

# PRUEBA DE LA MARCHA DE SEIS MINUTOS Y EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

Facultad de Ciencias de la Salud

**M. Valle Velasco González**

Universidad de La Laguna – Tenerife

2017

**Director: Dr. Ciro Casanova Macario**

**Codirector: Dr. Eduardo Doménech Martínez**



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

A mi “pedazo equipo”:

mis hijas Valle y Carla, mis ragazzas mágicas,

Ciro, mi “doble 0”,

mis padres y hermanos.

ii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## Agradecimientos

Quiero agradecer al doctor Eduardo Doménech su paciencia y constancia para que avanzara en este proyecto. Al doctor Ciro Casanova por su valiosa ayuda y constante apoyo. Ahora, valoro, admiro y respeto, aún más, su capacidad de trabajo y su perseverancia.

Quiero agradecer al doctor Andrew Colin, por creer en la idea, ayudarme a superar las primeras adversidades y allanar el camino, durante su ausencia.

A Nancy Shotola, Juanita, Amy, Nathan y Catie Talarsky que, desde el primer momento, me consideraron uno más del equipo y me hicieron sentir a gusto.

A los pacientes y a sus familias, por su colaboración, entusiasmo y actitud para ayudar a proporcionar nuevos conocimientos en esta enfermedad.

A todos los compañeros del Hospital que han soportado mayor carga asistencial durante mi ausencia.

A Domingo, por su gran ayuda para domesticar al ordenador y, a Ana, por sus correcciones gramaticales y, por ayudarme, a hacerme entender.

A mis padres y hermanos, en especial, a mi madre y a mi hermana Adaleza, por sus desplazamientos a Boston, para ayudarme en la logística familiar con las pequeñas Valle y Carla. A mi hermana Aglaé, por desvelarme sus técnicas de estudio, aprendidas en Alemania.

Por último, quiero agradecer a todos mis amigos, que de una forma u otra, han influido en mí y en este trabajo. Gracias por vuestra compañía, cariño y ayuda.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## Índice

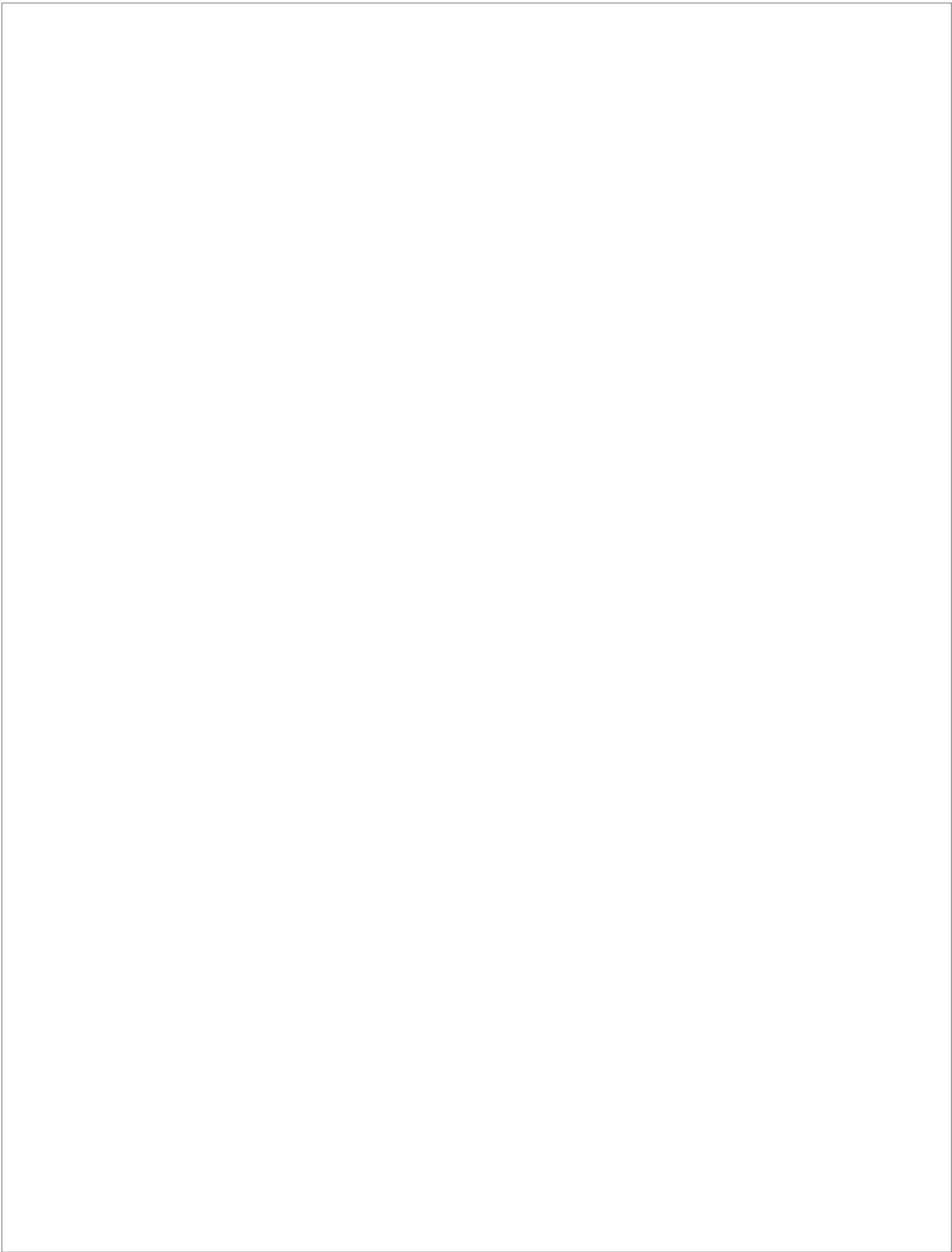
---

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44

## 1. INTRODUCCIÓN

1.1. FIBROSIS QUÍSTICA	3
1.1.1. Antecedentes históricos	4
1.1.2. Etiopatogenia	5
1.1.3. Manifestaciones clínicas	8
1.1.4. Diagnóstico	10
1.1.5. Microbiología respiratoria	13
1.1.6. Tratamiento	15
1.1.6.1. Pilares básicos del tratamiento	15
1.1.6.2. Tratamientos que “enlentecen” la progresión de la enfermedad	16
1.1.6.3. Tratamiento de la inflamación	18
1.1.6.4. Tratamiento antimicrobiano	18
1.1.6.5. Trasplante pulmonar	19
1.1.6.6. Terapias específicas para la reparación del canal <i>CFTR</i>	20
1.1.7. Monitorización de la enfermedad	21
1.1.7.1. Monitorización nutricional	21
1.1.7.2. Monitorización respiratoria	21
1.1.7.3. Monitorización multidimensional	22

vi

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

1.1.8. Factores pronósticos	22
1.1.8.1. Factores pronósticos clínicos, microbiológicos y de función pulmonar	23
1.1.8.2. Factores pronósticos ambientales	25
1.1.8.3. Factores pronósticos genéticos	25
<b>1.2. CAPACIDAD DE EJERCICIO: PRUEBAS DE ESFUERZO</b>	27
1.2.1. Introducción	27
1.2.2. Pruebas de esfuerzo de laboratorio	29
1.2.3. Pruebas de esfuerzo de campo	30
1.2.3.1. Pruebas en las que el paciente impone el ritmo: “Prueba de la Marcha de 6 minutos”	31
1.2.3.2. Pruebas en las que se impone el ritmo externamente	34
1.2.4. Uso de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en enfermedades respiratorias crónicas	34
1.2.5. Uso de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en la Fibrosis Quística	36
<b>2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN</b>	42
<b>3. OBJETIVOS</b>	
<b>3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES</b>	45
<b>3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	45

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

<b>4.1. METODOLOGÍA</b>	48
4.1.1. Sujetos del estudio	48
4.1.2. Criterios de inclusión	48
4.1.3. Criterios de exclusión	48
4.1.4. Criterios de retirada del estudio	49
<b>4.2. DISEÑO</b>	49
4.2.1. Estudio prospectivo: transversal y longitudinal	49
4.2.2. Variables analizadas en el estudio	51
4.2.3. Metodología empleada para obtener las variables	55
4.2.3.1. Espirometría	55
4.2.3.2. Prueba de la Marcha de 6 minutos	56
4.2.3.3. Escala de disnea Medical Research Council modificada (mMRC)	60
4.2.3.4. Saturación de oxígeno y frecuencia cardiaca	60
<b>4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## 5. RESULTADOS

