (mmHg)	0,168	0,428
HCO₃ venoso (mmol/L)	0,448	0,025*
Procalcitonina (ng/ml)	0,410	0,081
ProBNP (pg/ml)	0,487	0,034*

ProBNP: Propeptido Natriurético Cerebral. . * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Si tenemos en cuenta el patrón espirométrico, se incrementa en de forma significativa con la presencia de patrón restrictivo (p:0,045).

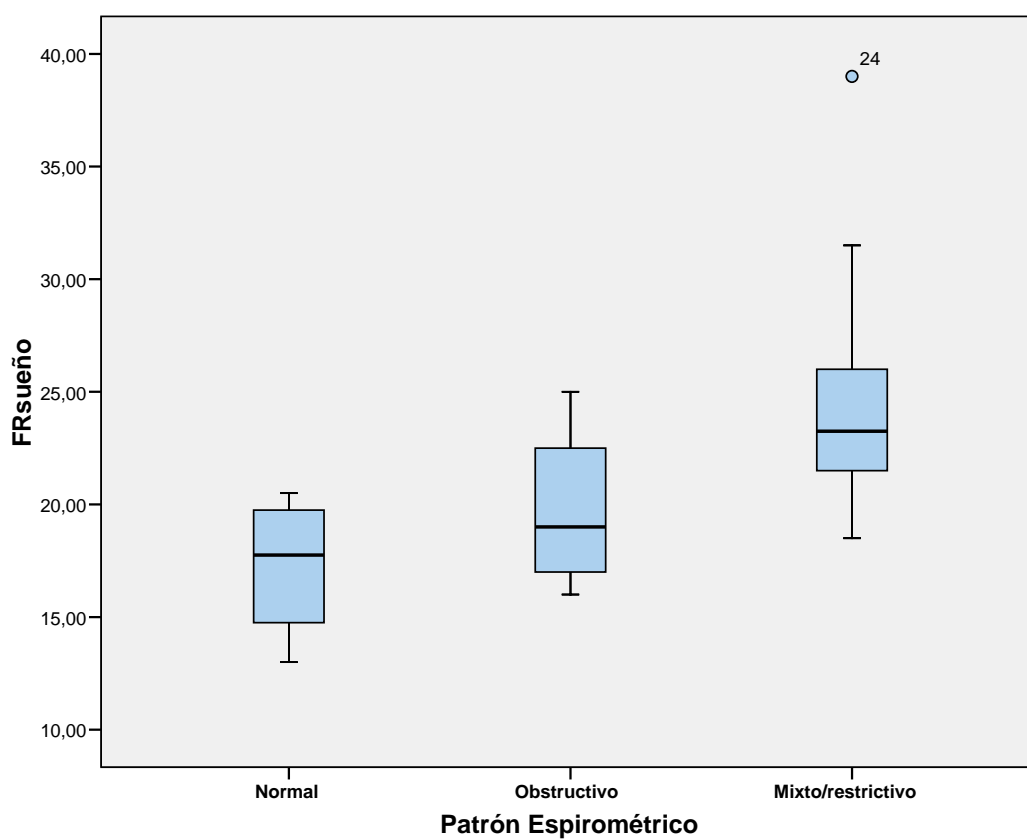
Tabla 47.- Diferencias de medias :FR – Patrón Espirométrico

	Normal	Obstrutivo	FVC baja	P<
n	4	7	12	
FR media (rpm)	17,3±3,2	19,7±3,5	24,8±6,3	0,045*

Tabla 48.- FR en función de la FVC.

	FVC \leq 80%	FVC $>$ 80%	p<
N	10	11	
FR media (rpm)	18,7 \pm 3,3	25,9 \pm 6,5	0,006*

Fig 8.-FR nocturna- Patrones Espirométricos : FQ



D.- HIPERINSUFLACIÓN:

El tercer objetivo fue definir si la presencia de hiperinsuflación se relaciona con una peor calidad de sueño en los pacientes con FQ.

D1.- Pacientes FQ con Hiperinsuflación:

Los pacientes con hiperinsuflación presentan una mayor porcentaje de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (p:0,054), peor estado nutricional (IMC: 19,07 frente 21,8; p:<0,0001) y mayor porcentaje de insuficiencia respiratoria nocturna (p:0,012).

Tabla 49.- Diferencias de Medias: Generalidades. HPI-No HPI

	HPI	No HPI	p<
n	9	13	
EDAD	22,61±4,9	29,09±10,9	p: 0,232
Hombre	4	5	
Mujer	6	8	
IMC (Kg/m2)	19,07±1,72	22,2±1,8	<0,0001***
Colonización Pseudomona	9	8	0,054*
Insuficiencia Pancreática	7	8	0,372
SAHS	4	6	0,937
SAHS Moderado	2	0	0,159
Tx/Exitus	5	2	0,074
Exacerbaciones	3,4±0,5	1,44±1,13	0,007*
B2-Adrenergicos	7	6	0,196

IMC: Índice de Masa Corporal; **SAHS:** Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño **Tx:** Trasplante **HPI:** Hiperinsuflación

Si valoramos la función pulmonar, los pacientes con hiperinsuflación muestran peor función pulmonar (FEV1: 37,67% frente 69,2%, p: 0,001; FVC: 54,8 frente 89,8 p: <0,0001) y mayor debilidad diafragmática medida por el Sniff (3,4 frente 5,27 kPa p:0,003), sin mostrar peores datos de debilidad en las muestras medidas en la boca (PIM y PEM).

Tabla 50.- Diferencias de Medias: Función Pulmonar . HPI- No HPI

	HPI	No HPI	p<
n	9	13	
Sniff (kPa)	3,47±1,003	5,08±1,12	0,008*
PIM en CFR (%)	42,56±25,06	33,6±14,01	0,311
PEM en CFR (%)	19,90±15,9	19,85±13,4	0,879
PEM en TLC (%)	46,3±20,3	42 ±15,5	0,577
PIM en VR (%)	79±31,5	77±27,1	0,879
FEV1 (%)	37,7±8,4	77,92±20,4	<0,0001***
FVC (%)	54,88±14,4	95±20,6	<0,0001***
FEF25-75 (%)	14,63±6,2	46,8±38,6	0,004*
RawTotales (%)	260,78±82,87	148,85±73,5	0,003*
VRE	46,4±20,05	93,4±30,5	0,002*
CI	62,1±12,4	93±31,9	0,028*
CI/TLC	0,36±0,07	0,58±0,2	0,025*
CFR/TLC	162±14,8	152±21,4	0,313
CFR	140,4±13,7	118±17,9	0,007*
TTmus	0,0538±0,025	0,0496±0,027	0,512
IIE	1,16±0,51	0,768±0,24	0,060*

RawTot: Resistencias totales. **FEV1:** Volumen Espirado en el primer segundo, **FVC:** Capacidad Vital Forzada, **VE:** Volumen Minuto **IIE:** Impedancia Inspiratoria efectiva. **FC:** Frecuencia Cardíaca **FEF25-75%:** Flujo espirado entre el 25% y 75% de la FVC, **Dlco:** Difusión de monóxido de carbono. **SpO2:** Saturación basal de Oxígeno. **Vt:** Volumen corriente. **PEM:** Presión Espiratoria Máxima. **PIM:** Presión Inspiratoria Máxima. **VR:** Volumen Residual. **CFR:** Capacidad Funcional Residual **TLC:** Capacidad Pulmonar Total * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

EL patrón ventilatorio medido por la espirometría es también diferente. En los pacientes con hiperinsuflación: 7 presentan un patrón con obstrucción y FVC baja, 1 con FVC baja y sólo un obstructivo, en cambio en los pacientes sin hiperinsuflación encontramos: 3 patrones normales, 6 obstructivos, 2 con obstrucción y FVC baja y 1 con FVC baja.

Fig 9.- RV/TLC ratio –Patrón espirométrico: FQ

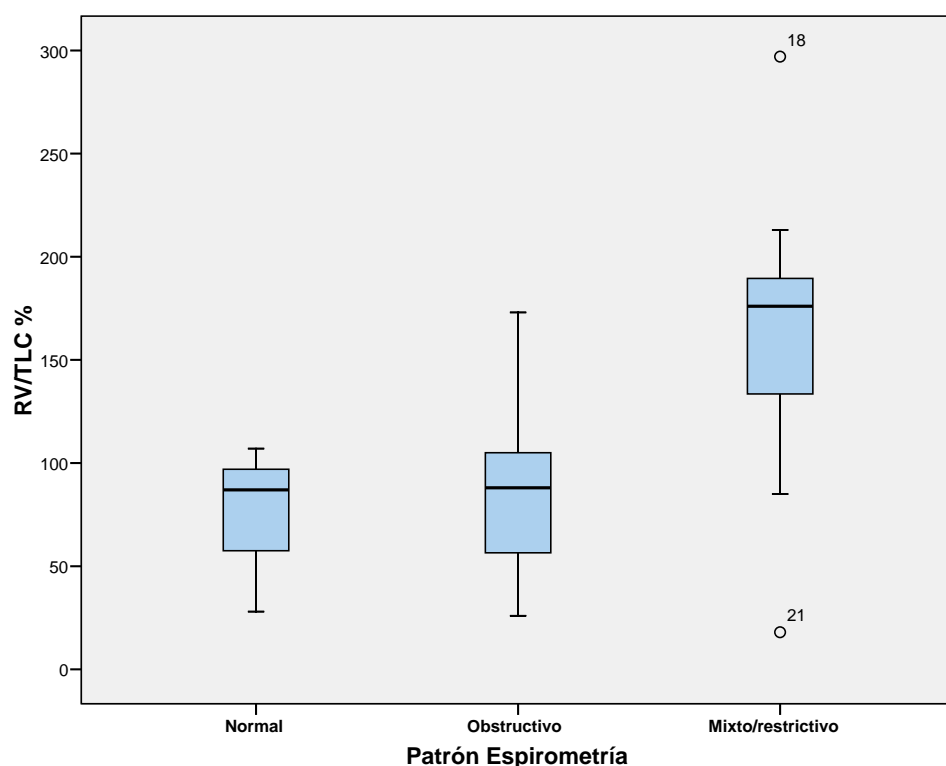


Tabla 51.- Diferencia de Medias: Patrón Respiratorio. HPI-No HPI.

	HPI	No HPI	p<
n	9	13	
P0,1 medio (kPa)	0,44±0,16	0,34±0,11	0,057
P0,1/PIM	0,1413±0,077	0,1143±0,058	0,512
Vt/Ti (l/s)	0,54±0,16	0,54±0,17	0,845
Ti/Tot (s)	0,39±0,06	0,43±0,048	0,096
Vt (l)	0,71±0,27	0,81±0,51	0,794
VE (l/min)	12,9±3,9	14,14±4,8	0,512
FR (rpm)	19,6±5,2	19,5±5,3	0,957
FC basal (lpm)	91±15,1	79,1±9,95	0,052

P01: Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración **Vt/Ti:** Flujo Inspiratorio; **Ti:** Tiempo inspiratorio **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio **VE:** Volumen minuto; **FR:** Frecuencia Respiratoria; **Vt:** volumen Corriente. * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

En los datos de inflamación, presentan mayor inflamación sistémica (PCR: p:0,027; VSG: p:0,008) sin presentar mayor inflamación de la vía aérea o del estrés oxidativo medido por el condensado de aire exhalado.

Tabla 52.- Diferencia de Medias: Datos de Laboratorio. HPI-No HPI.

	HPI	No HPI	p<
n	9	13	
Hb (gr/dL)	13,32±1,4	14,4±1,7	0,161
Leucocitos (x10³/uL)	10,23±3,97	8,11±2,5	0,075
Neutrófilos (%)	72±10,6	61,3±10,56	0,030*
PCR (mg/dL)	2,39±1,61	0,70±1,09	0,010*
VSG (mm/h)	78,13±25,5	26,92±31,56	0,002*
ProBNP (pg/ml)	72,33±49,	49,45±56,54	0,080
Procalcitonina	0,103±0,074	0,061±0,04	0,056*
Gasometría venosa			
pCO2 venoso (mmHg)	49,12±5,35	42,5±7,77	0,049*
HCO3- venoso (mmol/l)	25,9±2,54	23,64±1,55	0,089
Condensado de Aire Exhalado			
pH del CAE	5,95±0,67	6,006±0,62	0,862
8-ISO (ng/ml)	5,56±2,9	4,23±2,65	0,238

LDH: Lactato Deshidrogenasa PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación Globular; ProBNP: Péptido natriurético cerebral; Hb: Hemoglobina CAE: Condensado de aire Exhado 8-ISO: Metabolitos del 8-Isoprostano.

Fig 9.- Diferencias de la PCR: En pacientes con FQ

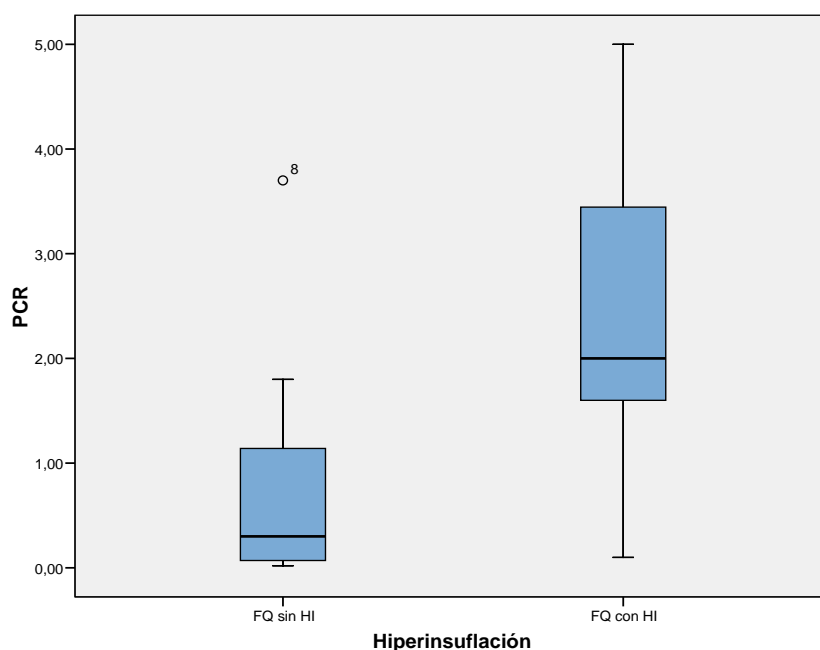
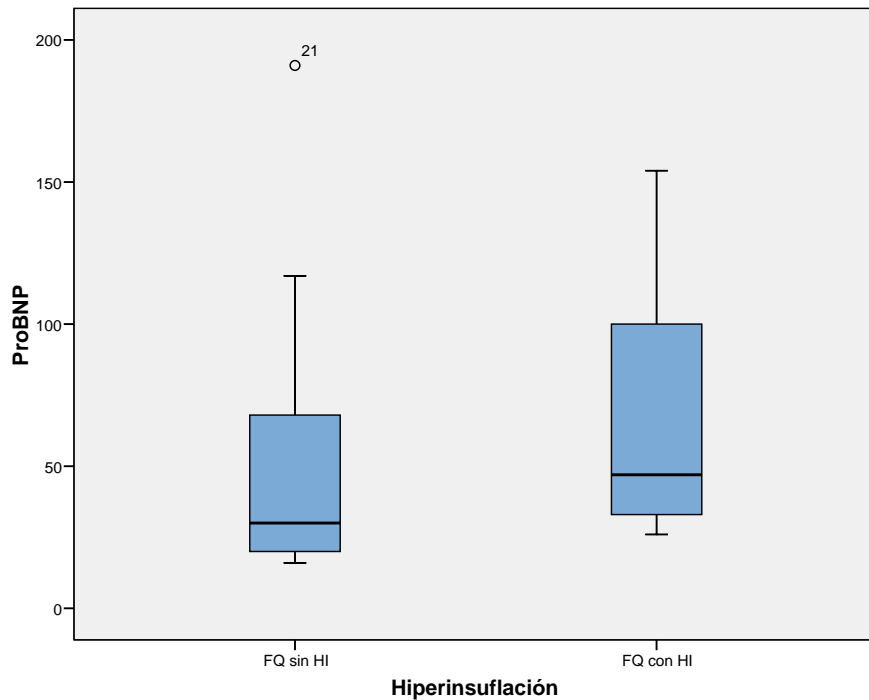


Fig 10.- Diferencias de la ProBNP: En pacientes con FQ



La pCO₂ venosa está aumentada. No encontramos diferencias en los niveles de ProBNP, ya que en el grupo de no hiperinsuflados hay un paciente con datos alejados, con una tendencia a estar más elevado en los pacientes hiperinsuflados.

D2.- Variables del Sueño:

En las variable de sueño se aprecia un menor porcentaje de sueño REM en los pacientes hiperinsuflados (15,1% frente a 30,5% p: 0,013) y mayor índice microdespertares (arousal: 47 frente a 19, p:0,019). Sin que se objetive mayor hipersomnia en estos pacientes, medido en la escala de epworth (5,14 frente 9,1, p: 0,068).

En las variables cardiorrespiratorias, se objetiva peor intercambio gaseoso (satO₂ media: 89,9 frente 93,5% p: <0,0001; T90: 3,6 frente 0,78

% p: 0,012 y T90REM 45,9 frente 4,16 % p: 0,011) y una mayor Frecuencia respiratoria (FR: 26 frente 20,8 rpm p: 0,025)

Tabla 53.- Diferencias de Medias: Variables de Sueño. HPI-No HPI.

	HPI	No HPI	p<
n	9	13	
Tiempo Sueño (min)	326,2±44,8	344,85±40,43	0,0457
Sueño eficiente (%)	71,13±7,7	76,4±6,6	p: 0,097
Sueño Sostenido (%)	82,34±9,5	82,99±7,1	P:0,875
Latencia de Sueño (min)	49,26±39,7	36,96±15,74	p: 0,492
Latencia de Sueño II	80,1±48,5	55,4±17,04	P:0,309
Latencia de REM (min)	150,08±47,7	108,26±31,12	P:0,034*
Índice Despertares (e/h)	5,54±3,2	3,46±1,04	p: 0,141
Sueño profundo (%)	31,1±7,6	33,7±12,1	P:0,610
Sueño REM (%)	15,1±7,2	24±4,7	P:0,004*
ArousalREM (e/h)	40,9±21,6	16,7±20,2	P:0,037*
Arousal (e/h)	42,1±19,3	23,9±23,4	P:0,106
Ciclos	3±0,8	3,7±0,8	P:0,165
Escala de Epworth	5,14±2,74	9,1±4,7	P:0,068

Tabla 54.- Diferencias de Medias: Variables Cardiorrespiratorias del Sueño: HPI-No HPI

	HPI	No HPI	p<
N	9	13	
IAH (e/h)	7,1±6,09	4,9±2,8	p: 0,609
IAHsupino (e/h)	4,7±5,3	6,9±3,8	P:0,348
IAHREM (e/h)	19,2±13,5	10,3±7,12	P:0,179
satO2 media (%)	89,9±1,4	93,85±1,62	P:<0,0001***
satO2 minima	85±1,9	88,5±2,9	0,016*
SatO2media<90	4	0	0,012*
ODI3% (e/h)	3,8±2,4	4,1±2,7	P:0,767
T90 (%)	3,6±3,2	0,6±1,17	P:0,003*
T90REM (%)	45,9±41,3	3,2±5,6	P:0,003*
Dif.SpO2 (%)	6,3±2,8	4,7±0,95	P:0,152
FCmedia (lpm)	76,5±14,4	65±6,8	P:0,022*
FRsleep (rpm)	27,25±6,7	20,±3,1	P:0,042*
FR REM (rpm)	26±3,15	20,4±3,15	P:0,008*
FRnoREM	27,29±7,8	19,54±3,12	P:0,040*

IAH: Índice de Apnea-Hipopnea; **ODI:** Índice de desaturaciones de O2, **T90:** Tiempo del registro con satO2 <90%; **FC:** Frecuencia cardiaca; **FRSleep:** Frecuencia respiratoria media durante el sueño. **FRREM:** Frecuencia respiratoria media durante la fase REM del sueño; **FRNREM:** Frecuencia respiratoria media durante la fase No REM del sueño; * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Se comparó también las variables del sueño con la población sana.