<b>5.1. ANÁLISIS TRANSVERSAL</b>	64
5.1.1. Estudio de la cohorte	64
5.1.1.1. Selección de la cohorte	64
5.1.1.2. Caracterización basal de la cohorte	66
5.1.2. Estudio de la Prueba de la Marcha de 6 minutos	74
5.1.2.1. Caracterización basal	74
5.1.2.2. Relación entre la distancia caminada en la Prueba de la Marcha de 6 minutos y las variables clínicas, de función pulmonar, microbiológicas y pulsioximétricas	77
<b>5.2. ANÁLISIS LONGITUDINAL</b>	90
5.2.1. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para las exacerbaciones respiratorias graves	92
5.2.2. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para la evolución del paciente	99
5.2.3. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para el declinar longitudinal del FEV <sub>1</sub> %	113

## 6. DISCUSIÓN

<b>6.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO</b>	117
6.1.1. Sujetos del estudio	117

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

6.1.2. Tipo de estudio desarrollado	119
<b>6.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS EN NUESTRA COHORTE</b>	121
6.2.1. Factores asociados con la distancia caminada en la Prueba de la Marcha de 6 minutos	124
<b>6.3. RELACIÓN DE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: EXACERBACIONES Y PRONÓSTICO</b>	130
6.3.1. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para las exacerbaciones respiratorias graves	130
6.3.2. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para una evolución desfavorable (éxitus, necesidad de trasplante pulmonar) y declinar de la función pulmonar	132
6.3.3. Evolución desfavorable (éxitus, necesidad de trasplante pulmonar) y otros factores (disnea, frecuencia cardíaca) diferentes de la Prueba de la Marcha de 6 minutos	136
<b>6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO</b>	138
<b>7. CONCLUSIONES</b>	140
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	144
<b>9. ANEXOS</b>	

x

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

<b>ANEXO I</b>	171
Committee on Clinical Investigation: Final Approval. Experimental Design/Protocol	
<b>ANEXO II</b>	177
CITI Course in the Protection of Human Research Subjects	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**ÍNDICE DE TABLAS**

**Tabla 1.** Características clínicas y de la función respiratoria de los pacientes al inicio del estudio.

**Tabla 2:** Características de la microbiología respiratoria y del estudio genético de la cohorte.

**Tabla 3.** Afectación extra-pulmonar y comorbilidades asociadas.

**Tabla 4.** Variables estudiadas durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos (PM6M).

**Tabla 5.** Relación entre la distancia caminada en la PM6M y las variables clínicas y de función pulmonar de nuestra cohorte.

**Tabla 6.** Relación entre la distancia caminada durante la PM6M y las variables clínicas y de función pulmonar distribuidas por umbrales de relevancia en la práctica clínica.

**Tabla 7.** Distancia caminada durante la PM6M, distribuida por rangos de edad.

**Tabla 8.** Relación entre la distancia caminada en la PM6M y las exacerbaciones graves durante los 12 meses previos al inicio del estudio distribuidas según un hipotético umbral (>1) que discrimine el perfil del paciente frecuente exacerbador.

**Tabla 9.** Relación entre comorbilidades y la distancia caminada durante la PM6M.

**Tabla 10.** Relación entre la microbiología respiratoria y el estudio genético con la distancia caminada durante la PM6M.

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 11.** Análisis multivariante de los factores de predicción de la distancia caminada durante la PM6M.

**Tabla 12.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y las variables clínicas y de función pulmonar.

**Tabla 13.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y la PM6M, la frecuencia cardíaca en reposo y las exacerbaciones durante el año previo y posterior al inicio del estudio.

**Tabla 14.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y la microbiología respiratoria.

**Tabla 15.** Análisis univariante y multivariante de los principales factores clínicos, de función pulmonar y microbiológicos sobre la capacidad de pronosticar exacerbaciones respiratorias graves en los primeros 12 meses tras el inicio del estudio.

**Tabla 16.** Caracterización de la cohorte según el tipo de evolución.

**Tabla 17.** Caracterización de la cohorte según el tipo de evolución.

**Tabla 18.** Análisis univariante para determinar los factores de predicción de la evolución desfavorable de la cohorte a 5 años.

**Tabla 19.** Análisis bivariantes del FEV<sub>1</sub>% con la PM6M (expresada como la distancia caminada en metros ó desaturación oximétrica), en la predicción de la evolución desfavorable de la cohorte en 5 años de seguimiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 20.** Características de la curva ROC para la distancia caminada durante la PM6M en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

**Tabla 21.** Resultados de sensibilidad y especificidad, para múltiples puntos de corte de la distancia caminada durante la PM6M.

**Tabla 22.** Características de la curva ROC para el FEV<sub>1</sub>% en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

**Tabla 23.** Análisis bivariante de la distancia caminada durante la PM6M y del FEV<sub>1</sub>%, usando los puntos de corte  $\leq 537$  metros y  $\leq 71\%$ , respectivamente, en la predicción de la evolución desfavorable de la cohorte a 5 años.

**Tabla 24.** Análisis multivariante sobre el declinar anual del FEV<sub>1</sub> en la cohorte.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Esquema de la Prueba de la Marcha de 6 minutos.

**Figura 2.** Diagrama de selección de los pacientes del estudio.

**Figura 3.** Gráfica de relación del FEV<sub>1</sub>% (media y desviación estándar), con el grado de disnea expresado por la escala mMRC.

**Figura 4.** Estratificación de la afectación pulmonar según el FEV<sub>1</sub>% en nuestra cohorte de pacientes con Fibrosis Quística.

**Figura 5.** Gráfico lineal de la distancia caminada durante la PM6M, por rangos de edad, en nuestra cohorte de pacientes con Fibrosis Quística y comparada con la población sana.

**Figura 6.** Correlación entre la distancia caminada durante la PM6M y el grado de obstrucción de la vía aérea expresado por el FEV<sub>1</sub>%.

**Figura 7.** Valores medios de la distancia caminada durante la PM6M, en relación con los rangos de afectación pulmonar expresada por el FEV<sub>1</sub>%.

**Figura 8.** Gráfica de relación de la distancia caminada (media y desviación típica) durante la PM6M, con el nivel de disnea expresada por la escala mMRC.

**Figura 9.** Representación gráfica de la evolución de los pacientes de la cohorte tras los 5 años de seguimiento.

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Figura 10.** Representación gráfica de los valores medios e intervalos de confianza al 95% de las exacerbaciones pacientes-año durante los 5 años previos y posteriores a la inclusión en el estudio.

**Figura 11.** Curva ROC para la distancia caminada durante la PM6M en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

**Figura 12.** Curva ROC para el FEV<sub>1</sub>% en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

**Figura 13.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a 5 años, para el umbral de riesgo de 537 metros de distancia caminada durante la PM6M.

**Figura 14.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a 5 años, para el umbral de riesgo de 71% del FEV<sub>1</sub>.

**Figura 15.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a los 5 años, para el umbral de riesgo de 440 metros de distancia caminada durante la PM6M.

**Figura 16.** Declinar medio del FEV<sub>1</sub>% e IC95%, durante los cinco años previos y posteriores a la inclusión de los pacientes en el estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



**ABREVIATURAS**

**ATS:** American Thoracic Society

**ABPA:** aspergillosis broncopulmonar alérgica

***B. cepacia:*** *Burkholderia cepacia*

**CFF:** Cystic Fibrosis Foundation

**CFTR:** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa

**ERS:** European Respiratory Society

**FQ:** fibrosis quística

**FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**FC:** frecuencia cardiaca

**FVC:** forced vital capacity (capacidad vital forzada)

**HPI:** hipertensión pulmonar idiopática

***H. influenzae:*** *Haemophilus influenzae*

**IMC:** índice de masa corporal

**mMRC:** modificada de la Medical Research Council

xvii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**PM6M:** Prueba de la Marcha de 6 minutos

*P. aeruginosa:* *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa MR:* *Pseudomonas aeruginosa multi-resistente*

**RGE:** reflujo gastroesofágico

**RV/TLC:** residual volumen / total lung capacity (volumen residual / capacidad pulmonar total)

**SpO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno medida por pulsioximetría

*S. aureus:* *Staphylococcus aureus*

*SAMR:* *Staphylococcus aureus meticilin resistente*

**TCAR:** Tomografía Computerizada de alta resolución

**USA:** United States of America

**V'O<sub>2</sub>:** consumo de oxígeno

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

# 1.Introducción

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44

## 1.1 FIBROSIS QUÍSTICA

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética grave, más frecuente de la población de origen caucásico. Su patrón de herencia es autosómico recesivo, con una incidencia variable que oscila entre 1 en 1.500 hasta 1 en 25.000 nacimientos en Europa (1), dependiendo de la etnia de origen y/o de la zona geográfica a la que pertenezcan, si bien, parece estar disminuyendo con la institución de su cribado neonatal (2).