En las referentes a la calidad del sueño, los pacientes con hiperinsuflación

presentaron una peor eficiencia de sueño, menor porcentaje de REM y mayor índice de micro despertares en fase REM.

En las variables cardiorrespiratorias se objetivó peor intercambio gaseoso (satO2 media, T90, T90 REM), mayor porcentaje de desaturaciones medido por el ODI al 3%, Mayor Frecuencia cardiaca y respiratoria y una mayor caída de la saturación de vigilia-sueño. También se objetivo mayor inflamación en la vía aérea medida por el pH del exhalado.

Tabla 55.- : Comparación de Medias de las variables de Sueño: FQ HPI-Controles.

	HPI	Sanos	p<
Sueño eficiente (%)	71,13±7,76	79,2±7,1	0,030*
Índice Despertares (e/h)	5,54±3,2	2,637±	0,055
Sueño REM (%)	15,1±7,3	22,542±5,5	0,010*
ArousalREM (e/h)	40,1±21,6	22,13±12,44	0,017*
satO2 media (%)	89,9±1,36	96±1,15	<0,0001***
DifSpO2 (%)	6,33±2,8	3,44±1,36	0,033*
ODI3% (e/h)	3,763±2,43	1,311±2,9	0,002**
T90 (%)	9,72±18,724	0,084±0,21	<0,0001***
T90REM (%)	45,9±41,3	0,384±1,4	<0,0001***
Frsueño (rpm)	26±5,22	15,2±2,3	<0,0001***
FRREM (rpm)	26±5,23	15,65±2,4	<0,0001***
FRNREM (rpm)	27,3±7,8	14,75±2,25	<0,0001***
FCmedia	76,5±14,4	61,7±6,7	0,001*
IAH	7,1±6,1	4,54±3,3	0,468
IAH REM	19,16±13,6	11,6±7,8	0,211
IAH supino	4,7±5,37	5,14±5,95	0,745
Condensado Aire Exhalado			
pH del CAE	5,955±0,07	6,989±0,34	<0,0001***
8-ISO (ng/dl)	5,56±2,52	4,69±2,82	0,469

IAH: Índice de Apnea-Hipopnea; ODI: Índice de desaturaciones de O2, T90: Tiempo del registro con satO2 <90%; FC: Frecuencia cardiaca; FRREM: Frecuencia respiratoria media durante la fase REM del sueño; FRNREM: Frecuencia respiratoria media durante la fase No REM del sueño; CAE: Condensado de aire exhalado REM: Rapid eyes Moviment. 8-ISO: Metabolitos del 8-Isoprostano. * p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabla 56.- : Comparación de Medias variable de Patrón Respiratorio: FQ HPI-Controles.

	HPI	Sanos	p<
SpO2 basal (%)	96,14±1,9	98,54±1,2	0,003*
FC basal (lpm)	91±15,1	77,6±9,87	0,015*
Vt (l)	0,701±0,26	0,74±0,23	0,509
VE (l/min)	12,96±3,9	12,26±3,5	0,681
FR (rpm)	19,67±5,4	17,3±5,022	0,252
Vt/Ti (l/s)	0,54±0,13	0,45±0,13	0,053
Ti/Tot (s)	0,399±0,06	0,46±0,075	0,038*
P01/PIM	0,074±0,044	0,024±0,02	0,001**
PIM VR (%)	79±32,8	81,2±19,1	0,422
PEM en TLC (e/h)	46,33±20,3	54,24±12,43	0,200
PIM en CFR(%)	42,6±26,2	56,5±15,6	<0,022*
PEM en CFR(%)	42,24±13,9	19,9±16,8	0,001**
Sniff (kPa)	3,47±1,03	5,6±1,4	0,001**
TTmus	0,034±0,026	0,0166±0,0133	<0,0001***

Tabla 57.- Correlaciones de SatO2 media nocturna con Fuerza Muscular: FQ con HPI- Población control

	r	p<
Sniff	0,669	<0,0001***
PEM en CFR	0,680	<0,0001***
PIM en CFR	0,455	0,022
PEM en TLC	0,239	0,249
PM en VR	0,011	0,957

Si comparamos los 3 grupos, hay mayor FR en función de la hiperinsuflación y de la Diferencia de la Spo2 entre vigilia –Sueño. Menor saturación media y mayor Frecuencia Cardiaca

Tabla 58.- Fuerza muscular en pacientes con FQ según el sexo.

	Hombre	Mujeres	p<
Sniff	4,1±1,5	4,3±1,32	0,914
PEM CFR	27,9±30,5	20,1±13,45	0,886
PIM CFR	35,8±24,5	41,3±19,95	0,285
PEM TLC	46,2±23,75	45,9±20,6	0,931
PIM VR	79,1±25,12	81,3±32,32	0,860

Fig. 11.- FR en el sueño: Controles y Pacientes con FQ con y sin Hiperinsuflación

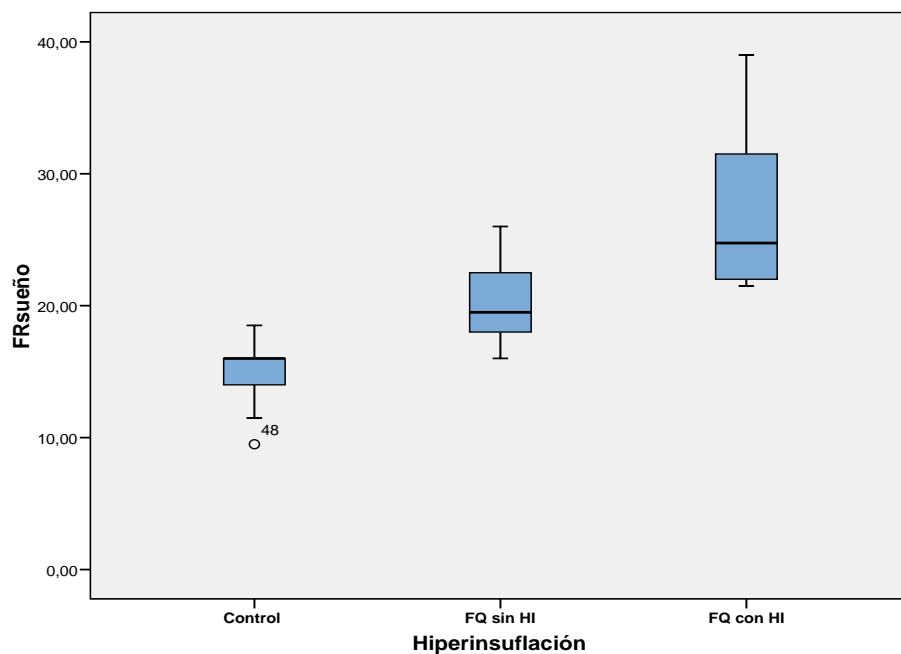


Fig. 12.- Diferencia SpO2 Vigilia-Sueño: Controles y Pacientes con FQ con y sin Hiperinsuflación.

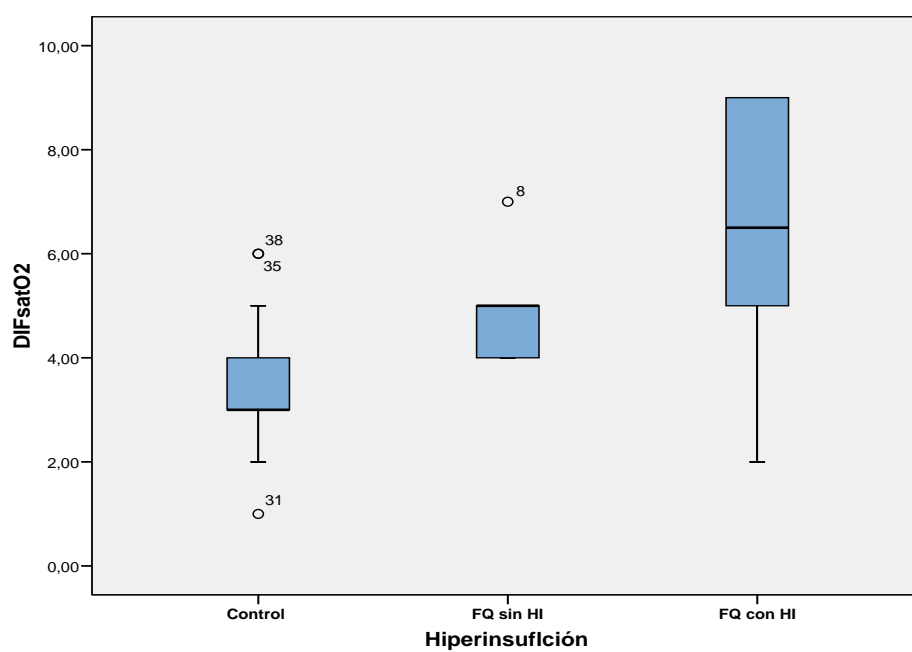


Fig. 13- Diferencia Saturación media nocturna: Controles y Pacientes con FQ con y sin Hiperinsuflación.

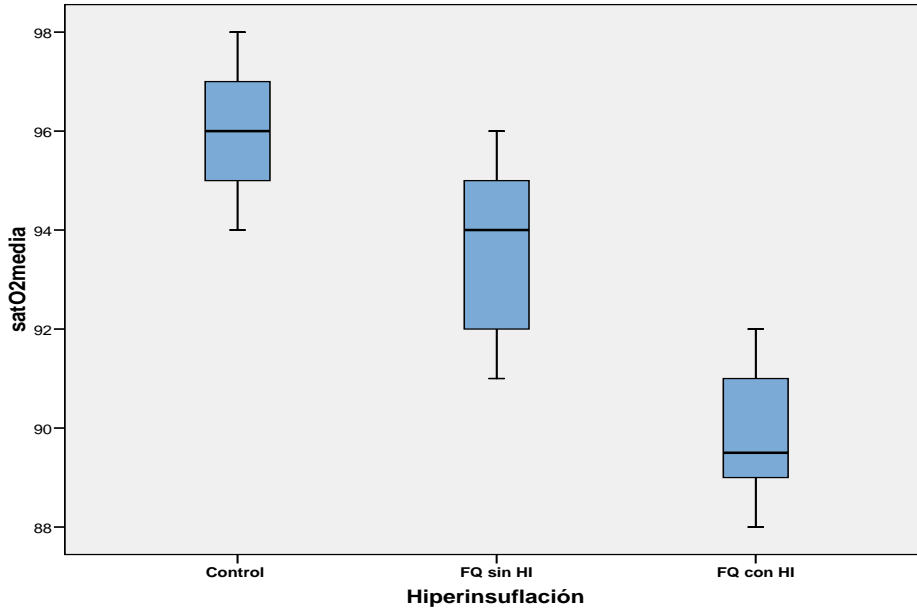
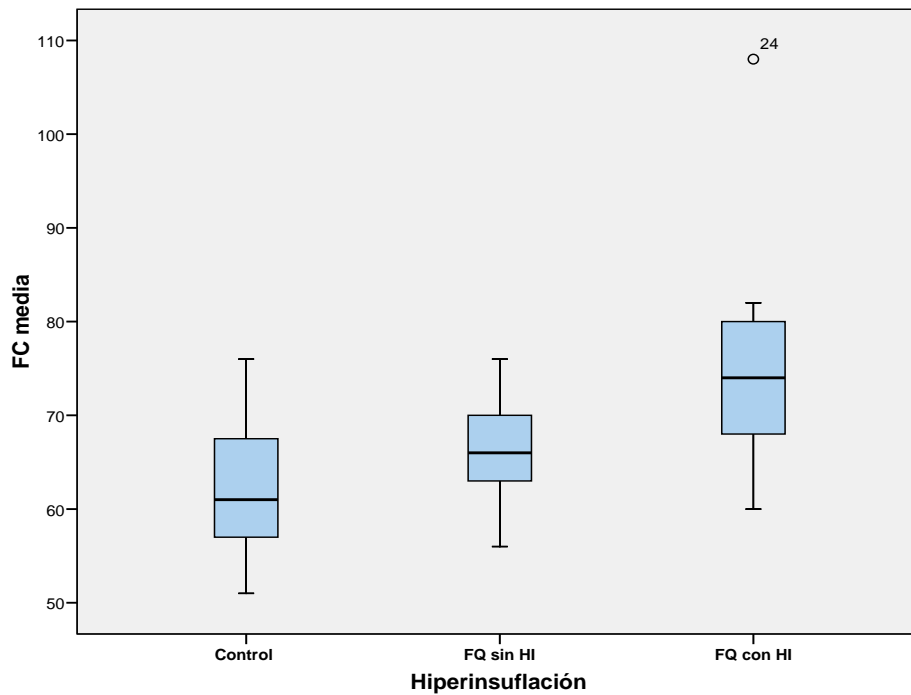


Fig. 14- Diferencias Frecuencia Cardíaca media nocturna: Controles y Pacientes con FQ con y sin Hiperinsuflación.



E.- SNIFF: Marcador de Hiperinsuflación pulmonar.

El último objetivo era conocer si el Sniff podría servir como medidor de hiperinsuflación en pacientes con FQ.

Tabla 59.- Correlaciones: RV/TLC ratio con Función pulmonar y fuerza muscular.

	R	P value
IMC (Kg/m2)	-0,557	0,013*
Patrón Respiratorio		
Ti/Tot (s)	-0,535	0,018*
VE (l/min)	-0,032	0,896
Vt (l)	0,071	0,772
FR (rpm)	-0,084	0,733
VT/Ti	0,311	0,195
P0,1/PIM (kPa)	0,352	0,140
Función Pulmonar		
FEV1 (%)	-0,753	<0,0001***
FVC (%)	-0,874	<0,0001***
FEF25-75 (%)	-0,549	0,018*
RawTot	0,577	0,010*
Sniff (kPa)	-0,663	0,005*
IIE	0,623	0,004*
Ttmus	0,104	0,671
PIM en CFR (%)	0,112	0,648
PEM en CFR (%)	-0,039	0,876
PIM en VR (%)	-0,080	0,746
PEM en TLC (%)	0,060	0,808
P01/Sniff	0,727	0,001**

El atrapamiento aéreo medido por el ratio RV/TLC, se correlaciona con una peor función pulmonar (FVC: r: -0,874 p: <0,0001; FEV1: r -0,753 p:<0,0001), con el aumento de las resistencias pulmonares (RawTot: 0,577 p: 0,010), peor estado nutricional medido por el IMC y menor ciclo de trabajo (Ti/Tot r: -0,535 p: 0,018), menor Sniff como medida de la fuerza muscular generada por el diafragma (Sniff, r: -0,623 p: 0,005) , con una mayor estímulo del centro respiratorio(P0,1 r: 0,727 p:0,001) con una mayor impedancia inspiratoria efectiva (IIE: r: 0,623 p: 0,004) sin encontrar un mayor riesgo de fatigabilidad medido por el TTmus.(p:0,671)

Fig. 15- Diferencias de Medias: Sniff en FQ: Según haya o no Hiperinsuflación

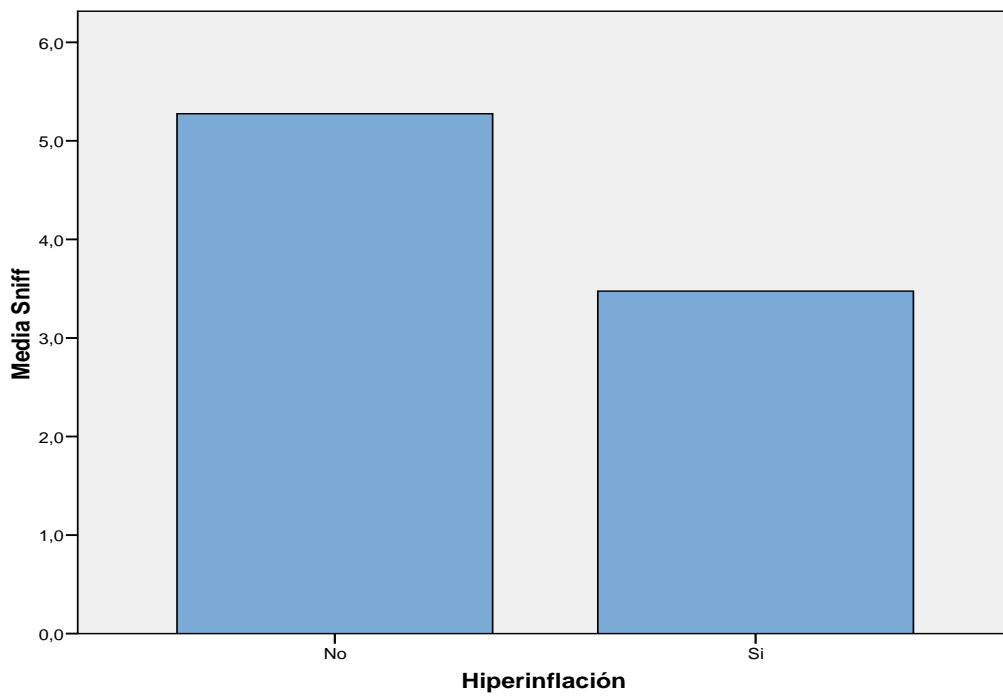


Fig. 16- Correlación Sniff-RV/TLC. En FQ.

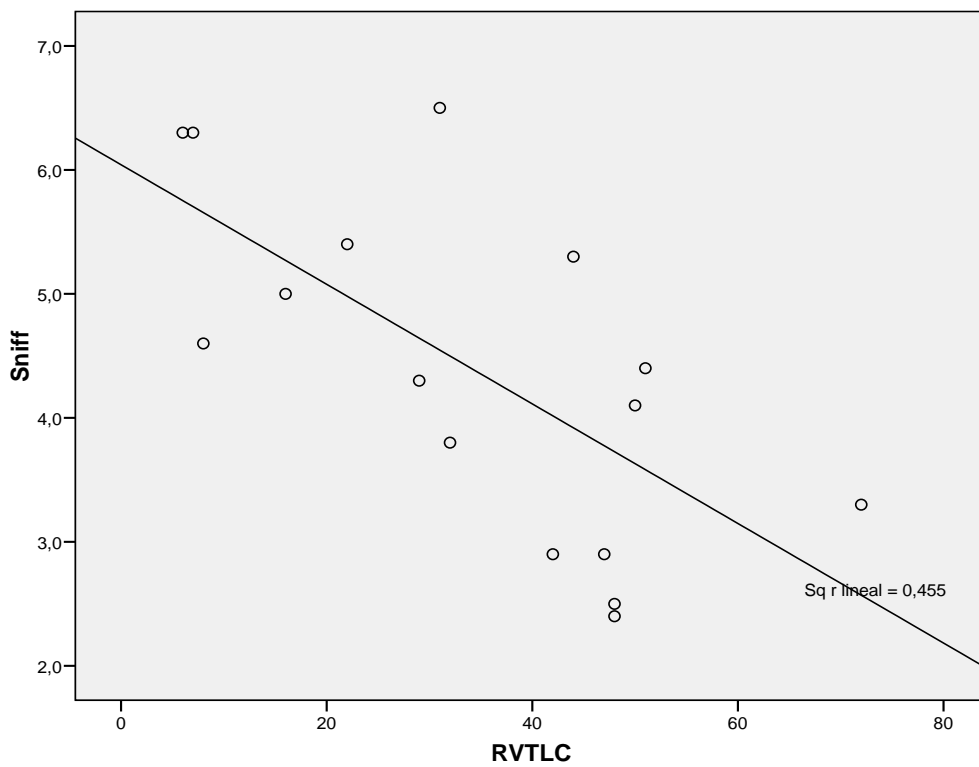


Fig. 17- Correlación FVC -RV/TLC. En FQ.