La FQ es la enfermedad sistémica y crónica que más esperanza de vida ha acumulado en los últimos 25 años y, en la actualidad, alcanza y se prolonga en la edad adulta permitiendo el crecimiento personal y profesional de sus pacientes, a la vez que destapa nuevos retos clínicos, hasta ahora desconocidos (3, 4). En algunos países, la población de pacientes adultos ya supera numéricamente a los pacientes pediátricos y deja atrás el ser una enfermedad exclusiva “de niños”, para formar parte de las enfermedades que también afectan a los adultos (2).

A los importantes progresos de las últimas décadas, en el área de la genética, la etiopatogenia y el tratamiento, se añaden otros más recientes como su diagnóstico precoz a través del cribado neonatal, el cual ha proliferado a lo largo de toda Europa y ya es universal en Estados Unidos (5, 6); el desarrollo de redes de comunicación entre los centros europeos con la posibilidad de un registro global de pacientes que permita el análisis y la comparación de datos y, por supuesto, las novedades farmacológicas, principalmente los denominados tratamientos “mutación-dependiente” y su enorme potencial para cambiar la historia natural de esta enfermedad (7). Actualmente estamos mucho más cerca de su curación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.1.1 Antecedentes históricos

El antiguo folclore popular del norte de Europa ya aseguraba que los niños, que al besarlos tenían sabor salado, estaban embrujados y morirían pronto (8). La primera descripción clínica-histopatológica de esta enfermedad se debe a la doctora Andersen en 1938, acuñando el término de “Fibrosis quística del páncreas” (9). En 1943, en base a los hallazgos histopatológicos encontrados en las autopsias de los pacientes, Farber utilizará el nombre de “Mucoviscidosis” para denominar a esta enfermedad (10). Durante la ola de calor de Nueva York en 1952, Di Sant’Agnese descubrirá que el origen de las graves deshidrataciones que padecían estos pacientes, eran debidas a una excesiva pérdida de cloro por el sudor (11). Años más tarde, la determinación de cloro y sodio en el sudor se convertirá en el mejor método diagnóstico, perdurando hasta nuestros días (12). Durante la década de los 50, se perfilarán las diferentes formas clínicas de la enfermedad y el doctor Schwachman desarrollará un sistema de puntuación clínico para estimar la gravedad de esta enfermedad, todavía en uso (13, 14). La localización del gen responsable (1989) será posible tras los estudios llevados a cabo por el Hospital for Sick Children de Toronto y por la Universidad de Michigan (15).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.1.2 Etiopatogenia

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen *regulador de la conductancia transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, región 3 y banda 1.3 (7q31.3) (15, 16). El gen CFTR pertenece a la denominada superfamilia de genes ABC (ATP-Binding cassette transporter superfamily) que incluye a aquellos genes que dan lugar a proteínas cuya función radica en el transporte de sustancias a través de la membrana celular mediante un proceso dependiente de energía (17). La proteína que codifica este gen, proteína CFTR, funciona como un canal transportador de cloro, pero también, regula la conductancia transmembrana de otros canales de cloro, sodio y bicarbonato (18, 19).

En condiciones normales, la proteína CFTR se expresa en la membrana apical de las células epiteliales y exocrinas de múltiples órganos y sistemas como el páncreas, el intestino, el sistema hepatobiliar, las glándulas sudoríparas, el sistema genitourinario y el tracto respiratorio (20). Su defecto causa un transporte anormal de iones a través de la superficie apical de las células y produce un desequilibrio en la concentración de electrolitos y agua, generando la deshidratación de las secreciones y la obstrucción de los conductos.

Las mutaciones del gen CFTR conducirán a la ausencia, la reducción o a la disfunción de la proteína CFTR, mediante diferentes mecanismos como son: la delección, la inserción en regiones codificantes, los cambios de base o las mutaciones en regiones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

intrónicas o promotoras. Según el efecto generado en la proteína, las mutaciones del gen CFTR se clasifican, como mínimo, en cinco clases distintas (clase I-V) (21, 22).

Las mutaciones de Clase I conllevan la ausencia en la síntesis de la proteína CFTR. Las de Clase II producen proteína CFTR, pero de conformación inadecuada, que será degradada en el retículo endoplasmático. La mutación F508del es la más representativa de la Clase II. Las mutaciones de Clase III y IV modifican el funcionamiento normal del canal alterando su capacidad de apertura-cierre (Clase III, G551D) o su conductividad (Clase IV; R334W). Las mutaciones de Clase V conservan la síntesis normal de la proteína, pero en menor proporción.

En líneas generales, y al margen de algunas excepciones, los pacientes con dos mutaciones de Clase I, II y III cuando se comparan con pacientes portadores de, al menos, una mutación de Clase IV o V mostrarán, generalmente, una enfermedad pulmonar más grave e insuficiencia pancreática exocrina (23).

El estudio genético es útil para predecir la función pancreática pero no lo es para predecir la gravedad pulmonar. Los pacientes que portan mutaciones de Clase I-III en ambos alelos serán, probablemente, insuficientes pancreáticos. Los pacientes portadores de, al menos, una mutación de Clase IV-V tendrán una alta probabilidad de ser suficientes pancreáticos. El fenotipo del paciente no sólo está condicionado por su estudio genético. Su expresión clínica final dependerá, entre otros, de la acción de los llamados genes modificadores y de los factores ambientales.

La prevalencia de las mutaciones en una determinada población se encuentra en función de la etnia, del área geográfica y de las corrientes migratorias en el tiempo. Hasta

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



la fecha se han documentado más de 2.000 mutaciones para el gen CFTR y su número continúa incrementándose y pueden revisarse en la *CFTR mutation database* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>) de acceso público. Según sus consecuencias clínicas, las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en cuatro grupos: mutaciones que causan FQ, mutaciones asociadas con trastornos relacionados con el CFTR, mutaciones sin consecuencias clínicas y mutaciones con repercusión clínica aún desconocida. La mutación más frecuente en la FQ es la pérdida del triplete CTT que determina la delección de la fenilalanina en el codón 508. Es la llamada Phe508del (F508del). Esta mutación representa, aproximadamente, el 70% de todas las mutaciones en la población caucásica. En España está presente en el 51% de los pacientes con FQ (24) y en Estados Unidos en el 86,4% de sus pacientes (46,1% en forma homocigota y 40,3% en forma heterocigota) (2).

En el tracto respiratorio, el funcionamiento alterado de la proteína CFTR da lugar a un transporte anormal de cloro y sodio, que, de forma secundaria, altera también el transporte de agua, “low volumen” hipótesis (25), por la que se reduce el volumen líquido en la superficie de la vía aérea y el moco espeso y deshidratado resultante impide el aclaramiento mucociliar normal, favoreciendo la adhesión de microorganismos y la posterior infección crónica característica de esta enfermedad. El aflujo masivo de neutrófilos y de otros mediadores inflamatorios a la vía aérea contribuye, aún más, a una mayor viscosidad en las secreciones. La fagocitosis de los microorganismos presentes en la vía aérea está impedida, facilitándose, mediante la perpetuación de la triada inflamación, infección y obstrucción, el desarrollo de bronquiectasias y la destrucción de la vía aérea (26).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

En resumen, en la vía aérea de los pacientes con FQ, se reúnen una serie de factores que impiden el aclaramiento y la fagocitosis de los microorganismos que alcanzan el tracto respiratorio, favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano, la aparición de inflamación, la infección pulmonar crónica y el desarrollo de bronquiectasias que conducirán al deterioro progresivo de la función y de la arquitectura pulmonar, al fracaso respiratorio y a la muerte.

### 1.1.3 Manifestaciones clínicas

La posibilidad del cribado neonatal de esta enfermedad ha supuesto un cambio radical en su sistemática diagnóstica y terapéutica. El lactante diagnosticado de FQ por cribado neonatal se muestra generalmente sano y el objetivo fundamental es prevenir el desarrollo de compromisos nutricionales y respiratorios.

La descripción clínica de la enfermedad mantiene su interés para la búsqueda de falsos negativos del cribado neonatal y para la detección de enfermos con edades superiores al inicio del cribado neonatal en la comunidad.

La FQ es una enfermedad sistémica que tiene una presentación clínica muy variable que abarca desde la forma clásica y grave con síntomas malabsortivos y respiratorios crónicos al poco de nacer, hasta su expresión atípica o mono-sintomática, de menor gravedad. La forma de presentación de la FQ dependerá, fundamentalmente, del tipo de mutación-actividad pancreática, de la acción de otros genes modificadores, de la influencia de los factores ambientales y de la situación psicosocial.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Las características fenotípicas de esta enfermedad se resumen en los cuatro siguientes apartados (A-D) (27, 28):

**A. Enfermedad sino-pulmonar crónica:**

La infección bronquial por patógenos típicos (*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*)), la presencia de tos y expectoración crónica con cambios persistentes en la radiología del tórax, la obstrucción de la vía aérea, la presencia de poliposis nasal y/o anomalías radiológicas de los senos paranasales y el desarrollo de acropaquias.

**B. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales:**

1. Intestinales como: hiperecogenicidad intestinal prenatal, íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal y prolapso rectal.
2. Pancreáticas como: insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, pancreatitis crónica y aguda recurrente y alteraciones de la ecogenicidad pancreática en las técnicas de imagen.
3. Hepáticas como: ictericia neonatal prolongada y cirrosis biliar focal o multilobular.
4. Nutricionales como: malnutrición proteico-calórica, hipoproteinemia y edemas, retraso pondero-estatural y complicaciones secundarias a los déficits de vitaminas liposolubles.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**C. Síndromes debidos a la pérdida excesiva de sal por el sudor:** deshidratación hipotónica, alcalosis metabólica crónica.

**D. Azoospermia obstructiva** en el varón por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes.

La afectación pulmonar constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes (90% de los casos) (29-31). Los pacientes, además de mantener una infección endobronquial crónica persistente, presentarán, a lo largo de su vida, exacerbaciones respiratorias que se caracterizan por: cambios en la frecuencia, intensidad o en el aspecto de la tos, de la expectoración (volumen, color, viscosidad), aparición o aumento de disnea, cambios en la auscultación pulmonar y empeoramiento de la función pulmonar con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), acompañado o no de hipertermia (32, 33).

Las exacerbaciones se clasifican según la intensidad del deterioro clínico-funcional del paciente en: leves, moderadas y graves (requieren de antibióticos endovenosos y con frecuencia de hospitalización) y su impacto es relevante. Los pacientes con frecuentes exacerbaciones se asocian a peor calidad de vida, mayor velocidad en la pérdida de función pulmonar y menor supervivencia (34-36).

#### 1.1.4 Diagnóstico

La confirmación diagnóstica es necesaria en aquellos niños y adultos que presentan características fenotípicas sugestivas, en los niños con cribado neonatal positivo y cuando exista una historia familiar positiva para FQ.

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

En la mayor parte de las ocasiones, el diagnóstico se consigue con la prueba del sudor y el apoyo del estudio genético. Se reservan los estudios de diferencia de potencial transepitelial nasal, o intestinal, para las situaciones atípicas, en donde las pruebas anteriores no pueden proporcionar un diagnóstico de certeza (28, 37).

### Prueba del sudor

Debe ser realizada por un personal experto, analizando el nivel de cloro con un cloridómetro para micromuestras. Un resultado  $\geq 60$  mmol/L se considera positivo. Valores entre 40 y 59 mmol/L se consideran dudosos o “borderline”. Para los primeros 6 meses de vida, una cifra de cloro en sudor inferior a 30 mmol/L hace poco probable el diagnóstico. Durante el primer año de la vida, los valores dudosos se sitúan entre 30 y 59 mmol/L.

### Diferencia de potencial nasal

El transporte de iones en el líquido periepitelial genera una diferencia de potencial transepitelial que resulta característica en los pacientes con FQ. En ellos la medición basal es más electronegativa (media -46 mV) que en las personas sanas (media -19 mV). Estas diferencias también se hacen visibles tras la perfusión del epitelio nasal, con amiloride y el isoproterenol.

Aunque se trata de una prueba fiable, es muy laboriosa, precisa de profesionales expertos y carece de valores de referencia en la población sana. Sus resultados pueden verse artefactados ante la presencia de pólipos, inflamación o traumatismo en las fosas nasales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### Estudio genético

Puesto que la FQ es una enfermedad autosómica recesiva, el hallazgo de dos mutaciones, claramente relacionadas con la FQ en ambas copias del gen CFTR, confirmará el diagnóstico.

Con las herramientas previamente descritas, se puede realizar el diagnóstico de fibrosis quística en alguno de los siguientes tres apartados:

- **Fibrosis quística clásica:**

Presenta  $\geq 1$  rasgos fenotípicos de la enfermedad, Cloro en sudor  $\geq 60$  mmol/L y el estudio genético identifica, generalmente, dos mutaciones.

- **Fibrosis quística no clásica o atípica:**

Presenta  $\geq 1$  rasgos fenotípicos de la enfermedad, Cloro en sudor dudoso o normal y el estudio genético, generalmente, identifica dos mutaciones y/o existe alteración del potencial nasal.

- **Fibrosis quística no concluyente tras el cribado neonatal positivo, (término propuesto en Europa).** En USA se ha propuesto el término *CFTR Related Metabolic Syndrome* y describe los lactantes asintomáticos que tienen un cribado neonatal positivo para FQ y unas pruebas diagnósticas indeterminadas:

- prueba del sudor dudosa y una o ninguna mutación que causa enfermedad;
- prueba del sudor normal y, al menos, una mutación (38).

El seguimiento longitudinal de este grupo de pacientes ha demostrado un adecuado desarrollo nutricional y la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* hasta en el 11% de los pacientes, durante su primer año de vida (39).

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.1.5 Microbiología respiratoria

Característicamente, la vía aérea de los pacientes con FQ presenta un sobrecrecimiento de microorganismos y una intensa respuesta inflamatoria. La infección bronquial de estos enfermos sigue una cronología singular con una secuencia temporal asociada a la edad del paciente.

En las primeras etapas de la vida, la colonización más frecuente es la causada por *S. aureus* y *H. influenzae*. Conforme avanza la edad, aumenta el aislamiento de *P. aeruginosa*, la cual es el agente infeccioso involucrado, con más frecuencia, en la infección crónica pulmonar de estos enfermos (40, 41). El morfotipo más frecuente en esta población es el mucoso (capaz de formar una estructura denominada alginato que engloba a las bacterias formando una “muralla de protección” frente a la acción de los mecanismos defensivos del organismo). La infección por *P. aeruginosa* tiene un gran impacto en la evolución y en el pronóstico del paciente. Cuanto antes inicia su colonización, más desfavorable será su pronóstico (42, 43).

Otras especies bacterianas, que aparecen con menor frecuencia, pero de interés creciente por su multiresistencia antibiótica, son *B. cepacia complex*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *S. aureus meticilin resistente (SAMR)* (44, 45). La aplicación de métodos moleculares y de técnicas de proteómica (espectrometría de masas MALDI-TOF) en los Laboratorios de Microbiología han facilitado la identificación de otros patógenos emergentes como *Pandora spp*, *Inquilinus limosus*, *Rhalsstonia spp*, *Dolosigranulum pigrum* y *Dialister*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

*pneumosintes* (46) y, otros tantos, con características anaeróbicas, de papel patogénico aún no bien conocido.

En los pacientes adultos o en aquellos que han recibido múltiples tratamientos con antimicrobianos es más frecuente detectar hongos (*Aspergillus spp.*, generalmente *Aspergillus fumigatus*, especies de *Candida*, *Scedosporium apiospermum* y *Pneumocystis jiroveci*), Micobacterias ambientales (*Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus*) y, en menor medida, *Mycobacterium tuberculosis* (41).

En la mayoría de los pacientes, el patrón de infección bronquial no es monomicrobiano, coexistiendo diferentes patógenos. En más del 50% de los pacientes, aparecen, simultáneamente, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

La infección por *P. aeruginosa* en el paciente con FQ, sigue unas fases evolutivas características. Se inicia con la primoinfección o primera detección de un cultivo positivo para *P. aeruginosa*, la cual suele asociarse a un morfotipo no mucoso y ser sensible a los antimicrobianos. Posteriormente, aparecerá la llamada colonización intermitente o esporádica, con la presencia intermitente de *P. aeruginosa* ( $\leq 50\%$  de los cultivos realizados durante 12 meses). Conforme avanza el proceso de colonización, la *P. aeruginosa* genera grandes cantidades de alginato y crece en biopelículas, dificultando los procesos de defensa del huésped y se produce la colonización crónica por *P. aeruginosa*. En ella, los cultivos son persistentemente positivos ( $>50\%$  de cultivos positivos durante 12 meses) y suele producirse por cepas con colonias mucosas, siendo éste, el patrón habitual en los periodos avanzados de la enfermedad. La presencia del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



morfotipo mucoide implica mayor resistencia a los antimicrobianos, función pulmonar reducida, incremento en las hospitalizaciones y menor supervivencia (47).

### 1.1.6 Tratamiento

La FQ es una enfermedad compleja que requiere de un enfoque integral mediante un equipo multidisciplinar experto. Sólo de esta forma se podrán conseguir las mejores tasas de supervivencia y la mayor calidad de vida posible (48).