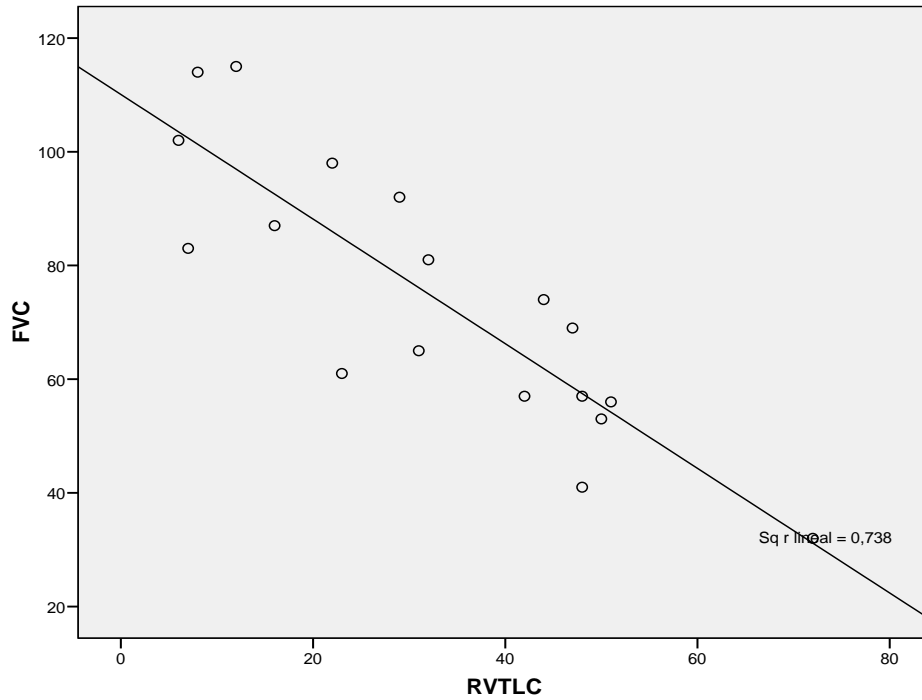


Fig. 18- Correlación FEV1 -RV/TLC. En FQ.

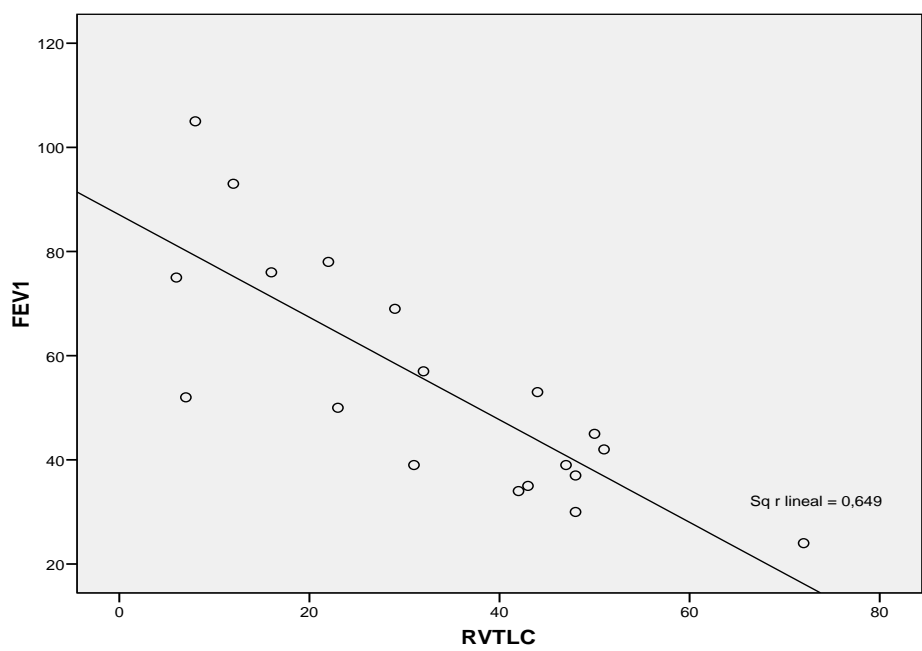


Tabla 60.- Correlaciones : Sniff en pacientes con FQ.

	R	p<
Función Pulmonar		
Ttmus	-0,044	0,852
IIE	-0,383	0,116
IMC (Kg/m2)	0,556	0,016*
FVC (%)	0,425	0,079
FEV1 (%)	0,294	0,236
FEF25-75 (%)	0,157	0,534
Dlco (%)	0,401	0,099
RawTotal	0,111	0,192
PIM en CFR (%)	0,028	0,912
PEM en CFR (%)	0,084	0,740
PIM en CFR (%)	0,399	0,101
PEM en TLC (%)	0,412	0,089
PO,1/PIM (kPa)	-0,213	0,396
RV/TLC ratio	-0,675	0,004*
CFR	-0,569	0,022*
Rawstot	-0,333	0,192
Patrón Ventilatorio		
VT/Ti	-0,522	0,026*
VE (l/min)	-0,233	0,352
Vt (l)	-0,122	0,629
Ti/Tot (s)	0,376	0,124
FR (rpm)		
Variables de Sueño		
DifspO2 (%)	-0,089	0,752
SatO2 medio (%)	0,457	0,065
T90 (%)	-0,285	0,267
FCmedia (lpm)	-0,252	0,328
FR sueño (rpm)	-0,432	0,108
FR REM (rpm)	-0,452	0,079
Laboratorio		
PCR (mg/dl)	-0,416	0,109
VSG (mm/h)	-0,444	0,074
pCO2 venoso (mmHg)	-0,456	0,66
ProBNP	0,016	0,951
HCO3 venoso (mmol/l)	-0,262	0,309
Condesado Aire Exhalado		
pH del CAE	-0,055	0,833
8-ISO (ng/ml)	0,135	0,605

pCO2: Presión parcial de CO2. **PCR:** Proteína C Reactiva, **VSG:** Velocidad de Sedimentación globular. **CAE:** Condensado de aire Exhalado. **PEM:** Presión **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano. **REM:** Rapid Eye Movement, **IAH:** Índice de Apnea-Hipopnea **ODI:** Índice de Desaturaciones de O2 **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **PO,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **DifspO2:** Diferencia entre la spO2 despierto y la SpO2 media dormido. **FC:** Frecuencia Cardíaca. **T90:** Tiempo con saturación inferior al 90%. **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno. **IAH:** índice Apnea-Hipopnea; **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **DifspO2:** Diferencia de saturación de O2,

En pacientes con FQ, el Sniff se relaciona únicamente con el estado nutricional (IMC: 0,556 p: 0,06) y el grado de atrapamiento aéreo(RV/TLC: r:-0,675 p:0,004), con un menor flujo inspiratorio media (Vt/Ti: r:-0,522 p: 0,026), no correlacionándose con los otros marcadores de fuerza muscular.

Tabla 61.- Correlaciones : Sniff en toda la población de estudio.

	r	p<
Función Pulmonar		
TTmus	-0,434	<0,0001***
IMC	0,422	0,006*
FVC (%)	0,566	<0,0001***
FEV1 (%)	0,555	<0,0001***
FEF25-75 (%)	0,441	0,004*
PIM en CFR (%)	0,413	0,010*
PEM en CFR (%)	0,388	0,016*
PIM en VR (%)	0,511	0,001**
PEM en TLC (%)	0,565	<0,0001***
IIE	-0,553	<0,0001***
Rawtot	-0,334	0,176
Patrón Respiratorio		
P0,1 mean (kPa)	0,316	<0,0001***
P01/PIM (kPa)	-0,459	0,006*
Ti/Tot (s)	0,060	0,710
Vt (l)	-0,040	0,804
VE (l/min)	-0,258	0,108
Vt/Ti	-0,307	0,051
Variables Sueño		
DifspO2 (%)	-0,281	0,126
SatO2 media (%)		
T90 (%)	-0,248	0,139
T90REM (%)	-0,263	0,133
FCmedia (lpm)	-0,329	0,050*
FR sueño (rpm)	-0,543	0,001**
FR REM (rpm)	-0,550	0,001**
Condesado Aire Exhalado		
pH del CAE	0,346	0,024*
8-ISO (ng/ml)	-0,048	0,785

REM: Rapid Eye Movement , **IAH:** Índice de Apnea-Hipopnea **ODI:** Índice de Desaturaciones de O2 **FR:** Frecuencia Respiratorio **VE:** Ventilación minuto, **P0,1:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg, de la inspiración. **DifspO2:** Diferencia entre la spO2 despierto y la SpO2 media dormido.. **FC:** Frecuencia Cardiaca. **T90:** Tiempo con saturación inferior al 90%. **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno. **IAH:** índice Apnea-Hipopnea; **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **DifspO2:** Diferencia de saturación de O2, **CAE:** Condensado de aire Exhalado. **PEM:** Presión Espiratoria máxima **PIM:** Presión Inspiratoria Maxima. **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isopropano

En toda la población y teniendo en cuenta a los controles, se relaciona con las pruebas de función pulmonar, y las pruebas de función pulmonar, medidas tanto con CFR como en TLC o VR.

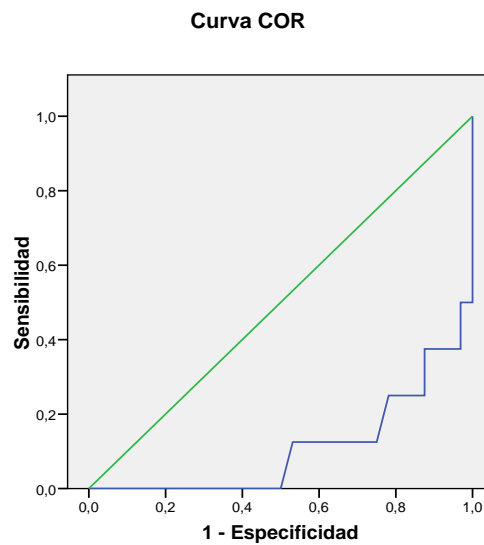
Tabla 61.- Correlaciones : Sniff en los controles.

	r	P value
Función Pulmonar		
TTmus	-0,540	0,011*
IMC (Kg/m ²)	0,064	0,772
FVC (%)	0,427	0,023*
FEV1 (%)	0,519	0,011*
FEF25-75 (%)	0,296	0,171
PIM en CFR (%)	0,629	0,003**
PEM en CFR (%)	0,245	0,297
PIM en VR (%)	0,627	0,002**
PEM en TLC (%)	0,499	0,021*
PO1/PIM (kPa)	-0,540	0,011*
IIE	-0,390	0,066
Patrón Respiratorio		
Vt/Ti	0,058	0,792
Ti/Tot (s)	-0,308	0,153
VE (l/min)	-0,170	0,437
Vt (l)	0,069	0,754
FR (rpm)	-0,236	0,279
VARIABLES SUEÑO		
SatO2media (%)	-0,088	0,721
FR sueño (rpm)	-0,308	0,186
FC media (lpm)	-0,106	0,666
ODI3% (e/h)	0,388	0,101
T90 (%)	0,491	0,033*
T90REM (%)	0,335	0,161
IAH (e/h)	0,235	0,333
IAHREM (e/h)	0,350	0,140
IAHsupino (e/h)	0,249	0,320
CONDENSADO DE AIRE EXHALADO		
pH del CAE	0,214	0,328
8-ISO (ng/ml)	-0,116	0,653

REM: Rapid Eye Movement , **IAH:** Índice de Apnea-Hipopnea **ODI:** Índice de Desaturaciones de O₂ **FR:** Frecuencia Respiratoria **VE:** Ventilación minuto, **PO₁:** Presión de oclusión en los primeros 100 miliseg. de la inspiración. **DifspO₂:** Diferencia entre la spO₂ despierto y la SpO₂ media dormido.. **FC:** Frecuencia Cardiaca. **T90:** Tiempo con saturación inferior al 90%. **ODI:** Índice de desaturaciones de oxígeno. **IAH:** índice Apnea-Hipopnea; **Ti:** tiempo Inspiratorio, **Tot:** Tiempo total del ciclo respiratorio, **DifspO₂:** Diferencia de saturación de O₂, **CAE:** Condensado de aire Exhalado. **PEM:** Presión Espiratoria máxima **PIM:** Presión Inspiratoria Maxima **8-ISO:** Metabolitos del 8-Isoprostano

SNIFF: Como estimador de Hiperinsuflación en pacientes con FQ.

Fig. 19. Curva ROC. Sniff. En toda la población

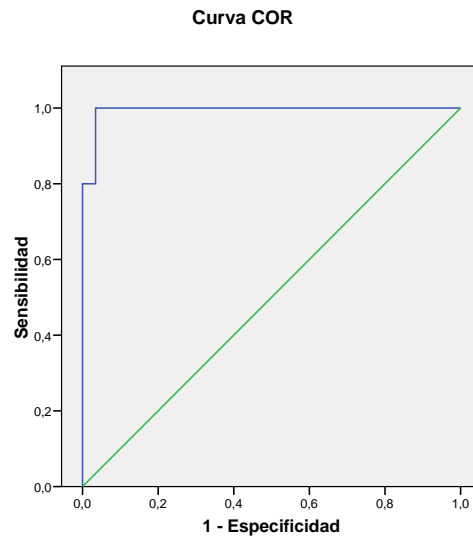


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,109	,064	,001	-,016	,235

FRnoturna / Sniff

Fig. 20. Curva ROC. FR/Sniff. En toda la población

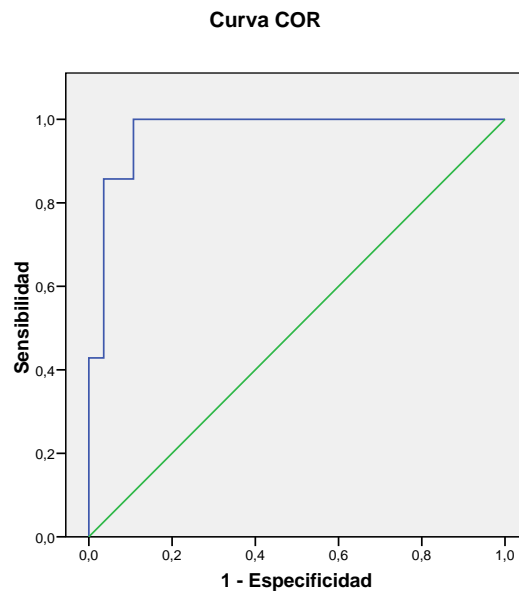


Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,993	,011	,001	,972	1,015

El ratio FR/sniff presenta un AUC del 97,8% entre los pacientes con FQ, y del 99,3% cuando tenemos en cuenta toda la población, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,4% usando como punto de corte un valor de 5,4. VPP: 83% VPN: 100%

FC media / Sniff

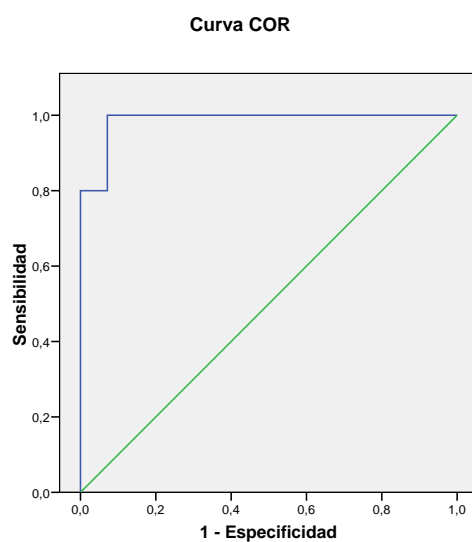
Fig. 21. Curva ROC. FC/Sniff. En toda la población.



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,969	,026	,000	,918	1,021

El ratio FC sueño/sniff presenta un AUC del 97% entre los pacientes con FQ, y del 97% cuando tenemos en cuenta toda la población, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 97% usando como punto de corte un valor de 19,2. VPP: 86% VPN: 96%

FC basal / Sniff



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,986	,018	,001	,950	1,022

El ratio FCbasal/sniff presenta un AUC del 98% entre los pacientes con FQ, y del 98,6% cuando tenemos en cuenta toda la población, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% usando como punto de corte un valor de 22,6. VPP: 100% VPN: 93%

VIII.- DISCUSIÓN:

A.- Características de la población de estudio :

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó a pacientes mayores de 16 años diagnosticados de Fibrosis Quística en situación estable, comparándolos con un grupo control similar en rango de edad y sexo.

Tanto a los pacientes con FQ como a los controles, además de la realización de la polisomnografía domiciliaria, se les realizó estudio de función pulmonar completo, incluyendo datos del patrón respiratorio, de la actividad del centro respiratorio y de la fuerza muscular, así como medición de inflamación y estrés oxidativo en la vía aérea, mediante la recolección de un condensado de aire exhalado.

Los pacientes con FQ presentan peor estado nutricional, por múltiples factores, por lo que se objetiva un IMC inferior, lo que puede influir en los datos de fuerza muscular. La malnutrición se ha asociado con pérdida de la masa muscular del diafragma[310].

En nuestro estudio encontramos una disminución del Sniff, como marcador de fuerza diafragmática, y a diferencia de otros estudios[119] [37] [106] encontramos disminución de la fuerza muscular [117], principalmente si se mide sobre CFR, tanto la PIM como la PEM, y de la PEM medida desde capacidad pulmonar total (CPT), no así cuando la PIM es medida sobre volumen residual (VR), situación en la que los músculos inspiratorios ejercen más fuerza y no se ven influenciados tanto por el

atrapamiento aéreo. En esto influiría probablemente la presencia de atrapamiento aéreo y de mayor grado de malnutrición[311].

La medida de la PIM en CFR, es más baja que a VR, ya que no cuenta con la presión ejercida por la retracción elástica de la caja torácica[116], reflejando mejor la fuerza realizada por los músculos respiratorios[134]. Cuando los volúmenes pulmonares aumentan, se acortan los músculos inspiratorios dificultando su contracción, lo que puede ocurrir en la FQ como consecuencia del aumento de la CFR, por el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación. En la medida de la PIM al realizarla a volúmenes bajos (VR), influirían los mecanismos adaptativos secundarios al acortamiento de los músculos respiratorios principalmente del diafragma a consecuencia de la hiperinsuflación, al decrecer su longitud debido a la pérdida de sarcómeros musculares [110]

La hiperinsuflación condiciona un aumento del radio de la superficie del diafragma que provoca una mayor ineficiencia y debilidad en la contracción por la ley de LaPlace, al mismo tiempo que esta situación condiciona una pérdida de fibra muscular por la propia posición de las fibras del diafragma [312]. Por ejemplo, los pacientes con EPOC e hiperinsuflación presentan a CRF una menor presión transdiafragmática en la contracción en un rango que oscila entre 10.9 y 26.6 cmH₂O respecto a sujetos sanos con presiones transdiafragmáticas de 26.2±3.6 cmH₂O [313]. Sin embargo esta caída de presiones no es la que se podía esperar de acuerdo al aplanamiento del diafragma lo que indicaba que si por una parte se perdían sarcomeros, la sobrecarga impuesta por la enfermedad en el diafragma provocaba una hipertrofia crónica que

contrarresta esta situación, esto justifica que a VR en la condición más favorable del diafragma para contraerse la PIM a VR no difiera de los controles [313] .

La obstrucción bronquial, el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación, generan un aumento de la carga mecánica respiratoria, lo que conlleva un aumento del impulso ventilatorio medido por la $P_{0,1}$, y su estandarización por fuerza muscular ($P_{0,1}/PIM$) y el flujo inspiratorio medio (V_t/T_i). La $P_{0,1}$ en pacientes con FQ puede ser normal o estar ligeramente aumentada, independientemente del grado de obstrucción [154] [155]. La presencia de obstrucción bronquial y atrapamiento aéreo conlleva una mayor limitación mecánica ejercida por el aparato respiratorio, medido por la impedancia inspiratoria efectiva (IIE) y un mayor riesgo de fatiga de los músculos respiratorios, medido por el índice tensión tiempo de los músculos respiratorios (TTmus), en la que influye también la presencia de mayor debilidad muscular y peor estado nutricional, medido por el IMC [150],

Los pacientes con FQ, presentan mayor inflamación y estrés oxidativo en la vía aérea [286] [255, 256]. Medimos en condensado de aire exhalado (CAE) inflamación de la vía aérea, con la medición del pH , y estrés oxidativo mediante el análisis de metabolitos del 8-isoprostano., sin embargo, no encontramos mayor estrés oxidativo en lo pacientes con FQ, a diferencia de estudios previos[255, 256], y si mayor inflamación de la vía aérea al presentar pH más bajo en los casos que en los controles, como se ha descrito anteriormente[286].

B.- Características de las variables del sueño:

El primer objetivo de nuestro estudio era definir si existen diferencias en las características del sueño entre la población sana y los pacientes con Fibrosis quística. Distinguiremos los datos en dos grupos, según hagan referencia a la calidad del sueño, y a las variables cardiorrespiratorias.

B.1: Calidad del Sueño:

No hemos encontrado diferencias significativas en la calidad del sueño entre pacientes con FQ y población sana, en relación a eficiencia del sueño, porcentaje de sueño profundo, o de sueño REM, número de ciclos de sueño, latencia del sueño y latencia de fase REM.

En situación estable no suelen encontrarse diferencias en cuanto a la arquitectura del sueño[10], algunos estudios han encontrado algunas diferencias, como peor latencia de sueño, menos latencia de fase REM y menos porcentaje de fase REM [53]. Se ha descrito que podrían deberse en parte al efecto laboratorio, o de primera noche, como consecuencia de la realización de la polisomnografía en un laboratorio de sueño. En nuestro estudio al realizarlo en el domicilio del paciente, se evita en parte este efecto, ya que el paciente permanece en su ambiente habitual. La polisomnografía domiciliar no vigilada por técnico se incluye dentro de los estudio de sueño tipo 2, considerado un método útil en el diagnóstico de los problemas respiratorios del sueño[300].

Al igual que en otros estudios [54], sí encontramos un sueño mas fragmentado, con un mayor índice de despertares intrasueño. Se han descrito varias causas que podrían relacionarse con esta fragmentación del sueño, como el acúmulo de secreciones que provocaría tos nocturna, la toma de fármacos, como los beta-agonistas en la noche que podría producir excitabilidad [12], las visitas nocturnas al cuarto de baño, o el aumento del trabajo respiratorio nocturno [56] [57] [30] [33]. Estos motivos no fueron estudiados en nuestro estudio.

La mayor presencia de despertares podría estar en relación a los motivos anteriormente expuestos. La tos se ha identificado como un factor importante en la presencia de despertares nocturnos en pacientes con FQ, aumentando a medida que empeora la función pulmonar [314]. Otros estudios en cambio han mostrado una disminución de la tos durante el sueño, apareciendo tras la presencia de un microdespertar, relacionando la caída de la función con una mayor susceptibilidad para la presencia de microdespertares [315, 316], aunque también, junto con el aumento de la respuesta a la hipercapnia podría constituir un mecanismo defensivo destinado a evitar periodos prolongados de hipoxemia nocturna [176].

B.2.- Variables Cardiorrespiratorias:

Si es frecuente encontrar en los estudios de sueño de los pacientes con FQ, peores datos de intercambio gaseoso (saturación media, T90)

asociados a una mayor frecuencia cardiaca con respecto a la población sana[10], al igual que en nuestro estudio.

Dentro de las variables cardiorrespiratorias durante el sueño, son las que hacen referencia al intercambio gaseoso, las que encontramos alteradas: satO₂ media, Tiempo del estudio con satO₂ inferior al 90% (T₉₀) , porcentaje del tiempo de fase REM con saturación inferior al 90% (T₉₀REM) , índice de desaturaciones del 3% (ODI) y mayor caída de la saturación de la situación de vigilia a sueño. Estas alteraciones probablemente están en relación a una mayor afectación pulmonar y debilidad muscular, lo que aumentaría la hipoventilación nocturna y las alteraciones de la ventilación perfusión.

No encontramos diferencias en las presencia de eventos respiratorios medidos por el índice de apnea-hipopnea del sueño (IAH), tanto global como durante en fase REM, en la que se incrementan las resistencia de la vía aérea por la presencia de atonía de la musculatura de la orofaringe, y periodo descrito como el mayor responsable de la hipoventilación en pacientes con FQ[27]. No se han descrito diferencias en la presencia de síndrome de apnea-Hipopnea del sueño (SAHS) en pacientes adultos con FQ[62]. En cambio , si se ha descrito un aumento de la incidencia de SAHS en niños con FQ, ya que los niños con FQ presentan mayor porcentaje de hipertrofia amigdalal y rinosinusitis crónica [61].

Otras variables estudiadas, fueron la frecuencia respiratoria (FR) nocturna y la Frecuencia Cardiaca (FC). Se encontró un aumento significativo de la FR nocturna, tanto en REM como en fase no REM

(NREM), con respecto a controles sanos, hecho poco estudiado, y que se ha relacionado, en otros estudios, con la caída del volumen corriente (V_t) durante la fase NREM, en un intento de mantener el volumen minuto (VE), y con caída de la FR de fase NREM a REM [33], sin embargo en nuestro estudios no hemos encontrado diferencias entre ambas fases, ni en controles ni en pacientes con FQ. La FC se encuentra aumentada en pacientes con FQ, lo que indicaría un aumento de la actividad simpática, lo que podría relacionarse con un mayor riesgo cardiovascular asociado [317].

C.- Variables Cardiorrespiratorias: Relación con la función Pulmonar e Inflamación en pacientes con Fibrosis Quística.

El segundo objetivo del estudio es definir si las variables cardiorrespiratorias durante el sueño se relacionan con las variables de función pulmonar, clínicas y de inflamación sistémica y de la vía aérea.

C.1 Intercambio gaseoso nocturno: Saturación de O₂ media, T90, T90REM y ODI3% (epígrafes C1, C2, C3 y C4 de resultados).

La saturación nocturna en los pacientes con FQ, va a depender del grado de obstrucción y afectación pulmonar, por tanto de las alteraciones de la ventilación-perfusión (V/P) [25], [26]; y de la hipoventilación, en la que influye la debilidad muscular, la hiperinsuflación, pérdida de la elasticidad de la caja torácica y el estado nutricional[25] [37],.

En nuestro estudio, los pacientes con FQ, la presencia de una peor saturación media se correlaciona con una peor función pulmonar, un mayor atrapamiento aéreo y resistencias pulmonares, mayor resistencia del aparato respiratorio (medido por el IIE), como indicador de pérdida de la elasticidad de la caja torácica; y un peor estado nutricional, medido por el IMC (Tabla 21).

La hipoventilación es el principal factor responsable de las alteraciones del intercambio gaseoso durante el sueño. La hipoventilación aparece en primer lugar y es más pronunciada durante la fase REM[19] [28] [29], fase en la que se produce mayor bajada de la ventilación

minuto[30] [16] con la caída del volumen corriente[174] [31], lo que llevaría a una mayor caída de la satO₂ y a un aumento de la CO₂[318], ya que hay una peor respuesta a los estímulos. También en la fase no REM (NREM) se ha descrito en pacientes con FQ una disminución del V_t y VE como consecuencia de una disminución de la actividad del centro respiratorio, sin encontrar aumento en las resistencias pulmonares, atribuyendo principalmente a la hipoventilación, más que al aumento de las alteraciones de la ventilación-perfusión, en la caída de la saturación nocturna [31].

En los pacientes con patología pulmonar, es importantes estudiar la hipoxemia nocturna, ya que esta puede preceder a la aparición de la hipoxemia diurna[19], y no se puede descartar por el hecho de presentar una saturación basal normal. Aunque se ha considerado que la saturación basal diurna es el mejor predictor de desaturación durante la noche[43], principalmente si presentan una satO₂ basal inferior al 94%, podemos encontrarlo con saturaciones superiores y no indica la severidad de la misma [28].

En nuestro estudio la saturación media se correlaciona con la saturación basal, pero a pesar de presentar en 4 pacientes una saturación media nocturna inferior al 90%, presentan saturaciones superiores al 94%. Este hallazgo contradictorio indica que la caída de saturación de vigilia a sueño no se correlaciona con la saturación basal, sino con la presencia de debilidad muscular, medida por la presión espiratoria máxima, tanto a CFR como a TLC, lo que podría conllevar en un menor reclutamiento de musculatura espiratoria durante el sueño en los

pacientes con FQ[319], a pesar del intento de compensación aumentando la FR nocturna.

La mayoría de los estudios han usado como predictor de desaturaciones nocturnas, o la saturación basal o el grado de obstrucción medida por el FEV1. Se ha descrito la presencia de hipoxemia significativa en hasta el 18% de pacientes con FEV1 < 60%[21], otros estudios en cambio no han encontrado relación con la función pulmonar medida por la espirometría, y si con los datos clínicos y de afectación de la radiografía [320].

Como vemos en nuestro estudio presentar una FVC más baja en la espirometría, como consecuencia del cierre precoz de la vía aérea secundario a un mayor atrapamiento aéreo y la presencia de una mayor dificultad inspiratoria medida por la impedancia inspiratoria efectiva (IIE), se asociaría a la presencia de una saturación media nocturna más baja, sin que se encontrasen diferencias en la saturación basal diurna. La presencia de un FVC inferior al 80% denota diferencias significativas en la saturación media nocturna, presentando, estos pacientes, saturaciones nocturnas medias próximas al 90% .

De igual forma, tanto el T90, porcentaje de tiempo del estudio con saturación inferior al 90%, como el T90 en fase REM, se correlacionan con la función pulmonar medido por el FEV1, por la existencia de mayor atrapamiento aéreo, y con una FVC mas baja. La presencia de una FVC inferior al 80% se relaciona con un T90REM más alto, y una FVC inferior al 74% con un T90 más alto.

Al igual que otros estudios[321], la caída de la saturación entre vigilia y sueño, no se relaciona con la satO2 basal del paciente. Se relaciona con la fuerza muscular, principalmente con la espiratoria, lo que indicaría que se produciría un menor reclutamiento de la musculatura abdominal durante el sueño, lo que favorecería la caída de la saturación, aumentando la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria, sobre todo en fase no REM para compensar la ventilación, y no tanto por el grado de obstrucción o el atrapamiento aéreo. Una FVC inferior al 73% se asocia a caídas de la saturación significativas (4,9 frente a 6,4 puntos %). En la población control la caída de la saturación se relaciona con la satO2 basal previa.

La existencia de hipoxemia nocturna provoca efectos en la vasculatura pulmonar, con la aparición de vasoconstricción hipóxica y mayor disfunción del ventrículo derecho. No se encontraron correlaciones entre el ProBNP y su relación con las variables de intercambio gaseoso. Otros estudios han mostrado relación entre la existencia de hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes con FQ y la saturación media nocturna[318].

La presencia de una saturación más baja, medida tanto por la satO2 media, el T90, o el T90REM, se relacionan con una enfermedad más evolucionada, con más exacerbaciones y peor puntuación en las escalas de evaluación clínica como la de Shwachmann y radiológica como la de Chrispin-Norman y con la presencia de mayor inflamación sistémica, medida por la PCR, VSG y mayor porcentaje de neutrófilos. Esta inflamación podría estar aumentada por la presencia de mayor hipoxemia

nocturna, ya que se sabe que la presencia de hipoxemia induce la activación de marcadores de la inflamación estimulando la afluencia de neutrófilos[47]. Se realizó un estudio de regresión lineal, determinado que la saturación media influía en la variación de la PCR , incluso ajustada por la función pulmonar (FEV1), la presencia o no de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, y el IMC.

Otros estudios han mostrado que la presencia de hipoxemia, y sobre todo hipoxemia intermitente se relacionaría con mayor inflamación en la vía aérea [77] incluso en pacientes con enfermedades pulmonares previas, como la EPOC [322]. Por este motivo se midió inflamación y estrés oxidativo en la vía aérea. La hipoxemia intermitente se valoró con el índice de desaturaciones nocturnas de más del 3 % (ODI 3%), que se vio mayor en los pacientes con FQ frente a controles, no encontrando correlación con los datos de inflamación o estrés oxidativo en el CAE. En cambio se objetivó la presencia de mayor estrés oxidativo en el CAE en relación a un peor intercambio gaseoso nocturno en todas las variables medidas (satO2 media, satO2 mínima, T90, T90REM), no encontrando esta asociación cuando estudiamos sólo a los controles, no justificándose únicamente por la presencia de peor intercambio gaseoso. Esto indicaría que en los pacientes con FQ, la presencia de niveles más bajos de saturación se relacionarían con un aumento del estrés oxidativo a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con SAHS, que es debido a la hipoxemia intermitente, con periodos de hipoxemia-reoxigenación[99]..

C.2.- Frecuencia Cardiaca Media:

Al igual que en nuestro trabajo, otros estudios han mostrado la presencia de una Frecuencia Cardiaca (FC) más alta en los pacientes con FQ durante el sueño, en comparación con población sana[10]. El aumento de la FC, esta en relación principalmente con los parámetros de intercambio gaseoso nocturno, con una mayor caída de saturación de vigilia a sueño y también con la frecuencia respiratoria nocturna.

La frecuencia cardiaca nocturna se ha utilizado como marcador de la actividad autónoma del sistema nervioso. En condiciones normales se produce una caída a medida que se profundiza en el sueño, desde sueño ligero a profundo, aumentado durante la fase REM[323]. Esto se debería al predominio del estímulo parasimpático durante el sueño No REM y de la actividad simpática durante la fase REM[324].

Una frecuencia cardiaca más alta podría indicar una mayor actividad simpática, lo que podría indicar un mayor riesgo cardiovascular[317]. Este aumento de la actividad simpática justificaría que una mayor FC nocturna se relaciona con un aumento del P_{ro}BNP, sin poder descartar la presencia de una mayor hipertensión pulmonar, por el aumento de las resistencias vasculares y en menor medida por disfunción cardiaca asociada a mayor atrapamiento aéreo por disfunción diastólica asociada a la hiperinsuflación [325, 326].

El ProBNP es una neurohormona secretada por los miocitos ventriculares frente a diferentes estímulos: Sobrecarga de volumen o de

presión y en situaciones de hipoxemia miocárdica [327]. A pesar de ello no se ha encontrado elevado en pacientes con SAHS [328] [329], que se asocian con presencia de hipoxemia intermitente nocturna, retención de CO₂ y microdespertares que estimulan la actividad simpática, con aumento de la frecuencia cardíaca nocturna y de la tensión arterial [330]. En nuestro estudio el aumento se relaciona más con una saturación media mantenida más baja, incluso en fase REM y menos con la presencia de mayor índice de desaturaciones nocturnas.

En pacientes con EPOC se ha relacionado con aumento de la mortalidad, independientemente del grado de obstrucción pulmonar [331], con el aumento del ProBNP, ayudando a determinar a aquellos pacientes que podrían presentar patología cardíaca asociada [332], y en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica es un marcador de severidad [333]. Un estudio realizado en pacientes con FQ sin patología cardíaca, no mostró diferencias con los niveles con la población sana, sin correlacionarse con la función pulmonar [334]. En nuestro estudio se relaciona con mayor gravedad medida por el FEV₁ y a mayor número de exacerbaciones el año previo.

En pacientes con FQ el ventrículo derecho se va deteriorando a medida que se va progresando la enfermedad pulmonar[318], como consecuencia de la destrucción pulmonar y de la aparición de hipoxemia[335]. Aunque se ha demostrado la presencia de alteraciones del VD, incluso antes de la aparición de alteraciones significativas en las pruebas de función pulmonar[336] [337], al igual que en pacientes con EPOC[338].

Al igual de que los datos de oxigenación nocturna, se asocia a una peor función pulmonar, peor estado nutricional y mayor atrapamiento aéreo, medido por la relación RV/TLC y mayor inflamación sistémica.

En relación a los datos de función pulmonar parece que influye menos el grado de obstrucción medido por el FEV1, y se relaciona más con la caída de la FVC (por atrapamiento aéreo e hiperinsuflación), con menor ventilación minuto diurna, y un patrón respiratorio con menor ciclo de trabajo muscular (tiempo inspiratorio más acortado). Esta situación facilitaría una mayor hipoventilación alveolar nocturna, lo que justificaría el hallazgo de un aumento del HCO₃ en la gasometría venosa.

C.3- Frecuencia Respiratoria

La presencia de una frecuencia respiratoria nocturna aumentada en pacientes con Fibrosis Quística, se ha descrito anteriormente en un estudio como respuesta a la caída del Vt en fase NREM [33]. De igual forma se ha descrito la existencia de mayor FR diurna, en un intento de mantener la VE, sin necesidad de aumentar el Vt, en relación con aumento de la obstrucción y con la aparición de hiperinsuflación[168]. En cambio este aumento de la FR nocturna no se ha descrito en otros estudios, donde no mostró cambios significativos entre FR despierto y con la FR en fase REM y en fase NoREM, realizado en pacientes con enfermedades respiratorias que conllevaban desaturaciones nocturnas, incluyendo pacientes con FQ [174].

En pacientes con EPOC se ha descrito un aumento de la FR nocturna, como respuesta al aumento de la hipercapnia nocturna secundaria a la hipoventilación [175]. Aunque se ha descrito menor respuesta del centro respiratorio a los estímulos durante el sueño los pacientes con hipoxemia nocturna sin hipoxemia diurna, presentan una respuesta normal a la hipercapnia nocturna. La presencia de un sueño fragmentado junto con una respuesta alta a la hipercapnia sería un mecanismo defensivo frente a la hipoxemia nocturna [176]. Recientemente también se ha descrito que el aumento de la FR nocturna podría servir de predictor de exacerbaciones[176].

La FR nocturna también se ha descrito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes tras un infarto de miocardio, en los casos que presentaron FR nocturnas superiores a 18,5 [171]. Se ha postulado que podría ser un signo precoz de fallo cardiaco, producido por la existencia de congestión pulmonar subclínica o por una alteración del control autónomo de la actividad respiratoria [172]. Los pacientes con insuficiencia cardiaca, presentan también un aumento de la actividad del centro respiratorio medido por la P_{O_2} [162].

En nuestro estudio la FR media, se relaciona con una mayor diferencia de saturación vigilia-sueño, una peor función pulmonar, mayor atrapamiento aéreo y carga muscular, mayor FC nocturna, menor VE y fracción inspiratoria y peor estado nutricional. No correlacionándose con los parámetros de fuerza muscular.

Nuestra hipótesis al respecto sería que en los pacientes con FQ, el aumento de la FR podría deberse a una mayor respuesta del centro respiratorio a la hipoventilación, y por consiguiente al aumento de la CO₂ nocturna, no medida en nuestro estudio, pero que justificaría nuestro hallazgo de un mayor HCO₃ en la gasometría venosa, y también como respuesta a periodos de saturación mantenida menor del 89%, que lo sobrestimula al presentar una mayor caída de la saturación de la vigilia al sueño, y consecuentemente una saturación de O₂ más baja. Todo ello más en relación con la caída de la FVC y con el atrapamiento aéreo. Se produciría también un aumento de la actividad simpática con aumento de la FC y del ProBNP,

Estudios previos han mostrado un aumento importante en la FR en pacientes con FQ sometidos a hipercapnia, sin cambios significativos en la VE ni en el Vt[155], La presencia de hipoxemia ligera sí desencadena una respuesta ventilatoria, pero frente a hipoxemias importantes, se produce una respuesta paradójica con disminución de la VE y del Vt, no debido a depresión del centro respiratorio, ya que la P_{O,1} se encuentra aumentada, sino como consecuencia de una disfunción y fatiga de los músculos respiratorios, como consecuencia del alto gasto de O₂ necesario para mantener la ventilación[155].