A pesar del importante avance en la supervivencia de esta enfermedad, la gran mayoría de los pacientes con FQ fallecen por causa respiratoria. En la actualidad, y a la espera de encontrar su curación, las terapias para enlentecer la progresión de la enfermedad pulmonar son el objetivo primordial del tratamiento.

#### 1.1.6.1 Pilares básicos del tratamiento

##### **Fisioterapia respiratoria.**

Su objetivo es movilizar y drenar las secreciones, desobstruyendo las vías aéreas con la consiguiente reducción del riesgo de infección / exacerbación y la mejora en la función pulmonar. Deben conocerse de forma exhaustiva todas las técnicas disponibles y sus contraindicaciones, para poder adaptar a cada paciente, a la técnica más apropiada y a su preferencia (48, 49)

##### **Ejercicio físico.**

El ejercicio físico aumenta la eliminación de las secreciones respiratorias y mejora los parámetros cardiovasculares. La actividad física de forma rutinaria ha demostrado

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

enlentecer el declinar del FEV<sub>1</sub> y, es un predictor independiente de supervivencia. El ejercicio y la actividad física deben formar parte del tratamiento de cada paciente, independientemente, de su edad y de la gravedad de la enfermedad (48, 50).

#### **Tratamiento nutricional.**

Su principal objetivo es lograr que el niño afecto de FQ pueda crecer y desarrollarse de una forma normal y poder conservar esta situación durante toda la vida. El estado nutricional es un factor independiente para la supervivencia del paciente. El crecimiento deficitario y la malnutrición contribuyen al aumento de la morbilidad y de la mortalidad e impacta en la función pulmonar a largo plazo (48).

### **1.1.6.2 Tratamientos que “enlentecen” la progresión de la enfermedad**

#### **Fármacos mucolíticos.**

La Dornasa alfa es una enzima DNasa recombinante que degrada el ADN proveniente de los neutrófilos y reduce la viscosidad de las secreciones respiratorias de estos pacientes. Es capaz de mejorar la función pulmonar y de reducir las exacerbaciones respiratorias, independientemente, del grado de afectación del paciente. Estudios recientes sugieren que la Dornasa alfa pudiera reducir el declinar de la función pulmonar en el tiempo (48).

#### **Tratamiento hidratante para la vía aérea.**

La vía aérea de los pacientes con FQ está deshidratada. El proporcionar hidratación mediante la inhalación de solución salina hipertónica al 7% ha demostrado reducir el número de exacerbaciones y, en algunas ocasiones, mejorar la función pulmonar.

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

El uso de manitol, inhalado en polvo seco, también mejora la función pulmonar. Ambos fármacos, por su capacidad irritante, requieren un pre-tratamiento con un broncodilatador y una prueba de tolerabilidad previa. Como su mecanismo de acción es diferente al de la Dornasa alfa, pueden ser complementarios y utilizarse simultáneamente (48).

#### **Tratamiento antibiótico inhalado.**

Cuando no ha sido posible la erradicación de la *P. aeruginosa* y se establece su infección crónica, el uso prolongado de antibióticos inhalados (alcanzan elevadas concentraciones en la vía aérea) ha demostrado que puede reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y disminuir los síntomas respiratorios (48, 51).

#### **Tratamiento con macrólidos a largo plazo.**

El tratamiento con azitromicina oral a largo plazo, en los pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*, mejora la función pulmonar, la calidad de vida y reduce las exacerbaciones respiratorias. Sus efectos se deben a su acción inmunomoduladora que reduce la migración de los neutrófilos, de los mediadores inflamatorios (interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral) y la adherencia de la *P. aeruginosa* a la vía aérea. En pacientes más jóvenes, no infectados con *P. aeruginosa*, la azitromicina también ha demostrado reducir las exacerbaciones respiratorias, hasta en el 50% (48, 52).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.1.6.3. Tratamiento de la inflamación

Los corticosteroides, sistémicos o inhalados, no han demostrado eficacia para esta enfermedad, salvo en el tratamiento del asma concomitante y en la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

El ibuprofeno a altas dosis ha demostrado reducir el deterioro de la función pulmonar y el número de exacerbaciones respiratorias, pero, su aceptación es limitada, al precisar de un control estricto de sus niveles sanguíneos (53).

### 1.1.6.4. Tratamiento antimicrobiano

El desarrollo de políticas antibióticas precoces e intensas ha logrado disminuir la morbilidad de estos pacientes y aumentar su supervivencia. En nuestro medio, el uso antibiótico está indicado para tratar el primer aislamiento de *P. aeruginosa*, las exacerbaciones respiratorias y, para su empleo, de forma prolongada, ante la existencia de infección bacteriana crónica (descrito previamente) (51). La profilaxis antiestafilocócica oral, los primeros años de la vida, para prevenir la infección por *S. aureus* permanece aún controvertida.

#### Tratamiento del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.

El tratamiento del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* debe ser agresivo y muy precoz, utilizando antibióticos inhalados junto con antibióticos por vía oral (al menos, durante 3 semanas), o por vía intravenosa, según el estado clínico del paciente. La respuesta microbiológica posterior indicará la actitud a seguir en cada paciente (51).

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias.

La detección y tratamiento precoz de las exacerbaciones respiratorias enlentece la velocidad del deterioro de la enfermedad, mejora la calidad de vida de los pacientes e incrementa su supervivencia. El objetivo principal de su tratamiento es recuperar al paciente a la situación clínica en la que se encontraba antes de la exacerbación. La monitorización de la función pulmonar, al principio y al final del tratamiento es fundamental. Alrededor del 25% de los pacientes, a pesar de recibir un tratamiento adecuado durante la exacerbación, mostrarán un declinar persistente en su función pulmonar (51, 54).

#### 1.1.6.5. Trasplante pulmonar

Su indicación en la FQ, se reserva para aquellos pacientes en los que la patología pulmonar está en situación terminal, la expectativa de supervivencia del paciente es limitada (inferior a los dos años) y se han agotado todos los recursos terapéuticos disponibles. Aproximadamente, el 10% de todos los pacientes con FQ recibe un trasplante pulmonar y su indicación está facilitada por los siguientes criterios (48, 55-57):

- $FEV_1 \leq 30\%$  del predicho,
- Rápido deterioro de la función respiratoria,
- Hipoxemia en tratamiento con oxigenoterapia,
- Hipercapnia,
- Exacerbaciones frecuentes con pobre respuesta a los antibióticos.

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Se debe considerar una derivación más temprana para los pacientes con neumotórax refractario, hemoptisis masiva recurrente, hipertensión pulmonar y/o desnutrición (especialmente en mujeres), pues estas circunstancias parecen aumentar el riesgo de muerte mientras se encuentran en lista de espera.

Las pruebas de esfuerzo físico como la Prueba de la Marcha de 6 minutos (PM6M) son útiles para la decisión del trasplante en otras enfermedades respiratorias avanzadas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), la Fibrosis Pulmonar Idiopática o la Hipertensión Arterial Pulmonar (58). En la actualidad, las pruebas de esfuerzo no forman parte de los criterios para considerar el trasplante pulmonar en los pacientes con FQ, pero sí son utilizadas, por algunos grupos, para priorizar el trasplante mientras se encuentran en lista de espera (59).

#### 1.1.6.6 Terapias específicas para la reparación del canal CFTR

El objetivo de este tratamiento es aumentar la expresión de la proteína CFTR en la superficie celular y recuperar su función. Estos fármacos, “mutación dependiente”, se denominan “correctores del CFTR” cuando corrigen las mutaciones de clase I y II, y se denominan “potenciadores” cuando incrementan la función de la proteína en las mutaciones de clase III, IV y V.

Ivacaftor es un fármaco potenciador del CFTR útil para el tratamiento de los pacientes portadores de, al menos, una mutación de la clase III, pero no es efectivo para la mutación F508del (60). La combinación de Lumacaftor (corrector) con Ivacaftor ha demostrado tener eficacia en los pacientes con mutaciones de clase II, como es la F508del.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Esta combinación mejora la función pulmonar, aunque en menor cuantía que la descrita para Ivacaftor con las mutaciones de clase III, disminuye las exacerbaciones respiratorias, y estimula la ganancia de peso con un buen perfil de seguridad (61, 62)

### 1.1.7 Monitorización de la enfermedad

#### 1.1.7.1 Monitorización nutricional

La monitorización básica del estado nutricional descansa en la medición rutinaria del peso, la talla y el perímetro craneal, hasta los dos primeros años de vida. Posteriormente, estas medidas deben completarse con el índice de masa corporal (IMC), y su corrección en las tablas de referencia nacionales (48).