Al mismo tiempo la FR se correlacionó con el aumento del ProBNP, al igual que la Frecuencia cardiaca, lo que podría indicar la existencia de una disfunción cardiaca subclínica, por el aumento de la actividad simpática, más asociado al aumento de las presiones de las arterias

pulmonar en relación a la disminución de la saturación y, en menor medida, por disfunción diastólica asociada a mayor obstrucción de la vía aérea e hiperinsuflación, o por ambos.

D.- Hiperinsuflación:

Otro objetivo fue determinar si el hecho de presentar hiperinsuflación se relacionaba con pobre calidad del sueño y alteración de peor variables cardiorrespiratorias durante el sueño.

Es importante valorar el grado de afectación pulmonar, y la presencia o no de hiperinsuflación. A medida que progresa la enfermedad se produce mayor atrapamiento aéreo y la aparición de hiperinsuflación[5]. Lo que conlleva cambios en los mecanismos toraco-abdominales y de la función de los músculos inspiratorios[117]. En nuestro estudio encontramos un Sniff más bajo en los pacientes con FQ hiperinsuflados frente a los no hiperinsuflados y frente a los controles sanos; así como una disminución en la fuerza muscular medida desde CFR, pero no si se mide la PEM a TLC o la PIM a VR, como consecuencia del mayor atrapamiento aéreo que acorta los músculos inspiratorios y en CFR no se aporta el la presión ejercida por la retracción elástica de la caja torácica y el pulmón[115], siendo pues más sensible esta maniobra con la presencia de hiperinsuflación, así como por la presencia de peor estado nutricional medido por el IMC, que, como ya se ha deescrito, influye en la PEM[310].

Los pacientes con hiperinsuflación son pacientes más graves, con peor función pulmonar, con menor IMC, mayor carga inspiratoria medida por la IIE y mayor inflamación sistémica, que los pacientes con FQ sin hiperinsuflación. El atrapamiento aéreo (RV/TLC) se ha correlacionado con la gravedad de la FQ, relacionándose con la presencia de infección y de mayor inflamación[109]. La presencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* se relaciona con un mayor declive de la función pulmonar[5] y en nuestro estudio encontramos mayor porcentaje de colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo de hiperinsuflados.

Si comparamos el sueño entre los pacientes con FQ con hiperinsuflación y la población sana, los pacientes con FQ hiperinsuflados presentan una peor eficiencia del sueño, y si los comparamos con los pacientes con FQ pero sin hiperinsuflación, menos tiempo de fase REM y mayor índice de microdespertares en la fase REM, que también se objetiva al compararlos con la población sana. Esta disminución de la fase REM podría deberse, a la presencia de un peor intercambio gaseoso en esa fase, tanto con respecto a paciente con FQ sin hiperinsuflación como con la población sana.

Una menor eficiencia de sueño se ha descrito también en pacientes con EPOC e hiperinsuflación, independientemente de la presencia o no de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño[177]. La presencia de hiperinsuflación se relaciona con una enfermedad más evolucionada, relacionándose mejor con la calidad del sueño, a diferencia del FEV1, que no se ha correlacionado en pacientes con EPOC. La medición de la

hiperinsuflación en dicho estudio se realizó teniendo en cuenta la relación IC/TLC, no obteniendo resultado con la relación RV/TLC, sin especificar el motivo. Se especula que la causa por la que se produce una disminución de la eficiencia del sueño es secundaria al aumento del trabajo respiratorio asociada a la posición en supino[177].

Se ha descrito que la toma de broncodilatadores beta-adrenérgicos podría influir en la mala calidad del sueño en pacientes con FQ, como consecuencia del aumento de la excitabilidad[12]. En el caso de los pacientes con hiperinsuflación, la toma de combinaciones con corticoides inhalados (CI) mejora la eficiencia del sueño en pacientes con EPOC[177].

La presencia de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación, se relaciona con una enfermedad mas evolucionada por tanto con mas inflamación sistémica y en la vía aérea, así como con peor estado nutricional[339].

Los pacientes con hiperinsuflación producen un mayor aplanamiento del diafragma, lo que reduce su eficacia, por lo que precisa del apoyo de musculatura accesoria para mantener la ventilación [340]. Esta reducción de eficacia se ve empeorada en la posición de supino, como consecuencia de la compresión del abdomen [169], favoreciendo la hipoventilación nocturna. En pacientes con EPOC se ha encontrado correlación entre la satO₂ nocturna con el valor de la PIM, no encontrada en nuestro estudio, entre los pacientes con FQ con o sin hiperinsuflación, pero si tenemos en cuenta la población sana frente a los hiperinsuflados, entonces si se relaciona con la fuerza muscular medida en

CFR y con el Sniff.

En relación al sueño, los pacientes con hiperinsuflación presentan un menor porcentaje de sueño REM, ya que es la fase en la que se tiene más riesgo de hipoventilación, por disminución del V_t . La presión parcial de CO_2 (pCO_2) medida en gasometría venosa, muestra una mayor nivel de CO_2 en pacientes con hiperinsuflación, que podría deberse a la presencia de mayor hipoventilación nocturna, a consecuencia del aumento del espacio muerto fisiológico, lo que conlleva menor ventilación alveolar, con el aumento de la pCO_2 [174]. Aunque la respuesta frente a la hipercapnia del centro respiratoria es normal, no se produce una correcta transmisión a la ventilación a consecuencia de las alteraciones periféricas de estos pacientes: Hiperinsuflación, obstrucción bronquial y alteraciones de la función de los músculos respiratorios [341].

Destaca en nuestro estudio la presencia de una mayor frecuencia respiratoria nocturna y datos de un peor intercambio gaseoso, presentando peor saturación media, T90 y T90 en fase REM. En pacientes con hipoxemia durante la noche, sin hipoxemia diurna, presentan una respuesta nocturna al aumento del CO_2 conservada. El aumento de la frecuencia respiratorio mayor en los pacientes con hiperinsuflación se debería a una mayor hipoventilación nocturna con aumento de la CO_2 , en la que se ha descrito como respuesta una taquipnea nocturna [175], que se incrementa con la presencia de menor saturación nocturna.

El aumento de la Frecuencia respiratoria, como consecuencia de una mayor respuesta a la hipoventilación y el aumento de los microdespertares en fase REM, se pueden interpretar como un mecanismo defensivo para evitar la hipoxemia nocturna[176]. A pesar de presentar mayor porcentaje de microdespertares y menos sueño REM, no se encontró mayor hipersomnia en pacientes con FQ e hiperinsuflación, medida por la escala de somnolencia de Epworth.

La frecuencia cardíaca nocturna se encuentra más elevada en los pacientes con hiperinsuflación, lo que indicaría la presencia de una mayor actividad simpática, y de mayor riesgo cardiovascular. No encontramos diferencias en los niveles de ProBNP en ambos grupos, pero como vemos en la figura 10, se debe al hecho de presentar un paciente con valores extremos.

Con respecto a los controles, los pacientes con hiperinsuflación presentan mayor frecuencia cardíaca diurna, y un patrón respiratorio protector frente a la fatiga muscular[164], un centro respiratorio más activo por presentar una mayor carga mecánica (P_{01}/P_{IM} y V_t/T_i más elevados), y un tiempo inspiratorio más corto (T_i/T_{tot} menor), entendido como tiempo de activación muscular o ciclo de trabajo en el que los músculos respiratorios se encuentran activos, presentando un mayor riesgo a la fatiga muscular y a desarrollar insuficiencia respiratoria en situaciones de aumento de la carga mecánica respiratoria [342]. A pesar de presentar peor saturación basal, en relación a la gravedad de la afectación pulmonar, no presentaron menor VE ni V_t , sí se objetiva una mayor FR media pero no significativa desde el punto de vistas estadístico.

Se evaluó también si existían diferencias en las variables de fuerza muscular entre hombre y mujeres con FQ, ya que se ha descrito diferencias en la adaptación a la hiperinsuflación[112]. En las mujeres la expansión de la caja torácica a consecuencia de la hiperinsuflación hace preservar la longitud del diafragma, en cambio en los varones la caja torácica se altera menos produciéndose un mayor acortamiento del diafragma[112]. No encontramos diferencias en los valores del Sniff ni en las pruebas de fuerza muscular.

5.- SNIFF: Marcador de Hiperinsuflación.

Cuando tenemos en cuenta la existencia de hiperinsuflación entre los pacientes con FQ, el Sniff es el único parámetro de fuerza muscular que se muestra más bajo en pacientes hiperinsuflados, lo que demuestra la existencia de debilidad diafragmática, pudiendo utilizarse al igual que en la EPOC como marcador de hiperinsuflación [120].

En la población de estudio se correlaciona con otros parámetros de fuerza muscular, como la PIM y el PEM, tanto con CFR como la PEM a TLC y la PIM a VR, y en general con una peor función pulmonar. Cuando estudiamos únicamente los pacientes con FQ, el Sniff únicamente se correlaciona con el grado de atrapamiento aéreo con un menor flujo inspiratorio medio y un peor estado nutricional, y no tanto con el grado de obstrucción medido en la espirometría, lo que apoyaría su uso como

marcador de hiperinsuflación. A mayor CFR se va a encontrar un menor presión medida por el Sniff, lo que podría influir en su medida como se ha descrito anteriormente[136], ya que se mide a CFR, que se encuentra elevada con la hiperinsuflación, situación que conlleva una menor presión transdiafragmática (Pdi)[313], lo que podría subestimar la fuerza diafragmática, ya que la PIM no está más baja, pero constituiría una forma sencilla de poner en relieve la presencia de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación.

Planteamos, al igual que en la EPOC [120], que el Sniff puede ser un marcador para detectar la presencia de Hiperinsuflación. Si tenemos en cuenta únicamente al Sniff como definidor de hiperinsuflación no explica del todo la existencia de hiperinsuflación (AUC: 0,109), de manera que planteamos un ratio de fácil obtención con otras variables relacionadas con la hiperinsuflación, como la frecuencia cardiaca basal y la FC media durante el sueño o la frecuencia respiratoria nocturnas: FR/sniff y FCsueño/sniff, FCbasal/Sniff con buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad.

Limitaciones del estudio.: La principal limitación es el tamaño de la muestra. La muestra estudiada es representativa de la población de FQ adulta de nuestra área, hay más pacientes con FQ del adulto pero sin patología pulmonar, en otros casos no quisieron participar en el estudio. Probablemente haya resultados que se puedan ver influenciados por el número de pacientes estudiados. Desde el punto de vista metodológico, la medición del pH del condensado se realizó sin aerolización de gas previo, aunque hay estudios en los que no se utiliza, se recomienda la utilización para evitar el efecto del CO₂. El resultado obtenido es coherente y presenta un comportamiento esperable. La polisomnografía (PSG) fue realizada en domicilio, sin vigilancia, a pesar de lo cual sólo en un caso no fue posible la evaluación de las fases de sueño. No se incluyó en el análisis ni en los resultados, los datos de las interleuquinas medidas en el condensado, ya que no se obtuvieron resultados superiores al nivel de detección de la técnica.

Fortalezas: No hay estudios previos que hayan comparado el patrón respiratorio con las variables de sueño, ni la inflamación y el estrés oxidativo con las variables cardiorrespiratorias durante el sueño en pacientes con FQ; así como el efecto de la hiperinsuflación en la calidad del sueño. La realización de la PSG en el domicilio presenta la ventaja de no alterar el entorno habitual del paciente, lo que evitaría el efecto laboratorio o de primera noche. No hemos encontrado estudios del uso del Sniff como indicador de hiperinsuflación en pacientes con FQ.

IX.- CONCLUSIONES:

1.- Los pacientes con Fibrosis quística presentan mayor porcentaje de despertares nocturnos, con respecto a la población general. Mayor alteraciones del intercambio gaseoso, Frecuencia cardiaca y Frecuencia Respiratoria durante el sueño.

2.- Las variables cardiorrespiratorias nocturnas se relacionan en pacientes con Fibrosis Quística con la gravedad de la función pulmonar, el grado de atrapamiento aéreo, menor FVC, más exacerbaciones, peor puntuación en las escalas clínicas, mayor inflamación sistémica y estrés oxidativo en la vía aérea. Algunos parámetros se relacionan con el hecho de presentar colonización o no por *Pseudomonas aeruginosa*.

3.- Los pacientes con hiperinsuflación presentan peor eficiencia del sueño, menor sueño REM y mayor porcentaje de microdespertares en fase REM. Presentan peor función pulmonar, mayor grado de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que se asocia a un peor intercambio gaseoso nocturno, mayor Frecuencia cardiaca y Frecuencia Respiratoria durante el sueño.

4.- El Sniff se correlaciona en pacientes con FQ con el grado de atrapamiento aéreo y por tanto con la existencia de hiperinsufación. La relación FCbasal/Sniff, FC nocturna /Sniff y FR nocturna/Sniff son buenos predictores de hiperinsuflación en estos pacientes.

X.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Rowe , S., Miller S, Sorscher EJ., *Cystic Fibrosis*. N England J Med, 2005. **352**: p. 1992-2001.
2. Riordan , J., Rommens JK, Kerem BS, et al., *Identification of cystic fibrosis gene: Cloning and Characterization of complementary DNA*. Science, 1989. **245**: p. 1066-73.
3. Donalson SH, B.W., Zeman KL, Knowlton MR, Tarran R, Boucher RC., *Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline*. New Engl J Med 2006. **354**: p. 241-250.
4. Chmiel JF, B.M., Konstan MW, , *The role of inflammation in pathophysiology of CF lung disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2002. **23**: p. 5-27.
5. Kraemer , R., Baldwin DN, Ammann R, et al, *Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis*. Respir Res, 2006. **30**: p. 138.
6. *Cystic Fibrosis Adult Care*Consensus Conference Report*. chest, 2004. **125**: p. 1s-39-s.
7. Hudgel DW, D.P., *Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1984. **57**: p. 1319-22.
8. Douglas J, W.P., Pickett K et al., *Respiration during sleep in normal man*. Thorax, 1982. **37**: p. 840-4.
9. Fauroux B, K.S., *Sleep, lung mechanics, and work of breathing, including noninvasive ventilation, in Cystic fibrosis*, B.D. Bush A, Hodson M, Editor. 2015. p. 261-270.
10. Montgomery M, W.W., Bibi H, Pagtakhan RD, Pasterkamp H. , *Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 1989. **7**: p. 29-34.
11. Amin RS, B.K., Hsieh T., *Sleep disorders in cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol-Suppl, 1999. **19**: p. 445.
12. Dancey DR, T.E., Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ, *Sleep quality and daytime function with cystic fibrosis and severe lung disease*. Eur Respir J, 2002. **19**: p. 504-510.
13. Iiyori N, A.L., Li J, et al., *Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**: p. 851-857.
14. Leeper-Woodford SK, D.K., *Acute hypoxia increase alveolar macrophage tumor necrosis factor and alters NF-KappaB expression*. Am J Physiol, 1999. **276**: p. 909-16.
15. Ryan S, T.C., McNicholas WT, *Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome*. Circulation, 2005. **112**: p. 2660-7.
16. de Castro-Silva C, d.B.V., Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF *Nocturnal hypoxemia and sleep disturbances in cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* Pediatric Pulmonol, 2009. **44**(1143-50).

17. Milross MA, P.A., Norman M, Willson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, Bye PTP., *Predicting Sleep-Disordered breathing in patients with cystic fibrosis*. *chest*, 2001. **120**: p. 1239-1245.
18. Villa MP, P.J., Lucidi V, Palamides S and Rochentti R., *Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 2001. **84**: p. 50-54.
19. Katz ES, *Cystic fibrosis and Sleep*. *Clin Chest Med*, 2014. **35**: p. 495-504.
20. Darracott C, M.P., Pipon M et al. , *Towards the development of cumulative overnight oximetry curves for children with cystic fibrosis*. *J Cyst Fibros*, 2004. **3**: p. S53.
21. Fauroux B, P.J., Boelle PY, et al. , *Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child*, 2012. **97**: p. 960-6.
22. Francis PW, M.N., Gurwitz D, et al., *Haemoglobin desaturation: its occurrence during sleep in patients with cystic fibrosis*. *Am J Dis Child*, 1980. **134**: p. 734-40.
23. Allen , B., Mellon F, Simmonds J, et al., *Changes in nocturnal oximetry after treatment of exacerbations in cystic fibrosis*. *Arch Dis Child*, 1993. **69**: p. 197-201.
24. Guilleminault C, C.J., Motta J, *Chronic obstructive airways disease and sleep studies*. *Am Rev Resp Dis*, 1980. **122**: p. 397-406.
25. Muller NL, F.P., Gurwitz D, Levison H, Bryan AC, *Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movements sleep in normal subject and in patients with cystic fibrosis*. *Am Rev Resp Dis*, 1980. **121**: p. 463-469.
26. Milross MA, P.A., Dobbin CJ Bye PT,, *Sleep disordered breathing in cystic fibrosis*. *Sleep Med Rev*, 2004. **8**: p. 295-308.
27. Milross MA, P.A., Norman M, et al., *Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**: p. 129-134.
28. Piper AT, B.P., Grunstein RR, *Sleep and Breathing in Cystic Fibrosis*. *Sleep Med Clin*, 2007. **2**: p. 87-97.
29. Stokes DC, N.J., Wall Ma, et al., *Sleep hypoxemia in young adult with cystic fibrosis*. *Am J Dis Child*, 1980. **134**: p. 741-3.
30. Milross MA, P.A., Willson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, et al., *Subjective sleep quality in cystic fibrosis*. *Sleep Med* 2002. **3**: p. 205-12.
31. Ballard , R., Sutarik JM, Clover CW, et al., *Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**: p. 266-71.
32. Tepper RS, S.J., Dempsey JA, *Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis*. *Chest*, 1983. **84**: p. 388-93.
33. Spier S, R.J., Hughes D, Levison H, *The effects of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis*. *Am Rev Resp Dis*, 1984. **129**: p. 712-8.
34. Taylor-Cousar JL, *Hypoventilation in cystic fibrosis*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009. **30**: p. 293-302.
35. Aris RM, M.P., Bachrach LK, et al., *Guide to bone health and disease in cystic fibrosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**: p. 1888-1896.
36. Aris RM, R.J., Winders AD, et al. , *Increase rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis*. . *Ann Intern Med*, 1998. **128**: p. 186-193.

37. Bradley S, S.P., Wilson J, Johns D, Walters H, Naughton MT. , *Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis*. chest, 1999. **116**: p. 647-654.
38. Lands L, D.K., Demizio D, Pavilanis A, Coates Al,, *The effects of nutritional status and hyperinflation on respiratory muscle strength in children and young adults*. Am Rev Resp Dis, 1990. **141**: p. 1506-1509.
39. Trooster T, L.D., Vrijisen B, et al., *Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2009. **33**: p. 99-106.
40. Pinet C, C.M., Scillia P, et al. , *Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**: p. 989-994.
41. Dunnink MA, D.W., Trappenburg JC, de Vries WR., *Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis*. . J Cyst Fibros, 2009. **8**: p. 31-36.
42. Perin C, F.S., Casarotto FC, *Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients*. sleep Breath, 2012. **16**(1041-1048).
43. Frangolias DD, W.P., *Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: Clinical, spirometric, and exercise parameters*. . Chest, 2001. **119**: p. 434-41.
44. Tasali E, M.B., Van Cauter E., *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics*. Chest, 2008. **133**: p. 496-506.
45. Redline S, S.-I.A., Rosen Cl, et al. , *Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**: p. 401-408.
46. Suratwala D, C.J., Kelly A, Meltzer LJ, et al,, *Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis*. Thorax, 2011. **66**(574-578).
47. Madjdpour C, J.U., Kneller S, et al. , *Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **284**: p. L360-L307.
48. Young AC; Wilson JW, K.T., Naughton MT, *Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis*. Thorax, 2008. **63**: p. 72-77.
49. Fauroux B, N.F., Essouri S et al. , *Setting of pressure support in young patients with cystic fibrosis*. . Eur Respir J, 2004. **24**: p. 624-30.
50. Fauroux B, P.J., Isabey D, Harf A, Clement A, Lofaso F, *in vivo physiological comparison of two ventilators used for domiciliary ventilation in children with cystic fibrosis*. Crit Care Med, 2001. **29**: p. 2097-105.
51. D, G., *Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen*. Eur Respir J, 1997. **10**: p. 1999-2003.
52. Hayes D jr, C.C., Kirkby S, Kopp BT, et al, *Polysomnographic differences associated with pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease dur to cystic fibrosis*. Lung, 2014. **192**: p. 413-419.
53. Naqvi SK, S.C., Murry L, Simakajornboon, *Sleep architecture in children and adolescent with cystic fibrosis and the association with severety of lung*. sleep Breath, 2008. **12**: p. 77-83.
54. Jankelowitz L, R.K., Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M, *Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency*. Chest, 2005. **127**: p. 1593-9.