#### 1.1.7.2. Monitorización respiratoria

En un reciente documento de la Sociedad Europea para la FQ, se actualiza la metodología ideal para el cuidado respiratorio del paciente con FQ, sugiriendo realizar en cada visita médica, al menos cada 3 meses, y ante cualquier deterioro clínico: un estudio microbiológico en las muestras respiratorias y una espirometría forzada con una prueba de broncodilatación (48). Para la radiografía de tórax aconsejan su realización anual y ante deterioro clínico y, para otras técnicas de imagen como la Tomografía Computerizada de alta resolución (TCAR), sugieren que debe estar disponible, sin precisar cuándo debe ser utilizada. Este documento no hace referencia a las pruebas de esfuerzo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.1.7.3. Monitorización multidimensional

Schwachman, comprendiendo la complejidad de la enfermedad, fue el primero en elaborar un sistema de puntuación clínica para estimar la gravedad de sus pacientes (13). En él se consideran, de forma simultánea los siguientes factores: la tolerancia al ejercicio, la presencia de disnea, la frecuencia cardíaca y respiratoria en reposo, el crecimiento del paciente y el tono de las masas musculares. En la actualidad, con las modificaciones realizadas por Doershuk (14), el sistema de Schwachman-Kulczycki aún se encuentra en uso y, aunque se han desarrollado otros sistemas, considerando diferentes dimensiones de la enfermedad, ninguno de ellos se ha instaurado, de forma sólida, en la práctica clínica habitual (63).

### 1.1.8 Factores pronósticos

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado considerablemente en las últimas décadas y la supervivencia media se ha incrementado de forma llamativa, alcanzando los 41,6 años, según la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) (2).

La mayor parte de los factores pronósticos, que han sido descritos para esta enfermedad desde hace décadas, continúan siendo útiles en nuestros días, como el score de Shwachman-Kulczycki (13) o las cifras de FEV<sub>1</sub> inferiores al 30% sugeridas por Kerem y cols. (64).

La principal causa de muerte en estos pacientes es la enfermedad pulmonar (2), y el FEV<sub>1</sub> es el principal parámetro para determinar la gravedad de la enfermedad pulmonar y estimar su pronóstico. A pesar de la fortaleza del FEV<sub>1</sub> como factor pronóstico, la FQ es una enfermedad multidimensional y son necesarias nuevas herramientas, aditivas a la

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



información aportada por el FEV<sub>1</sub>%, que nos ayuden a una adecuada caracterización y estratificación del riesgo de los pacientes con FQ (65). Algunos estudios avanzan que la pendiente del declinar del FEV<sub>1</sub> en el tiempo, pudiera ser un marcador de supervivencia aún más fuerte que el valor del FEV<sub>1</sub> como una medida transversal (66).

En líneas generales, en el pronóstico de esta enfermedad intervienen múltiples factores que podemos agrupar en tres grandes grupos:

- 1) Factores clínicos, microbiológicos y de función pulmonar.
- 2) Factores ambientales.
- 3) Factores genéticos.

#### 1.1.8.1 Factores pronósticos clínicos, microbiológicos y de función pulmonar

Los pacientes que son derivados precozmente a los centros de referencia especializados, muestran mayores cifras de FEV<sub>1</sub> y menor prevalencia de *P. aeruginosa* (67). El diagnóstico precoz de esta enfermedad mediante el cribado neonatal muestra claros beneficios que, probablemente, se traducirán en un incremento de la supervivencia (68).

Conseguir enlentecer el deterioro funcional (declinar del FEV<sub>1</sub>), retrasar la infección crónica por *P. aeruginosa* y conservar un adecuado estado nutricional es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes. La infección respiratoria por *P. aeruginosa* es considerada un factor pronóstico principal para la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Su presencia se asocia con: reducción del FEV<sub>1</sub> (69), mayor velocidad en el declinar del FEV<sub>1</sub> (70, 71), mayor coste del tratamiento (72) y menor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

esperanza de vida (71). La presencia de *B. cepacia* también se ha correlacionado con un pobre pronóstico (73).

La asociación entre bajo peso y peor pronóstico es reconocida desde hace muchos años (74). La presencia de bajo peso es un buen predictor de mayor morbilidad y mortalidad. La relación entre función pulmonar y el estado nutricional tiene un componente bidireccional: mientras que la enfermedad pulmonar grave compromete el poder mantener un estado nutricional satisfactorio, también, se ha demostrado que el mantener un buen estado nutricional contribuye a preservar la función respiratoria (75).

La detección precoz y el manejo adecuado de las complicaciones de esta enfermedad, especialmente de aquellas que se asocian con un mayor deterioro del FEV<sub>1</sub>, como la diabetes mellitus (76), la Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (77), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (78), mejorará el pronóstico de la enfermedad. En concreto, para la diabetes, se ha observado que un buen control de la hiperglucemia reduce el número de exacerbaciones respiratorias y enlentece el deterioro pulmonar (76).

El número de hospitalizaciones sufridas durante el año previo, también, es un buen indicador de morbilidad y mortalidad (34, 79).

#### *Capacidad de Ejercicio como Factor Pronóstico*

La capacidad de ejercicio máxima de los pacientes con FQ se considera un predictor de mortalidad, independiente, y parece asociarse con el riesgo de hospitalización por exacerbación respiratoria. Los pacientes con una mayor capacidad de ejercicio aeróbico se han asociado con un menor riesgo de muerte (80, 81) y un menor riesgo de hospitalización (82).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

En pacientes con enfermedad avanzada, el estudio de la capacidad de ejercicio facilita la decisión del trasplante o la priorización en la lista de espera. Algunos países utilizan la Prueba de la Marcha de los 6 minutos (PM6M), junto a otros factores, para predecir la supervivencia durante la lista de espera y poder priorizar a los pacientes con mayor riesgo de muerte (59). La distancia caminada durante la PM6M ha sido considerada un factor de riesgo para mala evolución (muerte) entre los pacientes en lista de espera para trasplante (83), aunque este hecho, no ha sido corroborado por todos los autores (84).

Una distancia caminada  $\leq 475$  metros o la presencia de desaturación ( $SpO_2 < 90\%$ ) durante la PM6M, se han asociado, de forma independiente, con una mala evolución (necesidad de trasplante pulmonar ó muerte) de los pacientes (85).

Un estudio reciente, también ha demostrado, que la distancia caminada durante la PM6M se correlaciona, fuertemente, con el riesgo de hospitalización de los niños y adolescentes con FQ (86).

### 1.1.8.2. Factores pronósticos ambientales.

Como en todas las enfermedades crónicas, el pronóstico de la FQ es más sombrío en los pacientes con pobre estatus socio-económico (87) o con la exposición pasiva o activa al tabaco (88).

### 1.1.8.3. Factores pronósticos genéticos (raza, género).

En líneas generales, portar dos mutaciones de clase I, II o III se asocia a una menor supervivencia (fenotipo más grave con insuficiencia pancreática exocrina) frente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

al portador de, al menos, una mutación de clase IV o V, que se asocia a un pronóstico más favorable (fenotipo de menor gravedad, conservando, por lo general, la actividad pancreática exocrina) (89). La raza también parece influir en el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes asiáticos del Reino Unido han mostrado tener peor pronóstico que los pacientes de otras razas (90). En cuanto al género, el sexo femenino ha sido descrito como un factor de mal pronóstico y es conocido en la literatura americana como el “gender gap” (91), cuya etiología no es bien conocida, pero, probablemente, tenga una base hormonal (92).

La expresión de la enfermedad es muy heterogénea, y la presencia de factores relacionados con un pobre pronóstico, no garantizan un menor tiempo de vida. Los genes modificadores pueden cambiar el pronóstico a largo plazo. Por ello, pacientes con insuficiencia pancreática y homocigotos para F508del pueden alcanzar la edad adulta ( $\geq 40$  años) con valores de  $FEV_1 \geq 40\%$  (93).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 1.2 CAPACIDAD DE EJERCICIO: PRUEBAS DE ESFUERZO

### 1.2.1 Introducción

Una adecuada evaluación del paciente con enfermedad respiratoria crónica incluye la valoración de su capacidad de ejercicio. La actividad humana se realiza fundamentalmente en movimiento, produciendo esfuerzos que ponen en situación de estrés al sistema respiratorio, cardiovascular y músculo-esquelético. La valoración de la capacidad de ejercicio considera de forma integrada la respuesta de los componentes pulmonar, cardiovascular y muscular del paciente (94).

En la práctica clínica habitual, la principal prueba que estudia la función pulmonar es la espirometría forzada, la cual se realiza con el paciente sentado y en reposo. Esta prueba proporciona una valiosa información sobre la gravedad de la afectación pulmonar, las agudizaciones respiratorias, la respuesta al tratamiento y la evolución del deterioro pulmonar en el tiempo. Sin embargo, tiene limitaciones para estimar la tolerancia al esfuerzo físico de los sujetos. De esta forma, pacientes con una función pulmonar similar en reposo pueden mostrar diferencias en la capacidad de ejercicio y, por lo tanto, su evaluación podría aportar información adicional de gran utilidad.