55. Bouka A, T.H., Lebich L, Dumitrascu R, et al., *Quality of life in clinically stable adult cystic fibrosis out-patients: Associations with daytime sleepiness and sleep quality*. Respiratory Medicine, 2012. **106**: p. 1244-49.
56. O'Neill S, L.F., Pasterkamp H et al., *The effects of chronic hyperinflation, nutritional status, and posture respiratory muscle strength in cystic fibrosis* Am Rev Res Dis, 1983. **128**: p. 1051-1054.
57. Marks J, P.H., Tal A, et al., *Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status, and lung volume in cystic fibrosis an asthma*. Am Rev Res Dis, 1986. **133**: p. 414-417.
58. van der Giessen L, L.M., de Jongste J, Hop W, Tiddens H., *Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2009. **44**: p. 859-65.
59. de Castro-Silva C, S.d.B.V., *Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis – a randomized, double-blind placebo-controlled study*. J. Pineal Res, 2010. **48**: p. 65-71.
60. Brussels AB, W.R., *Disturbed sleep behaviors and melatonin in sleep dysfunction and tratmen of cystic fibrosis*, in *Diet and exercise in cystic fibrosis*, Elsevier, Editor. 2015. p. 49-54.
61. Hadfield PJ, R.-J.J., Mackay IS, *The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2000. **25**: p. 19-22.
62. Ramos RT, S.C., Gregorio PB, et al., *Evaluation of upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009. **73**: p. 1780-5.
63. Williams DC, *Periodic Limb movements of sleep and restlegs syndrome*. Va Med Q, 1996. **123**: p. 260-265.
64. Mills PJ, v.K.R., Norman D, et al, *Inflammation and Sleep in Healthy Individuals*. Sleep, 2007. **30**: p. 729-35.
65. Vgontzas AN, Z.M., Bixler EO, *Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**: p. 2087-2095.
66. Vgontzas AN, Z.M., Bixler EO, et al, *Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**: p. 2087-95.
67. Meier-Ewert HK, R.P., Rifai N, et al., *Effect of sleep loss on C-reactive protein, and inflammatory marker of cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**: p. 678-83.
68. Vgontzas AN, Z.M., Bixler EO, et al., *Adverse effects of modest sleep restriction of sleepness, performance, and inflmmatory cytokines*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**: p. 2119-26.
69. Yokoe T; Minoguchi K, M.H., et al, *Elevated levels of C-reactive protein and interleukine-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuos positive airway pressure*. Circulation, 2003. **107**: p. 1129-34.
70. del Ben M, F.M., Loffredo L, Polimeni L, Carnevale R, et al., *Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and effect of continuous positive airway pressure treatment*. BMC Pulmonary Medicine, 2012. **12**: p. 36-44.

71. Tauman R, O.B.L., Gozal D,, *Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing.* sleep Breath, 2007. **127**: p. 1593-9.
72. Htoo AK, G.H., Tongia S, et al., *Activation of nuclear factor KappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation.* sleep Breath, 2006. **10**: p. 43-50.
73. Ohga E, N.T., Tomita T, et al, *Increased level of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome.* J Appl Physiol, 1999. **87**: p. 10-14.
74. O'Brien LM, S.L., Tauman R, et al,, *Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing.* Chest, 2006. **129**: p. 947-53.
75. Gibson RL, B.J., Ramsey BW,, *Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**: p. 918-951.
76. Downey DG, B.S., Elborn JS, *Neutrophil in cystic fibrosis.* Thorax, 2007. **69**: p. 81-88.
77. Philippe C, B.Y., Pruliere-Escabasse V, Papon JF et el., *Airways cell involvement in intermittent hypoxemia-induced airway inflammation.* Sleep Breath 2015. **19**: p. 297-306.
78. Irwin M, M.K., Costlow C, Fortner M, Whitw J, Gillin C, *Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune response in human.* FASEB J, 1996. **10**: p. 643-653.
79. Irwin M, M.A., Guillen J, Willoughby R, Pike J, Smith T,, *Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans.* Psychom Med, 1994. **56**: p. 493-498.
80. Benca R, Q.J., *Sleep and host defenses: a review.* Sleep, 1997. **20**: p. 1027-1037.
81. Dinges D, D.S., Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S, *Sleep deprivation and human immune function.* Adv Neuroimmunol, 1995. **5**: p. 97-110.
82. Guariniello L, V.P., Lee K, Ad O, Tufik S ,, *Bone marrow and peripheral white blood cells number is affected by sleep deprivation in a murine experimental model.* J Cell Physiol, 2012. **227**: p. 361-366.
83. Donalson , S., Boucher RC., *Update on pathogenesis of cystic fibrosis lung disease.* Curr Opin Pulm Med, 2003. **9**: p. 489-91.
84. Aihara , K., Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, et al,, *Analysis of sustemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea.* sleep Breath, 2013. **17**: p. 597-604.
85. Ip MS, L.B., Ng MM, Lam WK et al,, *Obstructive sleep apnea is independently associated with insuline resistence.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 670-676.
86. Punjabi NM, S.J., Katzel LI, Goldberg AP, et al,, *Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 677-682.
87. Xu XM, Y.D., Cai XD, Ding C, et al,, *Effect of chronic contunual- and intermittent hypoxeia-induced systemic inflammation on the cardiovascular system in rats.* sleep Breath, 2015. **19**: p. 677-684.
88. Reimund E, *The free radical flux theory of sleep.* Medical Hypotheses, 1994. **43**: p. 291-295.

89. Inoué S, H.K., Komoda Y,, *Sleep as neuronal detoxification and restitution*. Behavioural Brain Research, 1995. **69**: p. 91-96.
90. Villafuerte G, M.-P.A., Rodriguez EM, Machado S et al,, *Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: A systematic Review*. Oxidative Medicine Cellular Longevity, 2015.
91. Chang HM, M.F., Chen BJ,, *Sleep deprivation predisposes liver to oxiditive.stress and phospolipid damage: a quantitaive molecular imaging study*. J Anatom, 2008. **121**: p. 295-305.
92. Everson CA, L.C., Hogg N,, *Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery*. Am J Physiol, 2005. **288**: p. R374-R383.
93. Anafi RC, P.R., Shockley KR, Romer M, et al,, *Sleep is not just for the brain: transcriptional responses to sleep in peripheral tissues*. BMC Genomics, 2013. **14**: p. 362-381.
94. Ikeda M, I.-S.M., Okada T, Clement P, Urade Y, et al,, *Brain oxidation is an initial process in sleep induction*. Neuroscience, 2005. **130**: p. 1029-1040.
95. Nowak D, K.S., Bialasiewicz P, Krol M. , *Exhalation of H2O2 and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects*. Free Radic Biol Med, 2001. **30**: p. 178-186.
96. Van Beurden WCJ, D.P., Harff GA, Smeenk FWJM., *Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD and matched healthy controls*. Respiration, 2002. **69**: p. 211-216.
97. H, Y.M.K., *Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications*. Antioxid Redox Signal, 2008. **10**(4): p. 755-768.
98. Jordan W, C.S., Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, Pilz J, Rütther E, Kornhuber J, Bleich S *Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome*. J Neural Transm, 2006. **113**: p. 239-254.
99. Petrosyan M, P.E., Simoes D, et al., *Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea*. sleep Breath, 2008. **12**: p. 207-215.
100. Valko M, I.M., Mazur M, Rhodes C, Telser J *Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence*. Mol Cell Biochem 2004. **266**: p. 37-56.
101. Møller P, L.S., Lundby C, Olsen NV,, *Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans*. FASEB J, 2001. **15**: p. 1181-1186.
102. Noguti J, A.M., Cirelli C, Ribeiro DA,, *Oxidative stress, cancer, and sleep deprivation: is there a logical link in this association?* sleep Breath, 2013. **17**: p. 905-10.
103. Xie J, J.J., Shi K, Zhang T, et al,, *DNA damage in periphral blood lymphocytes from patients with OSAHS*. sleep Breath, 2014. **18**: p. 775-780.
104. Block JK, V.K., Tullis E, et al., *Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria*. Thorax, 2006. **61**: p. 969-74.
105. Corey M, F.V., *Determinats of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989*. Am J Epidemiol, 1996. **143**: p. 1007-17.
106. Dassios T, *Determiants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis*. Paediatric Respiratory Reviews, 2015. **16**: p. 75-79.
107. Sánchez-Solis M, V.A.J., *Estudio Funcional*, in *Tratado de Fibrosis Quística*, G.S. Salcedo A, Giron RM, Garcia-Novo MD., Editor. 2012. p. 171-181.

108. Castile RG, I.D., McCoy KS,, *Gas trapping in normal infants and infants with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2004. **37**: p. 461-69.
109. Rosenfeld M, G.R., McNamara S, Emerson J, Burns JL, et al., *Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2001. **32**: p. 356-66.
110. Tobin MJ, *Respiratory muscle in disease*. Clin Chest Med, 1988. **9**: p. 263-86.
111. Rochester , D., Arora NS, Braun NMT, et al. , *The respiratory muscle in chronic obstructive pumonary disease (COPD)*. Bull Eur Physiopathol Respir, 1979. **15**: p. 951-75.
112. Bellemare , F., Jeanneret A., *Sex differences in thoracic adaptation to pulmonary hyperinflation in cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2007. **29**: p. 98-107.
113. Hoffstein V, B.I., Taylor R, McLean P, Zamel N., *Maximun flow ratios at mid-vital capacity in young healthy adult*. chest, 1989. **90**: p. 857-60.
114. Martinez-Llorens J, A.P., Roig A, Balaña A, Admetlló M, et al., *Presión inspiratoria nasal: ¿una alternativa para la evaluación de la fuerza muscular inspiratoria?* Arch Bronconeumol, 2011. **47**: p. 169-175.
115. *American Thoracic Society / European Respiratory Society. Statement on respiratory muscle testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 518-624.
116. Rochester DF, *Test of respiratory muscle function*. Clin Chest Med, 1988. **9**: p. 249-61.
117. Szeinberg A, E.S., Mindorff C, Fraser IM, Levison H., *Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis*. Am Rev Resp Dis, 1985. **132**: p. 766-9.
118. Pradal U, P.G., Braggion C, Poggi R, Zanolla L, Mastella G et al., *Determinats of maximal transdiaphragmatic pressure in adults with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**: p. 167-73.
119. Lands LC, H.G., Jones NL., *Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis*. Am Rev Resp Dis, 1993. **147**: p. 865-9.
120. Polkey M, K.D., Hamnegard C, Mills G, Green M, Moxham J., *Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**: p. 1310-7.
121. Yamaguti W; Paulin E, S.S., Chammas M, Salge JM; Ribeiro M ,et al., *Air trapping: the major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Respirology, 2008. **13**: p. 138-144.
122. Aliverti , A., Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque LP, Caverley PM., *Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients*. Eur Respir J, 2009. **33**: p. 49-60.
123. Koppers RJ, V.P., Boot CR, Folgering HT, *Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training*. chest, 2006. **129**: p. 886-92.
124. Rochester DF, *The diaphragm in COPD. Better than expected, but not good enough*. N England J Med, 1991. **325**: p. 961-2.
125. Gray-Donald K, G.L., Shapiro SH, Macklem PT, Matin JG,, *Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**: p. 961-6.
126. Morales P, S.J., Cordero PJ, Dies JL., *Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population*. Arch Bronconeumol, 1997. **33**: p. 213-9.

127. Wilson SH, C.N., Edwards RH, Spiro SG, *Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children*. Thorax, 1984. **39**: p. 535-8.
128. Orozco-Levi M, G.J., *Músculos Respiratorios: Biología y fisiología*, in *Fisiología y Biología Respiratorias*, G.-R.F. Casan P, Gea J, Editor. 2007, Ergon: Madrid. p. 41-60.
129. Polkey M, G.M., Moxham J., *Mesurement of respiratory strength*. Thorax, 1995. **50**: p. 1131-5.
130. Uldry , C., Fitting JW,, *Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects*. Thorax, 1995. **50**: p. 371-5.
131. Lofaso F, N.F., Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, et al. , *Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal numbers of sniffs?* Eur Respir J, 2006. **27**: p. 980-2.
132. Gea , J., Orozco-LEvi M, Barreiro E, Ramirez-Sarmiento AL, Galdiz JB, López de Santa María E,, *Evaluación Muscular Respiratoria*, in *Manual de Procedimientos SEPAR: Evaluación de la Función Pulmonar II*, C.P. Burgos F, Editor. 2004. p. 114-133.
133. JW, F., *Sniff nasal inspiratory pressure: simle or too simple?* Eur Respir J, 2006. **27**: p. 881-883.
134. Trooster , T., Gosselink R, Decramer M,, *Respiratory muscle assessment*. Eur Respir Mon, 2005. **31**: p. 57-71.
135. Fitting JW, *Some methodological considerations pertaining to sniff nasal inspiratory pressure (SNIP)*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**: p. 932-3.
136. Uldry C, J.J., de Muratl B Fitting JW, *Sniff nasal Inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 1997. **10**: p. 1292-6.
137. Teschler , H., Stamatis G, el-Raouf Farhat AA, Meyer FJ, Costabel U, Konietzo N., *Effect of surgical lung volume reduction on reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema*. Eur Respir J, 1996. **9**: p. 1779-84.
138. Donária L, M.R., Martinez L, Sípoli L, Felcar JM, Probst VS, Hernandez NA, Pitta F., *Relationship between sniff nasal inspiratory pressure and BODE index in patients with COPS*. Lung, 2014. **192**: p. 897-903.
139. Moore AJ, S.R., Cetti EJ, Amanda Sathyapala S, Hopkinson NS, Roughton M, Moxham J, Polkey MI., *Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictor of mortality in COPD*. Respir Med, 2010. **104**: p. 1319-25.
140. Kyrossis , D., Johnson LC, Hamnegard CH, Polkey MI, Moxham j., *Inspirtaory muscle maximum relaxarion rate measured from submaximal sniff nasal pressure in patints with severe COPD*. Thorax, 2002. **57**: p. 254-7.
141. Stefanutti D, F.J., *Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**: p. 107-11.
142. Fauroux B, A.G., Cohen E, Clement A, Lofaso F,, *Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease*. Eur Respir J, 2009. **33**: p. 113-7.
143. Keens TG, K.I., Wannamaker EM, Levison H, et al., *Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis*. Am Rev Resp Dis, 11977. **116**(853-60).
144. Orenstein DM, F.B., Doershuk CF, Hellerstein HK, German Kj, et al., *Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis*. Chest, 1981 **80**: p. 392-8.

145. Ionescu AA, C.K., Davies CA, Nixon LS, Enright S, Shale DJ,, *Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**: p. 1271-6.
146. Levoy S, P.T., Nevriere R, Aguillaniu B, Walleart B., *Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation durin exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance*. J Cyst Fibros, 2011. **10**: p. 159-65.
147. Ramonatxo M, B.P., Prefaut C., *Validation of non-ivasive tension-time index of inspiratory muscle*. J Appl Physiol, 1995. **78**: p. 646-653.
148. Hahn A, M., Ankermann,MD, Claass A, MD,pHD, Mann M, *Non-invasive tension time index in relation to severity of disease in childrem with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2008. **43**: p. 973-981.
149. Gaultier C, *Tension-time idex of inspiratory muscle in children*. Pediatric Pulmonol, 1997. **23**: p. 327-9.
150. Hayot M, G.S., Ramonatxo M, Voisin M, Prefaut C., *Determinants of the tension-time index of inspiratory muscle in children with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 1997. **23**: p. 336-43.
151. Dassios T, K.A., Doudounakis S, Mantengos S, Dimitriou G,, *Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2012.
152. Cerny F, A.L., Hirsch JA, et al., *Respiratory and abdominal muscle responses to expiratory threshold loading in cystic fibrosis*. J Appl Physiol, 1992. **72**: p. 842-850.
153. Hart N, P.M., Clement A, et al., *Changes in pulmonary mechanics with increasing disease severity in children and young adults with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 61-66.
154. Coates AL, D.K., Milic-Emili J, et al., *Ventilation, respiratory center output, and contribution of the rib cage and abdominal components to ventilation during CO2 rebreathing in children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1981. **124**: p. 526-530.
155. Bureau MA, L.L., Begin R., *Neural drive and ventilation strategy of breathing in normal children, and in patents with cystic fibrosis and asthma*. Pediatrics, 1981. **68**: p. 187-194.
156. Jamaati HR, M.M., Nayebi M, et al., *Relationship between the severity of airway obstruction and inspiratory muscles dysfunction in COPD patients*. . Tanaffos, 2009. **8**: p. 37-42.
157. Burki , N., *Measurements ventilatory regulation*. Clin Chest MEd, 1989. **10**: p. 215-26.
158. Murray JF, *Control of breathing in The normal lung. The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease*, M. JF, Editor. 1989, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 233-260.
159. Whitelaw AW, *Airway occlusion pressure*. J Appl Physiol, 1993. **74**: p. 1475-1483.
160. Elliott , M., Mulvey DA, Green M, Moxham J,, *An evaluation of P0.1 measured in mouth and oesophagus, durin carbon dioxide rebreathing in COPD*. Eur Respir J, 1993. **6**: p. 1055-1059.
161. Murciano , D., Aubier M, Bussi S, Derenne JP, Pariente R, Milic-Emili J,, *Comparison of esophageal, tracheal and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure*. Am Rev Resp Dis, 1982. **126**: p. 837-41.

162. Ambrosino , N., Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, et al, *Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure*. Eur Respir J, 1994. **7**: p. 17-22.
163. J, M.-E., *Recent advantages in clinical assesment of control of breathing*. Lung, 1982. **160**: p. 1-17.
164. Keochkerian D, C.M., Delanaud S, et al., *Timing and driving components of breathing strategy in children with cystic fibrosis during exercise*. Pediatric Pulmonol, 2005. **40**: p. 449-456.
165. Duranti , R., Misuri G, Gorini M, Goti P, Gigliotti F, Scano G., *Mechanical loading and control of breathing in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 1995. **50**: p. 127-33.
166. Dassios T, K.A., Doudounakis S, Dimitriou G,, *Pseudomonas aeruginosa infection and respiratory muscle impairment in cystic fibrosis*. Respiratory Care, 2014. **59**: p. 363-70.
167. Jolley CJ, L.Y., Steier J, et al,, *Neural respiratory drive in healthy subjets an COPD*. Thorax, 2009. **33**: p. 289-97.
168. Reilly CC, W.K., Jolley CJ, Lunt AC, Steier J, Elston C, et al. , *Neural respiratory drive, pulmonary mechanics and breathlessness in patients with cystic fibrosis*. Thorax, 2011. **66**: p. 240-6.
169. McNicholas WT, *Impact of sleep in respiratory failure*. Eur Respir J, 1997. **10**: p. 920-933.
170. Ballal T, H.C., Zaffaroni A, Boyle P, de Chazal P, Shouldice R, McNicholas WT, et al., *A pilot study of nocturnal respiration rates in COPD patientes in the home enviroment using non-contact biomotion sensor*. Physiol Meas, 2014. **35**: p. 2513-27.
171. Dommasch M, S.D., Barthel P, Müller A, et al., *Nocturnal Respiratory Rate predicts non-sudden cardiac death in survivors of acute myocardial infarction*. JACC, 2014. **63**: p. 2432-3.
172. Barthel P, W.R., Bauer A., et al, *Respiratory rate predicts outcome after acute myocardial infarction: a prospective cohort study*. Eur Heart J, 2013. **34**: p. 1644-50.
173. Gothe , B., Altose MD, Goldman MD, Chermiack NS., *Effect of quiet sleep on resting and CO2-stimulated breathing in humans*. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol, 1981. **50**: p. 724-30.
174. Becker , H., Piper AJ, Flynn WE, Macnamara SG, et al, *Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**: p. 112-118.
175. Rodriguez-Roisin , R., Hickey BP, Clark TJ, *Sleepong ventilatory patterns in patients with severe chronic airflow obstruction causing respiratory failure*. Br J Dis Chest, 1976. **70**: p. 138-40.
176. Sandek , K., Andersson T, Bratel T, Hellström G, Lagerstrand L., *Sleep quality, carbon dioxide responsiveness and hypoxemic patterns in nocturnal hypoxaemia due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without daytime hypoxaemia*. Respir Med, 1999. **93**: p. 79-87.
177. Kwon, J., Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R,, *Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea*. COPD, 2009. **6**: p. 441-5.