El estudio de la capacidad de ejercicio se realiza mediante las pruebas de esfuerzo. Según su complejidad pueden clasificarse en: “Pruebas de esfuerzo de laboratorio”, se realizan en un laboratorio de pruebas funcionales con un control estrecho y minucioso de la respuesta del paciente al esfuerzo físico; “Pruebas de esfuerzo de campo”, realizables fuera del laboratorio y más sencillas (94).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Según la intensidad del esfuerzo empleado, se clasifican en: “Pruebas de esfuerzo máximo”, se realizan hasta alcanzar o aproximarse al agotamiento físico y se asocian con una frecuencia cardíaca que logra y supera el 80-85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha; “Pruebas de esfuerzo sub-máximo”, finalizan antes del agotamiento y la frecuencia cardíaca asociada es, generalmente, inferior al 80-85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha.

La frecuencia cardíaca es una medida válida de la intensidad del ejercicio y se corresponde con diferentes mecanismos de transporte respiratorio y metabólico durante el esfuerzo. En líneas generales, un esfuerzo físico aeróbico se producirá cuando la frecuencia cardíaca se encuentre entre el 60% y el 80% de la frecuencia cardíaca máxima predicha, por debajo del umbral anaeróbico. Un esfuerzo anaeróbico se presentará con frecuencias cardíacas superiores al 80% de la frecuencia cardíaca máxima predicha. La selección de una determinada prueba de esfuerzo dependerá del propósito de la prueba, de las características del paciente y de los recursos disponibles.

Las pruebas de esfuerzo tienen capacidad para constatar la limitación física del paciente, detectar síntomas o efectos adversos asociados al ejercicio (hipoxemia, hipercapnia o arritmia cardíaca), facilitar el diseño de programas de entrenamiento (rehabilitación) y valorar la respuesta a un determinado tratamiento o programa de entrenamiento. Cuando estas pruebas se acompañan de la medición del intercambio gaseoso son capaces, además, de discernir el origen de la limitación al ejercicio (pulmonar, cardíaco, alteración muscular/metabólica o desentrenamiento) y orientar la intervención terapéutica más beneficiosa (95).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.2.2 Pruebas de esfuerzo de laboratorio

En general, la prueba de referencia para determinar la capacidad de ejercicio aeróbico es la prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo, hasta alcanzar un esfuerzo máximo, realizada sobre el cicloergómetro (pedaleando en una bicicleta ergonómica) o sobre el tapiz rodante (96). Este es el método más desarrollado y validado y proporciona la medida fisiológica de capacidad de ejercicio más utilizada, denominada consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) que engloba la función pulmonar, cardiovascular y muscular.

El consumo máximo de oxígeno ( $\dot{V}O_{2max}$ ), también llamado, capacidad aeróbica máxima, es la cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir por unidad de tiempo. Expresa la capacidad máxima del individuo para obtener energía por la vía aeróbica (97). El  $\dot{V}O_{2max}$  es el mejor indicador de condición física y de capacidad aeróbica de una persona. Es un excelente indicador del estado de salud y tiene un elevado e independiente poder de predicción de mortalidad (causada por cualquier enfermedad) en todos los grupos de población. En los pacientes con Fibrosis Quística se ha observado que cuanto mayor es el nivel de actividad aeróbica, menor es el riesgo de muerte (80, 81). Por lo tanto, la capacidad aeróbica se considera también, un marcador de gravedad de la enfermedad.

En ocasiones, no es posible medir la  $\dot{V}O_{2max}$  y se considera el denominado, consumo de oxígeno pico,  $\dot{V}O_{2pico}$ , definido como la cantidad de oxígeno que el organismo extrae del aire inspirado por una unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad tolerada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 1.2.3 Pruebas de esfuerzo de campo

Como las pruebas de esfuerzo progresivo (pruebas de esfuerzo máximo o de laboratorio) requieren de un equipamiento sofisticado, son de elevado coste, su metodología es compleja y precisan de personal cualificado y entrenado para su realización e interpretación; se han desarrollado pruebas más sencillas, económicas y accesibles, como son las denominadas pruebas de campo. Las pruebas de campo presentan menores requerimientos tecnológicos, son más simples y económicas y muy útiles para valorar la tolerancia al ejercicio en la práctica clínica habitual (58, 97).

Las pruebas de campo, a su vez, pueden clasificarse en dos grandes grupos según quién imponga el ritmo de la prueba (98): pruebas en las que el propio paciente escoge el ritmo, donde destaca, la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) y pruebas en las que el ritmo se determina externamente mediante señales previamente establecidas. En este último grupo, destaca la prueba de la marcha tipo lanzadera incremental o su variante, tipo lanzadera de resistencia.

Las pruebas de campo, pueden generar un esfuerzo máximo o sub-máximo dependiendo del tipo de prueba, del estado cardiorrespiratorio del paciente y de la motivación que el paciente muestra para su realización.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



### 1.2.3.1 Pruebas en las que el paciente impone el ritmo: “Prueba de la Marcha de 6 Minutos”.

En la actualidad, la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) es la prueba de esfuerzo empleada con más frecuencia para valorar la capacidad de ejercicio de los pacientes con enfermedades crónicas. La PM6M mide la capacidad de ejercicio del paciente mientras camina a lo largo de un pasillo de 30 metros de longitud para recorrer la mayor distancia posible durante 6 minutos. El paciente caminará a la máxima velocidad que le sea posible, sin correr, pudiendo realizar descansos o parar mientras recibe un soporte verbal (previamente protocolizado) hasta que le sea indicado su final (98, 99).

La principal medida obtenida con la PM6M es la distancia caminada durante los seis minutos, generalmente, expresada en metros. Esta medida tiene una excelente fiabilidad, validez y reproducibilidad; si bien, algunos autores describen un posible efecto de aprendizaje en la PM6M, mediante el cual, el paciente podría aumentar la distancia caminada en una segunda prueba realizada con proximidad a la primera. Este efecto de aprendizaje ha sido estimado para algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un incremento medio de 26 metros en la segunda prueba.

La distancia caminada durante la PM6M se relaciona, fuertemente, con otras medidas obtenidas en las pruebas de esfuerzo progresivo máximo y, de forma moderada, con la actividad física realizada por el paciente en su vida diaria. La relación entre la distancia caminada en la PM6M y la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) es más débil, lo que indica que ambos parámetros expresan diferentes dimensiones de la enfermedad y justifica la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

necesidad de poder disponer de ambas estimaciones (espirometría y prueba de esfuerzo) en la valoración integral del paciente.

La PM6M es la prueba de esfuerzo más estudiada, más simple, reproducible y bien tolerada, incluso en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria avanzada. Es rápida, económica, fácil y accesible y es la única prueba de esfuerzo de campo con recomendaciones internacionales para su realización desde el año 2002 (100), que han sido recientemente actualizadas en un documento conjunto de la ERS (European Respiratory Society) y la ATS (American Thoracic Society) (2014) para la población adulta con enfermedad respiratoria crónica (98, 99). Su perfil de seguridad es muy alto y dispone de valores de referencia (distancia caminada durante la PM6M) en población sana adulta y pediátrica y, también, de ecuaciones de predicción, lo cual, la convierten en un instrumento de evaluación de gran rendimiento y con una relación costo-beneficio muy alta.

Durante la PM6M, a diferencia de las pruebas de esfuerzo progresivo máximo y, especialmente, en sujetos sanos o con afectación pulmonar leve, se observa el aumento inicial de las variables fisiológicas hasta alcanzar el consumo pico de oxígeno en torno al tercer minuto de la prueba, a partir del cual, el organismo se autorregula y mantiene un consumo estable y una intensidad de esfuerzo relativamente constante. Para los pacientes con afectación pulmonar moderada-grave, las demandas fisiológicas de la PM6M y de la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria máxima se han mostrado muy similares respecto al  $\dot{V}O_2$  pico y a la frecuencia cardíaca pico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

La distancia caminada en la PM6M es muy sensible a los cambios metodológicos en la prueba. El tipo de instrucción proporcionada interviene en la distancia alcanzada. Solicitar “caminar lo más rápido posible” consigue mayores distancias que solicitar “caminar la mayor distancia posible”. La animación verbal empleada durante la prueba, el uso de oxígeno suplementario, el método de transporte del oxígeno (soportado por el técnico o por ruedas) y el uso de incentivos o facilitadores para deambular, también generan mayores distancias. Las características de la superficie, la localización del pasillo y su longitud también influyen y pasillos más cortos contribuyen a una menor distancia recorrida al obligar a realizar un mayor número de vueltas.