178. Hart N; Tounian P, C.A., et al., *Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis*. Am J Clin Nutr, 2005. **80**: p. 1201-6.
179. Sharma R; Florea VG, B.A., et al., *Wasting as an independent predictor of mortality on patients with cystic fibrosis*. Thorax, 2001. **56**: p. 746-50.
180. Ramires , B., Oliviera EP, Pimental GD, McLellan KCP, Nakato DM, Faganello MM, et al., *Resting energy expenditure and carbohydrate oxidations are higher in elderly patients with COPD: a case control study*. Nutr J, 2012. **11**: p. 37-43.
181. Yende S, W.G., Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al., *Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects*. Thorax, 2006. **61**: p. 10-6.
182. Reid MB, L.J., Westerblad H., *Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 479-484.
183. Li Y-P, S.R., Waddell ID, Holloway BR, Reis MB., *Skeletal muscle myosites undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-KB activation in response to tumor necrosis factor alfa*. FASEB J, 1998. **12**: p. 871-80.
184. Shindoh C, H.W., Ohkawara Y, Yamauchi K, Ohmo I, Takishima T et al., *TNF- α mRNA expression in diaphragm muscle after endotoxin administration*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**: p. 1690-6.
185. Diavangahi M, M.S., Dudley RW, Truck SA, Bao W, Radzioch D, et al. , *Preferential diaphragmatic weakness during sustained Pseudomonas aeruginosa lung infection*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**: p. 679-86.
186. Barreiro E, d.l.P., Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, Gea J., *Oxidative Stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**: p. 1116-24.
187. Travaline JM, S.S., Roy BG, Cordova F, Leyenson V, Criner GJ,, *Effect of N-acetylcysteine on human diaphragm strength and fatigability*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**: p. 1567-71.
188. Meer de K; Jeneson JAL, G.V., Laag van der J, Berger R, *efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis*. Thorax, 1995. **50**: p. 980-3.
189. Rosenthal M; Narang I, E.L., Bush A., *Non-invasive assessment of exercise performance in children with cystic fibrosis (CF) and non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there a CF specific muscle defect?* Pediatric Pulmonol, 2009. **44**: p. 222-30.
190. Konstan MW, B.M., *Current understanding of inflammatory process in cystic fibrosis onset and etiology*. Pediatric Pulmonol, 1997. **24**: p. 137-142.
191. Muhlechach MS, S.P., Leigh MW, Noah TL, *Quantification of inflammatory responses to bacterial in young cystic fibrosis and control patients*. . Am J Respir Crit Care Med 1999. **160**: p. 186-189.
192. Cohen-Cyberknoh M, K.E., Elizur A., *Inflamacion de la vía aérea*, in *Tratado de Fibrosis Quística*, G.S. Salcedo-Posadas A, Girón Moreno RM, Garcia Novo MD, Editor. 2012. p. 83-94.

193. Boucher RC, *Underlying concepts of pathophysiology of cystic fibrosis in sweat gland, GI tract, and lung*, in Hodson and Geddes *Cystic Fibrosis*, B.D. Bush A, Hodson M, Editor. 2015. p. 71-84.
194. Ballard ST, S.D., *Fluid secretion by submucosal glands of tracheobronchial airways*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007. **159**: p. 271-7.
195. Wine JJ, J.N., *Submucosal glands and airway defense*. *Proc Am Thorac Soc*, 2004. **1**: p. 47-53.
196. Coakley RD, G.B., Paradiso AM, Gatzky JT., *Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003. **100**: p. 16083-8.
197. Pezzulo AA, T.X., Hoegger MJ, et al., *Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung*. *Nature*, 2012. **487**: p. 109-103.
198. Coakley RD, T.C., McElvaney NG., *Cytosolic pH and inflammatory microenvironment modulate cell death in human neutrophils after phagocytosis*. *Blood*, 2002. **100**: p. 3383-91.
199. Berger M, *Inflammation in the lung in cystic fibrosis: a vicious cycle does more harm than good?*. *Clin Rev Allergy* 1991. **9**: p. 119-142.
200. Peterson-Carmichael SL, H.W., Goel R et al. , *Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis*. *Pediatric Pulmonol*, 2009. **44**: p. 503-11.
201. Bonfield TL, K.M., Berger M., *Altered respiratory epithelial cell cytokine production in cystic fibrosis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **104**: p. 72-78.
202. Khan TZ, W.J., Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. , *Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. **151**: p. 1075-1082.
203. Konstan MW, H.K., Norvell TM, *Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**: p. 448-54.
204. Elizur A, C.C., Ferkol TW, , *Airways inflammation in cystic fibrosis*. *Chest*, 2008. **133**: p. 489-495.
205. Taggart C, C.R., Grealley P, , *Increased elastase release by CF neutrophils is mediated by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000. **278**: p. L33-L41.
206. Venkatakrisnan A, S.A., King G, Blackwell TR, Brigham KL, Christman JW, et al. , *Exaggerated activation of nuclear factor KappaB and altered IKappaB-beta processing in cystic fibrosis bronchial epithelial cells*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000. **23**: p. 396-403.
207. Heeckeren A, W.R., Konstan MW, Bonfield T, Davis PB, Ferkol T, *Excessive inflammatory response of cystic fibrosis mice to bronchopulmonary infection with Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Invest*, 1997. **100**: p. 2810-5.
208. Tabary O, C.H., Boncoeur E, et al., *Adherence of airways neutrophils and inflammatory response are increased in CF airways epithelial cell-neutrophil interactions*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006. **290**: p. L588-L596.
209. Weber Aj, S.G., Bryan R, Saba S, Prince A, *Activation of NF-KappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and CL- channel function*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001. **281**: p. L71-8.
210. Tirouvaziam R, K.I., Peault B, *Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002. **283**: p. L445-L451.

211. Karp Cl, F.L., Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjan R, et al., *Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airways*. Nat Immunol, 2004. **5**: p. 388-92.
212. Janoff A, W.R., Carp H, et al., *Lung injury induced by leukocytic proteases*. Am J Pathol, 1979. **97**: p. 111-36.
213. Sagel SD, K.R., Osberg I, *Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 2005. **39**: p. 224-32.
214. Fick RB Jr, R.R., Squier SU, et al., *Complement activation in cystic fibrosis respiratory fluid: in vivo and in vitro generation of C5a and chemotactic activity*. Pediatric Res, 1986. **20**: p. 1258-68.
215. Nakamura H, Y.K., McElvaney NG, et al., *Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in human bronchial epithelial cell line*. J Clin Invest, 1992. **89**: p. 1478-84.
216. Amitani, R., Wilson R, Rutmn A, et al., *Effects of human neutrophil elastase and Pseudomonas aeruginosa proteinases on human respiratory epithelium*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1991. **4**: p. 26-32.
217. Sommerhoff CP, N.J., Basbaum CB, et al., *Neutrophil elastase and cathesin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells*. J Clin Invest, 1990. **85**: p. 682-9.
218. Birrer P, M.N., Rudeberg A, et al., *Protease-antiprotease imbalance in lungs of children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**: p. 207-13.
219. Berger M, S.R., Tosi MF, et al., *Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site. The Pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis*. J Clin Invest, 1989. **84**: p. 1302-13.
220. Garratt LW, S.E., Ling KM, Looi K, et al, *Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2015. **46**: p. 384-94.
221. Gaggar A, H.A., Bratcher PE, et al., *he role of matrix metalloproteinases in cystic fibrosis lung disease*. Eur Respir J, 2011. **38**: p. 721-27.
222. Cantin A, B.G., Begin R, *Grnuloocyte elastase-mediated proteolysis of alpha-1 antitripsin in cystic fibrosis broncopulmonary secretion*. Pediatric Pulmonol, 1989. **7**: p. 12-17.
223. Brinkmann V, R.U., Goosmann C, et al., *Neutrophil extracellular traps kill bacteria*. Science, 2004. **303**: p. 1532-5.
224. Walker TS, T.K., Worthen GS et al., *Enhanced Pseudomonas aeruginosa biofilm development mediated by human neutrophils*. Infect immune, 2005. **73**: p. 3693-701.
225. Morris MR, D.I., Dewitt S, et al., *Reduced iC3b-mediated phagocytotic capacity of pulmonary neutrophils in cystic fibrosis*. Clin Exp Immunol, 2005. **142**: p. 68-75.
226. Jesaitis AJ, F.M., Berglund D., *Compromised host defence on Pseudomonas aeruginosa biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions*. J immunol, 2003. **171**: p. 4329-39.
227. Singh PK, S.A., Parsek MR, et al., *Quorum sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected*. Nature, 2000. **407**: p. 762-4.

228. Di A, B.M., Deriy LV, Li C, Szeto FL, Chen Y, et al. , *CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity*. Nat Cell Biol, 2006. **8**: p. 933-44.
229. Bruscia EM, Z.P., Ferreira E, Cputo C, Emerson JW, Tuck D et al., *Macrophages directly contribute to exaggerated inflammatory response in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator -/- mice*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009. **40**: p. 528-34.
230. Savill JS, W.A., Henson JE, et al., *Macrophages phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in neutrophil leads to its recognition by macrophages*. J Clin Invest, 1989. **83**: p. 865-7.
231. Cox G, C.J., Xing Z,, *Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to resolution of acute pulmonary inflammation in vivo*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1991. **12**: p. 232-7.
232. Cohen JJ, *Programed cell death in immune system*. Adv Immunol, 1991. **50**(55-85).
233. Hubeau C, L.N.R., Abely M, Hinnrasky J, Guenounou K, Gaillard D et al, *Dysregulation of IL-2 and IL-8 production in circulating T lymphocytes from young cystic fibrosis patients* Clin Exp Immunol, 2004. **135**: p. 528-34.
234. Galli F, B.A., Gambari R, Pompella A, Bragonzi A, et al, *Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis*. Biochimica et Biophysica Acta 1822, 2012: p. 690-713.
235. Back EI, F.C.e.a., *Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action?*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(2): p. 374-84.
236. Morel F, D.J., Vignais PV,, *The superoxide-generating oxidase of phagocytic cells. Physiological, molecular and pathological aspects*. Eur J Biochem, 1991. **201**: p. 523-46.
237. Regelman WE, S.C., Herron JM, el al,, *Sputum peroxidase activity correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 1995. **19**: p. 1-9.
238. Witko-Sarst V, D.C., Rabier D, , *Neutrophil-derived long-live oxidants in cystic fibrosis sputum*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**: p. 1910-16.
239. Thomson E, B.S., Senthilmohan R, Gangell CL, Chapman AL, Sly PD, et al,, *Identifying peroxidases and their oxidants in the early pathology of cystic fibrosis*,. Free Radic Biol Med, 2010. **49**: p. 1345-360.
240. Fischer H, *Mechanisms and function of DUOX in epithelia of lung*. Antioxid Redox Signal, 2009. **11**: p. 2453-2465.
241. Rada R, L.T., *Mechanisms and function of DUOX in epithelia of lung*. Antioxid Redox Signal, 2008. **11**: p. 2453-2465.
242. Rada B, L.K., Damian S, Dupuy C, Leto TL,, *The Pseudomonas toxin pyocyanin inhibits the dual oxidase-based antimicrobial system as it exposes oxidative stress on airway epithelial cell*. J immunol, 2008. **181**: p. 4883-4893.
243. Roagan MP, T.C., Greene CM, Murphy PG, et al., *Loss of microbicidal activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis*. J Infect Dis, 2004. **190**: p. 1245-1253.
244. Schwarzer C, I.B., Suh JH, Remington H, Fischer H, Machen TE, *Organelle redox of CF and CFTR-corrected airway epithelia*. Free Radic Biol Med, 2007. **43**: p. 300-316.
245. Galli F, C.M., Maiuri L, Gambari R, Bartolini D et al,, *Introduction to oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory disorder*, in *Oxidative Stress in*

- Applied Basic Research and Clinical Practice: Studies on Respiratory Disorders*, A. D, Editor. 2014. p. 1-25.
246. Velsor LW, K.C., Kackadourian R, Day BJ,, *Mitochondrial oxidative stress in the lungs of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein mutant mice*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006. **35**: p. 579-86.
 247. Roum JH, B.R., McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG,, *Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis*. J Appl Physiol, 1993. **75**: p. 2419-24.
 248. Grasemann H, M.E., Wallot M, Ratjen F,, *Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis*. Pediatric Pulmonol, 1997. **24**: p. 173-7.
 249. Chen J, K.M., Shank S, Cotton C, Kelley TJ, et al,, *Dysfunction of NrF-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H2O2 and inflammatory cytokine production*. PLoS One, 2008. **3**: p. e3367.
 250. Domínguez C, G.S., Liñán S, Cobos N, Moreno A,, *Enhanced oxidative damage in cystic fibrosis patients*. Biofactors, 1998. **8**: p. 149-53.
 251. Brown RK, M.A., Lunec J, Kelly FJ,, *Oxidative damage to DNA in patients with cystic fibrosis*. Free Radic Biol Med, 1995. **18**: p. 801-6.
 252. Collins CE, Q.P., Wood L, O'Loughlin EV, Henry RL, Garg ML, *Elevated plasma levels of F2 alpha isoprostane in cystic fibrosis*. Lipids, 1999. **34**: p. 551-6.
 253. Wood LG, F.D., Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, and Garg ML, *Oxidative Stress in Cystic Fibrosis: Dietary and Metabolic Factors*. Journal of the American College of Nutrition 2001. **20**: p. 157-165.
 254. Ciabattini G, D.G., Collura M, Iapichino L, Pardo F, *lipid peroxidation and platelet activation in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**: p. 1195-201.
 255. Montuschi P, K.S., Ciabattini G, Corradi M, van Rensen L, Geddes DM, Hodson ME, and Barnes PJ,, *Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis*. Thorax, 2000. **55**: p. 2'5-209.
 256. Lucidi V, C.G., Bella S, Barnes PJ, Montuschi P, *Exhaled 8-isoprostane and prostaglandin E(2) in patients with stable and unstable cystic fibrosis*. Free Radic Biol Med, 2008. **45**: p. 913-9.
 257. Haack A, C.G., *Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review*. Nutr Hosp, 2012. **27**: p. 362-71.
 258. Sadowska-Bartosz I, G.S., Bartosz G, Rachel M, *Oxidative modification of proteins in pediatric cystic fibrosis with bacterial infections*. Oxid Med Cell Longevity 2014. **2014**.
 259. Hunt J, *Breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**: p. 28-34.
 260. Horvath I, H.J., Barnes PJ, *Exhaled breath condensate: methodological recommendations unresolved question*. Eur Respir J, 2005. **26**: p. 523-548.
 261. Cao W, D.Y., *Breath Analysis: Potential for Clinical Diagnosis and Exposure Assessment*. Clinical Chemistry 2006. **52**: p. 800-811.
 262. Phillips M, H.J., Krishnan S, Zain M, Greenberg J, Cataneo R, *Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans*. J Chromatogr B Biomed Appl 1999. **729**: p. 75-88.
 263. Mukhopadhyay R, *Don't waste your breath. Researchers are developing breath tests for diagnosing diseases, but how well do they work?*. Anal Chem 2004. **76**: p. 273-276.

264. Janicka M, K.-W.A., Kot J, Namiesnik J, *Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation: Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis*. Int J Mol Sci, 2010. **11**: p. 4631-59.
265. Fritter D, K.C., *Experiments and simulation of the growth of droplets on a surface (breath figures)*. Phys Rev, 1991. **43**: p. 2858-69.
266. Mutlu GM, G.K., Robbin RA, Danzinger LH, Rubinstein I, *Collection and Analysis of Exhaled Breath Condensate in Humans*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**: p. 731-7.
267. Zacharasiewicz A, W.N., Lex C, Li A, Kemp M, Donovan J, Hooper J, Kharitonov SA, *Repeatability of sodium and chloride in exhaled breath condensates*. Pediatric Pulmonol, 2004. **37**: p. 273-5.
268. Dompeling E, R.P., Jöbsis Q, *Exhaled breath condensate sample collection: standards and open issues*. Eur Respir Mon, 2010. **49**: p. 152-161.
269. de Lema JB, G.M., Vigil L, Casan P, *Condensado de aire espirado: estandarización de la recogida de muestras en voluntarios sanos*. Arch Bronconeumol, 2005. **41**: p. 584-6.
270. Montuschi P, *Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications*. thorax, 2007. **1**: p. 5-23.
271. Tirado-Conde G, *Métodos no invasivos de valoración de la inflamación de la vía aérea*. Neumosur, 2006. **18**: p. 81-93.
272. PJ, M., *Exhaled volatiles organic compounds as biomarker for respiratory diseases*. Eur Respir Mon, 2010. **49**: p. 130-139.
273. Phillips M, C.R., Cheema T. Greenberg, J, *Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus*. Clin Chim Acta 2004. **344**: p. 189-194.
274. Moretti M, P.M., Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J, *Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**: p. 1184-1190.
275. Risby TH, S.S., *Clinical application of breath biomarkers of oxidative stress status*. Free Radic Biol Med 1999. **27**: p. 1182-1192.
276. Aghdassl E, W.B., Steinhart AH, Wolman SL, Jeejeebhoy K, Allard JP, *Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: a randomized controlled trial*. Am J Gastroenterol 2003. **98**: p. 348-353.
277. Paredi P, K.S., Barnes PJ, *Analysis of Expired Air for Oxidation Products*. . Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. S31-S37.
278. Carpagnano GE, B.P., Geddes DM, Hodson ME, Kharitonov SA, *Increased Leukotriene B4 and Interleukin-6 in Exhaled Breath Condensate in Cystic Fibrosis*. . Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**: p. 1109-1112.
279. Jackson AS, S.A., Campbell C, Chow S, Thomas PS, Yates DH, *Comparasion of biomarkers in exhaled breath condensade and bronchoalveolar lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**: p. 222-227.
280. Coburn RF, B.W., Forster RE, *Endogenous carbon monoxide production in man*. J Clin Invest, 1963. **42**: p. 1172-1178.
281. Ryter SW, A.J., Choi AK, *Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications*. . Physiol Rev 2006. **86**: p. 583-650.
282. Zhou H, L.F., Latham C, Zander DS, and Visner GA, *Heme Oxygenase-1 Expression in Human Lungs with Cystic Fibrosis and Cytoprotective Effects*

- against *Pseudomonas Aeruginosa In Vitro*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**: p. 633-640.
283. Ho LP, F.J., Innes JA, et al., *Expired hydrogen peroxide in breath condensate collection shows high hydrogen expiratory flow rate*. Eur Respir J, 1999. **13**: p. 103-106.
284. Jobsis Q, R.H., Schellekens SL, et al., *Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air in children with cystic fibrosis during antibiotic treatment*. Eur Respir J, 2000. **16**: p. 95-100.
285. Robroeks CM, R.P., van Vliet D, et al., *Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children*. Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**: p. 652-659.
286. Carpagnano GE, B.P., *Breath condensate pH in children with Cystic Fibrosis and Asthma*. chest, 2004. **125**: p. 2005-2010.
287. Tate S, M.G., Davis M, et al., *Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate*. Thorax, 2002. **57**: p. 926-9.
288. Bikov A, A.B., Losonczy G, Horvath I., *Exhaled breath condensate pH*. Eur Respir Mon, 2010. **49**: p. 173-182.
289. Barker M, H.M., Schmid J, Buers HJ, Mittermaier B, Klemp D and Koppmann R, *Volatile organic compounds in the exhaled breath of young patients with cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **27**: p. 929-936.
290. Paredi P, K., Leak D, Shah PL, Cramer D, Hodson ME, and BARNES PJ, *Exhaled Ethane Is Elevated in Cystic Fibrosis and Correlates with Carbon Monoxide Levels and Airway Obstruction*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**: p. 1247-1251.
291. Antus B, D.O., Barta K, Kelemen K., *Comparison of airway and systemic malondialdehyde levels for assessment of oxidative stress in cystic fibrosis*. Lung, 2015. **193**: p. 597-604.
292. Ho LP, I.J., Greening AP., *Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide*. Thorax, 1998. **53**: p. 680-684.
293. Marteus H, T.D., Weitzberg E, Schedin U and Alving k *Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation*. Thorax, 2005. **60**: p. 219-225.
294. Gaston B, R.F., Vaughan JW, Malhotra NR, Canady RG, Snyder AH, Hunt JF, Gaertig S, Goldberg JB., *Nitrogen Redox Balance in the Cystic Fibrosis Airway Effects of Antipseudomonal Therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 387-390.
295. de Lema , J., Gonzalez M, Vigil L, Casan P, *Condensado de aire espirado: estandarizacion de la recogida de muestras en voluntarios sanos*. Arch Bronconeumol, 2005. **41**: p. 584-6.
296. Horvath, I., Hunt J, Barnes PJ, *Exhaled breath condensate: methodological recommendations unresolver question*. Eur Respir J, 2005. **26**: p. 523-548.
297. Konstantinidi , E., Lappas AS, Tzortzi AS, Behrakis PK., *Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects*. ScientificWorldJournal, 2015. **2015**: p. 25.
298. Medina , S., Domínguez-Perles R, Moreno DA, García-Viguera C, Ferreres F, Gil JI, Gil-izquierdo A., *The intake of broccoli sprouts modulates the inflammatory and vascular prostanoids but no the oxidative stress-related isoprostanes in healthy humans*. Food Chem, 2015. **173**: p. 1187-1194.

299. Medina , S., Domnguez-Perles R, Gil JL, Ferrerres F, Garcia.Viguera C, MARTINEZ-Sanz J, Gil-Izquierdo A., *A ultra-pressure liquid chromatography/triple quadrupole tandem mass spectrometry method for the analysis of 13 eicosanoids in human urine and quantitative 24 hour values in healthy volunteers in a controlled constant diet.* Rapid Commun Mass Spectrom, 2012. **26**: p. 1259-57.
300. Chesson , A., Berry RB, Pack A, *Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults.* Sleep, 2003. **26**: p. 907-13.
301. Black , L., Hyatt RE., *Maximal respiratory pressure: normal values and relationship tp age and sex.* Am Rev Resp Dis, 1969. **99**: p. 696-702.
302. Carusp .P, A.A., Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, et al,, *Diagnostic methods to assess inspiratory and exoiratry nuscle strength.* J Bras Pneumol, 2015. **41**: p. 110-23.
303. Uldry, C., Fitting JW,, *Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects.* Thorax, 1995. **50**: p. 371-5.
304. Uldry, C., Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW, , *Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J, 1997. **10**: p. 1292-6.
305. Wanger , J., Brusasco R, et al. , *ATS/ERS Task Force: Standardisation of the measurement of lung volumes.* Eur Respir J, 2005. **26**: p. 511-22.
306. Brusasco , V., Crapo R,, *ATS /ERS Task Force: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung.* Eur Respir J, 2005. **26**: p. 720-35.
307. Brusasco , V., Crapo R,, *ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry.* Eur Respir J, 2005. **26** p. 319.38.
308. Stocks J, P., Quanjer H., *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung volumes.* Eur Respir J, 1995. **8**: p. 492-506.
309. Zapletan, A., Palu T, Smanek M. , *Die Bedeutung heutiger methodender Lungenfunktionsdiagnostik zur fetstellung einer obstruktion der atemwege bie kindern und jugndlichen.* Z Erkrank Atm-Org, 1977. **149**: p. 343-371.
310. Arora , N., Rochester DF. , *Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass thickness, and aera.* J Appl Physiol, 1982. **52**: p. 64-70.
311. Lewis , M., Belman MJ., *Nutritional and respiratory muscle.* Clin Chest Med, 1988. **9**: p. 337-48.
312. De Troyer A, *Effect of hyperinflatiion on diaphragm.* Eur Respir J, 1997. **10**: p. 708-13.
313. Similowski , T., Yan S, Gauthier AP, et al, *Contractile properties of human diaphragm during chronic hyperinflation.* N England J Med, 1991. **325**: p. 917-923.
314. Amin , R., Bean J, Burklow K, Jeffries J., *The Relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients.* Chest, 2005. **128**: p. 1357-1363.
315. Anderson , C., Dick TE, Murphy E, et al. , *Respiratory responses to tracheobronchial stimulation during sleep and wakefulness in adult cat.* Sleep, 1996. **19**(472-78).

316. Power , J., Stewart IC, Connaughton JJ, et al. , *Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema*. Am Rev Resp Dis, 1984. **130**: p. 999-1001.
317. Dingli K, A.T., Wraith PK, Fietze I, et al, *Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients*. Eur Respir J, 2003. **22**: p. 943-50.
318. Fraser , K., Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thomley KS, Hanly PJ., *Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia*. Chest, 1999. **115**: p. 1321-8.
319. Begle , R., Skatrub JB, *Hyperinflation and expiratory muscle recruitment during NRM sleep in human*. Respiration Physiology, 1990. **82**(47-64).
320. Uyan , Z., Ozdemir N, Ersu R, et al., *Factor that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2007. **42**: p. 716-22.
321. Coffey , M., FitzGerald MX, McNicholas WT., *Comparison of Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis*. chest, 1991. **100**: p. 659-62.
322. Wang , Y., Hu K, Liu K, Li Z, Yang J, Dong Y, Nie M, et al, *Obstructive sleep apnea exacerbates airways inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Sleep Med, 2015. **16**: p. 1123-1130.
323. Penzel , T., Kantelhardt JW, Lo CC, Karlheinz V, Vogelmeier C, *Dynamics of heart rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnea*. Neuropsychopharmacology, 2003. **28**: p. S48-S53.
324. Elsenbruch , S., Harnich MJ, Orr WC, *Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females*. Sleep, 1999. **22**: p. 1067-71.
325. Watz , H., Waschki B, Meyer Trhorsten, Kretschmar G, et al., *Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of Hyperinflation*. Chest 2010. **138**: p. 32-8.
326. Stone, I., Khanji MY, James WY, Balawon A, Boubertakh R, et al., *The impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its associated lung hyperinflation on cardiac structure and function*. J Cardiovascular Magnetic Resonance, 2015. **17**: p. P353.
327. Wang , T., Larson MG, Levy D, et al., *Plasma natriuretic peptide levels and risk of cardiovascular events and death*. N England J Med, 2004. **350**: p. 655-63.
328. Hübner RH, E.M.N., Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, Lins M, Simon R, Bewing B, *NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea*. Respir Med, 2008. **102**: p. 134-142.
329. Valo , M., Wons A, Moeller A, Teupe C., *Markers of Myocardial Ischemia in patients with Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease*. Pulm Med, 2015.
330. Imadojemu VA, G.K., Gray KS, et al., *Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 61-6.
331. Stamm JA, B.E., Zhang Y, Bon J, Sciruba FC, Gladwin MT, *Elevated N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide is associated with Mortality in Tobacco Smokers independent of Airflow Obstruction*. PLoS One, 2011. **6**: p. e27416.
332. Rubinsztajn , R., Nasilowski J, Przybylowski T, et al, *Usefulness of NT-proBNP serum level in the diagnosis of dyspnea in COPD patients*. Pneumonol Alergol Pol, 2013. **81**: p. 24-29.

333. Budweiser , S., Luchner A, Jörres RA, Heinemann F, et al., *NT-proBNP in chronic hypercapnic respiratory failure: A marker of disease severity, treatment effect and prognosis.* Respir Med, 2007. **101**: p. 2003-10.
334. Tov , A., Paret G, Sela BA, Blau H et al., *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide (N-BNP) levels in Cystic Fibrosis Patients.* Pediatr Pulmonol, 2007. **42**: p. 699-703.
335. Bright-Thomas , R., Webb Ak, *The heart in cystic fibrosis.* J R Soc Med, 2002. **95**: p. 2-10.
336. Baño-Rodrigo , A., Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR, et al, *Right ventricular dysfunction in adolescent with mild cystic fibrosis.* J Cyst Fibros, 2012. **11**: p. 274-80.
337. Ozcellik , N., Shell R, Holtzlander M, Cua C., *Decreased right ventricular function in healthy pediatric cystic fibrosis patients versus non-cystic fibrosis patients.* Pediatr Cardiol, 2013. **34**: p. 159-64.
338. Hilde , J., Skjorten I, Grotta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al., *Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**: p. 1103-11.
339. Rubinsztajn , R., Przybylowski T, Maskey-Warcechowska M et al, *Correlation between hyperinflation denined as a elevated RV/TLC ratio and body composition and cytokina profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Pneumonol Alergol Pol, 2015. **83**: p. 120-125.
340. Johnson MW, R.J., . *Accesory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease.* J Appl Physiol, 1984. **57**: p. 1011-17.
341. Scano , G., Spinelli A, Duranti R, et al., *Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with or without cgronic hypercapnia.* Eur Respir J, 1995. **8**: p. 78-85.
342. Gaultier , C., Boulé M, Tournier G, Girard F., *Inspiratory force reserve of the respiratory muscles in children with chronic obstrucive pulmonary disease.* Am Rev Res Dis, 1985. **131**: p. 811-15.

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

| Título del estudio:

“ESTUDIO DE LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS DURANTE EL SUEÑO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES FUNCIONALES, CLÍNICAS E INFLAMATORIAS”.

Yo, _____ (nombre y apellidos)

En caso de minoría de edad.- D. _____

_____ (nombre y apellidos) con DNI: _____

en representación de _____ (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____.(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante.

ANEXO 2

HOJA INFORMATIVA

Título del estudio:

“ESTUDIO DE LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS DURANTE EL SUEÑO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES FUNCIONALES, CLÍNICAS E INFLAMATORIAS”.

¿En que consiste el estudio?

El sueño constituye un marco de estudio incomparable para las enfermedades pulmonares crónicas. Durante el sueño pueden ponerse de manifiesto deficiencias respiratorias no detectables en la vigilia que podrían predecir empeoramientos clínicos posteriores. Dentro de las enfermedades respiratorias crónicas, la fibrosis quística, se caracteriza por un deterioro respiratorio con agudizaciones que precisan ingreso hospitalario y tratamientos antibióticos.

El estudio forma parte de un proyecto de investigación en colaboración con la Fundación para la Investigación del Servicio Murciano de Salud, el Servicio de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Murcia, la Sociedad de Fibrosis Quística y la Unidad multidisciplinar de Fibrosis Quística del Hospital Virgen de la Arrixaca. El proyecto ha sido sometido previamente al comité de ética del Hospital Virgen de la Arrixaca.

La hipótesis de trabajo pretende encontrar relaciones entre diferentes variables durante el sueño, con factores clínicos, funcionales e inflamatorios. Y valorar la posibilidad de establecer técnicas de medida sencillas que permitan predecir empeoramientos clínicos.

¿En que consiste mi participación?

Si decide participar deberá cumplimentar un consentimiento informado y se le citará en varias ocasiones para la realización de algunas pruebas, acordando el momento de las mismas con usted. Debe saber que el hecho de participar en el estudio no interferirá en ningún caso con su tratamiento médico.

Las pruebas que se le realizan son:

- 1.- Una polisomnografía nocturna. En ella se medirán las fases de sueño, y variables cardiorrespiratorias durante el sueño: Saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, movimientos torácicos y abdominales y flujo respiratorio.
- 2.- Se completará el estudio de función pulmonar.
- 3.- Condensado de aire exhalado, para medir inflamación de la vía aérea, que tiene una clara relación con la gravedad de la enfermedad.
- 4.- Analítica general, extracción de suero y gasometría arterial basal.
- 5.- Encuesta nutricional y de calidad de vida

Estos datos se estudiarán juntos con los disponibles en su historia clínica, referentes al número de exacerbaciones, colonización bacteriana, tipo de mutaciones de la Fibrosis Quística y escalas de gravedad específicas.

Debe autorizar la congelación, para el estudio posterior de las citoquinas, del suero y del condensado de aire exhalado. Sus datos personales, nunca serán desvelados, se manejarán con un número de identificación. (FQ---E/S)

¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

Si decide participar en este estudio no tendrá ningún beneficio médico directo. Sin embargo, en el futuro tanto usted como otros pacientes podrían llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio porque podría ayudar a desarrollar nuevas formas de diagnosticar y de tratar la Fibrosis Quística en el futuro.

Si ha aceptado a participar :

1.- Primero: Firme el consentimiento

2.- Analítica General:

Desde la consulta de Fibrosis Quística se le pedirá una analítica general. Se intentará realizar todas las pruebas de forma consecutiva, teniendo como guía el día que le den para la extracción de la analítica. **IMPORTANTE:** evite que le asignen un viernes. Nos pondremos previamente en contacto con usted vía telefónica. De todas maneras cualquier duda puede realizarla a la atención del Dr. José A. Ros en el email: sleepfq@yahoo.es

El mismo día de la extracción de sangre se obtendrá suero, para lo cual tendrá que acudir en primer lugar a la Facultad de medicina (en la Arrixaca) y preguntar por el departamento de pediatría, en el cual ya estarán informados de que irá. Allí preguntar por Antolena, quien les acompañará a extracción y aprovecharemos para obtener un tubo para el suero.

3.- Estudio de Función Pulmonar:

La tarde-noche anterior o la del mismo día de la extracción (lo decidiremos al contactar con usted por teléfono) se le realizarán las pruebas de función pulmonar, el condensado de aire exhalado y la polisomnografía nocturna (es importante que no haya mucho tiempo de diferencia entre las pruebas para que puedan ser comparadas).

4.- El Condensado de Aire Exhalado

El condensado de aire exhalado se realizará en la consulta de Fibrosis Quística,. Posteriormente en el edificio de consultas de la Arrixaca (le acompañaremos) se realizará estudio completo de función pulmonar (espirometría, difusión, p0,1, PIM y PEM y pletismografía

5.- Polisomnografía


La polisomnografía se realizará en su domicilio esa misma noche. Por teléfono se le pedirá que confirme su dirección. A su casa irá la técnico del sueño Trini Silvente, le colocará los electrodos y le explicará como retirárselos a la mañana siguiente. Para recoger el aparato se acercarán a su domicilio la mañana después (en caso de que no pueda haber nadie para darnos el equipo, comuníquese a la técnica y quedaran con usted de otra manera).


Al acudir a su domicilio se le entregará un cuestionario de calidad de vida y de hábitos de salud. Una vez contestado métalo en el sobre y ciérrelo, no debe de poner el nombre, ya lleva asignado un número. No tiene que entregarlo a la mañana siguiente, sería suficiente con que lo lleve a la consulta de fibrosis quística cuando vuelva o lo entregue en la sociedad de fibrosis quística.

Reiterar mi agradecimiento y el del resto del equipo por su participación. Atentamente

Dr. José A. Ros Lucas

ANEXO 3

 Región de Murcia
Consejería de Sanidad

 Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia

ACTA DE ACEPTACIÓN DE AYUDA

D. José Antonio Ros Lucas, con DNI 48390121-F,

ACEPTA con la firma del presente documento la beca concedida por la Fundación Cajamurcia y gestionada por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, al amparo del Convenio de colaboración entre la Fundación Cajamurcia y la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, de importe máximo de **7.210,93 €**, convocada por la Resolución, de 5 de octubre de 2007, del Director de la Fundación para la formación e investigación sanitaria de la Región de Murcia por la que se convocan ayudas para perfeccionar y actualizar la formación del Personal del Sistema Regional de Salud en Investigación Biosanitaria, en etapas tempranas de la carrera investigadora y en áreas que sean de interés estratégico para el Sistema, para el proyecto nº CI/11/08, denominado "Estudio de las variables cardiorrespiratorias durante el sueño en pacientes con fibrosis quística y su relación con las variables funcionales, clínicas e inflamatorias".

Asimismo se compromete a:

- a) La utilización de dicha ayuda para los fines expuestos y en caso de modificación, a solicitar la previa aprobación la comisión de evaluación.
- b) La aceptación de las condiciones y obligaciones de los beneficiarios que figuran en la antedicha Resolución y las acordadas por la comisión de evaluación, referente a cuantas Instrucciones puedan dictarse en relación con el seguimiento de los proyectos de investigación.
- c) A la utilización de la línea de crédito abierta por la FFIS conforme a los criterios que ésta fije y que a continuación se enuncian:
 - 1) El **plazo de presentación de justificantes** coincidirá con el plazo de ejecución del proyecto sin que se admitan con posterioridad al plazo de tres años desde la concesión de la ayuda.
 - 2) Los gastos se justificarán documentalmente mediante **factura original completa** emitida a nombre de la Fundación con los requisitos legalmente establecidos que se adjuntan, o en su defecto mediante ticket para gastos de pequeña cuantía.

Fundación Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
NIF G-73338857
C/ Luis Fontes Pagán, nº 9 1º Edificio E.M.I.
Hospital General Universitario Reina Sofía
30.003 Murcia.

- 3) El pago se efectuará mediante transferencia bancaria **previa presentación** de la correspondiente **factura** o ticket original y

© Luis Fontes Pagán, nº 9, 1º planta.
Hospital General Universitario Reina Sofía, S.R.L. E.M.I. 30003 Murcia
Teléfono 968 359707 Fax 968 389777



autorización del pago firmada tanto por la Fundación como por el beneficiario de la ayuda, según modelo adjunto.

- 4) Todos los pagos se efectuarán siempre y cuando el concepto de las facturas/justificantes se ajuste a la finalidad de la ayuda y el saldo económico del proyecto lo permita.

En este acto se me notifica por el Director de la Fundación, la propuesta de la Comisión de Evaluación, de 9 de enero de 2008, de concesión y denegación de las Ayudas.

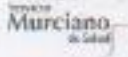

En Murcia a 14 de enero de 2007

Fdo.: Juan Pedro Serna Marmol
Director FFIS



Fdo.: José Antonio Ros Escos

ANEXO 4


 


D. JUAN SALINAS RAMOS, PRESIDENTE DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LA ARRIXACA" DE MURCIA, DEL QUE ES DIRECTOR MEDICO EL DR. ENRIQUE SERRANO SANTOS.

CERTIFICA:

Que el Proyecto de Investigación titulado: "Estudio de las variables cardiorrespiratorias durante el sueño en pacientes con Fibrosis Quística y su relación con las variables funcionales, clínicas e inflamatorias", presentado por el Dr. MANUEL SANCHEZ SOLIS DE QUEROL como investigador principal. Ha sido evaluado por este Comité el 26 de Mayo de 2008, siendo aprobado.

Y para que conste a petición del interesado y surta los efectos oportunos, se firma el presente certificado en Murcia a tres de Junio de dos mil ocho.

 EL DIRECTOR MEDICO

 EL PRESIDENTE