La distancia caminada puede expresarse en metros o en porcentaje, cuando corregimos su valor a la distancia estimada por las ecuaciones de predicción desarrolladas en población sana. Los resultados corregidos en porcentaje, pueden variar según la ecuación de predicción empleada, pues éstas no comparten metodología y han sido desarrolladas en diferentes grupos poblacionales (58). Cuando la distancia caminada sea expresada en porcentaje es fundamental indicar la ecuación de predicción utilizada.

Otras medidas útiles obtenidas durante la PM6M son: la saturación de oxígeno basal, final y mínima durante la prueba; la frecuencia cardiaca basal y final y la variación en los cuestionarios de síntomas, disnea o fatiga realizados al principio y al final de la prueba. Para obtener muchas de estas variables se sugiere registrar la saturación de oxígeno de forma continua durante la PM6M mediante un pulsioxímetro, pues es posible que la saturación mínima se muestre antes que finalice la prueba (99). La presencia de desaturación durante la PM6M indica gravedad y se ha asociado con limitación en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

actividad física diaria, mayor velocidad de pérdida de FEV<sub>1</sub> y peor pronóstico en la EPOC, la Hipertensión Pulmonar y en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (58).

### 1.2.3.2 Pruebas en las que se impone el ritmo externamente

La prueba de la marcha incremental tipo lanzadera es una prueba de esfuerzo máximo que controla la velocidad de la marcha del paciente a lo largo de un corredor de 10 metros, mediante una grabación sonora estándar que señala el aumento progresivo de la velocidad de la marcha hasta que el paciente no pueda continuar (98). En la actualidad, el uso clínico de esta prueba y de su variante, prueba tipo lanzadera de resistencia, es limitado por la reducida experiencia científica, la carencia de ecuaciones de predicción y la escasez de valores de referencia en población sana.

### 1.2.4 Uso de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en enfermedades respiratorias crónicas

La PM6M fue diseñada originariamente para medir la capacidad de ejercicio de los pacientes adultos con enfermedad cardiaca o pulmonar de intensidad moderada o grave. En nuestros días su uso se ha extendido a todos los grupos de edad y a muchas más enfermedades sin compromiso cardiorrespiratorio como algunas enfermedades neurológicas, musculares o autoinmunes.

En las enfermedades respiratorias crónicas del adulto como la EPOC (58, 99), la PM6M es fundamental para valorar la capacidad de ejercicio en estos pacientes. Tiene

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

capacidad pronóstica, independiente de la función pulmonar habitual, facilita el desarrollo de programas de rehabilitación pulmonar individualizados y ayuda a destacar la importancia del componente extrapulmonar en esta enfermedad (101, 102). En los pacientes con EPOC, la PM6M tiene una buena correlación con la prueba cardiopulmonar de esfuerzo máximo. La disminución de la distancia caminada durante la PM6M ha demostrado tener capacidad para predecir mortalidad en este grupo de pacientes, de forma independiente al grado de obstrucción de la vía aérea medido por espirometría. La presencia de desaturación de oxígeno significativa ( $\geq 4\%$  y/o  $SpO_2 < 90\%$ ) durante la prueba de la marcha, también tiene valor pronóstico para los pacientes con EPOC, de forma independiente a los metros caminados durante la PM6M. La distancia caminada se correlaciona fuertemente con el grado de disnea referido por el paciente y con la actividad física que desarrolla el mismo en su vida habitual medida por acelerómetro. La distancia caminada también se correlaciona con el  $FEV_1$ , pero de forma más débil.

Para la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la PM6M tiene una excelente correlación con el consumo de oxígeno ( $V'O_2$ ) medido en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar máxima y la presencia de desaturación de oxígeno durante el esfuerzo, se asocia con mayor mortalidad, de forma independiente a la distancia caminada (58, 99, 103).

Para la hipertensión pulmonar idiopática (HPI), la PM6M se utiliza de forma habitual para evaluar el estado funcional, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (58, 99). Ha mostrado una buena correlación con la capacidad de realizar actividades en la vida diaria y con la calidad de vida de estos pacientes. Como en otras

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

enfermedades cardiopulmonares, la distancia recorrida en la PM6M también predice la supervivencia de los pacientes con HPI (104).

Las variaciones en la distancia caminada durante la PM6M permiten detectar posibles respuestas al tratamiento empleado en los pacientes con EPOC (especialmente en los programas de rehabilitación), la EPID y la HPI. Según la evidencia científica disponible se sugiere la medida de 30 metros como la mínima distancia significativa para los pacientes adultos con enfermedad respiratoria crónica (101).

### 1.2.5. Uso de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en la Fibrosis Quística

En las últimas dos décadas la PM6M ha sido empleada, fundamentalmente, para valorar la capacidad de ejercicio de los pacientes con FQ en etapas avanzadas de la enfermedad (83, 84). La distancia caminada durante la PM6M ha sido una variable útil para discriminar la gravedad de los pacientes en lista de trasplante pulmonar, en los cuales, la función pulmonar ( $FEV_1$ ) tiene una menor variación y pierde capacidad como herramienta pronóstica (105).

Al igual que en las enfermedades antes mencionadas, la distancia caminada durante la PM6M en los pacientes con FQ ha demostrado ser altamente reproducible fácil de realizar y tener una fuerte correlación negativa con la hiperinsuflación pulmonar (expresada por el cociente RV/TLC) y más débil con el  $FEV_1$  (106). Se ha observado, también, una buena correlación positiva con el estado nutricional, la fuerza muscular respiratoria y de las extremidades inferiores y con el consumo pico de oxígeno ( $V'O_{2pico}$ ) medido por cicloergometría (107-109). En pacientes con estadios más leves, la distancia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

caminada y el incremento de la frecuencia cardíaca durante la PM6M han mostrado cifras similares a las generadas por la población sana (110). Sin embargo, se ha objetivado un mayor descenso de la saturación de oxígeno durante la marcha, el cual, se relaciona con el grado de obstrucción ( $FEV_1 < 65\%$ ) y los niveles de saturación de oxígeno en reposo ( $SpO_2 < 96\%$ ) (110). Estudios recientes ponen de manifiesto la capacidad pronóstica de la PM6M en la fibrosis quística, definiendo a la distancia caminada  $\leq 450$  metros y a la presencia de desaturación ( $SpO_2 \leq 90\%$ ) durante la prueba, como importantes predictores independientes, de muerte o de necesidad de trasplante pulmonar en estos pacientes (85).

La PM6M también ha sido utilizada durante los episodios agudos de exacerbación respiratoria grave. Su realización es segura y bien tolerada y puede ser utilizada como una medida aditiva o alternativa a las pruebas de función pulmonar habituales para cuantificar la respuesta al tratamiento (111).

Un reciente documento de posicionamiento respecto a las pruebas de esfuerzo en la Fibrosis Quística (95), indica que es necesaria la valoración regular de la capacidad de ejercicio en estos pacientes mediante las pruebas de esfuerzo progresivas y máximas, tanto en bicicleta ergonómica como en tapiz rodante. En este documento, la PM6M queda reservada para la valoración pre-trasplante de los pacientes con enfermedad avanzada. En opinión de los expertos que realizan el documento (opinión personal, sin soporte científico); la información proporcionada por las pruebas de esfuerzo de campo es limitada al generar un esfuerzo submáximo que no es capaz de “destapar” todas las características de la capacidad de ejercicio de los pacientes sin enfermedad grave; que sí se harían evidentes con el uso de las pruebas de esfuerzo máximas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

En la actualidad, se necesitan estudios con mayores cohortes de enfermos y diferentes niveles de gravedad, que permitan definir el verdadero papel de la PM6M en el pronóstico, en la evaluación rutinaria de los pacientes y en el diseño de programas de rehabilitación (entrenamiento al ejercicio) para esta enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## 2.Hipótesis y Justificación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 2. HIPÓTESIS y JUSTIFICACIÓN

La **Prueba de la Marcha de 6 minutos** aporta información, nueva y aditiva, sobre el estado de los pacientes afectos de Fibrosis Quística que no es capturada por los parámetros de seguimiento habituales como son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo obtenido mediante la espirometría (FEV<sub>1</sub>), el índice de masa corporal (IMC) o el microbioma respiratorio.

La **Prueba de la Marcha de 6 minutos** tiene capacidad para predecir la evolución de los pacientes con Fibrosis Quística a medio-largo plazo respecto a la frecuencia de exacerbaciones respiratorias graves, progresión de la enfermedad (necesidad de trasplante pulmonar) y mortalidad.

Una adecuada estratificación del riesgo de los pacientes, permitiría una mejor planificación de las estrategias de tratamiento, de forma más específica e individualizada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

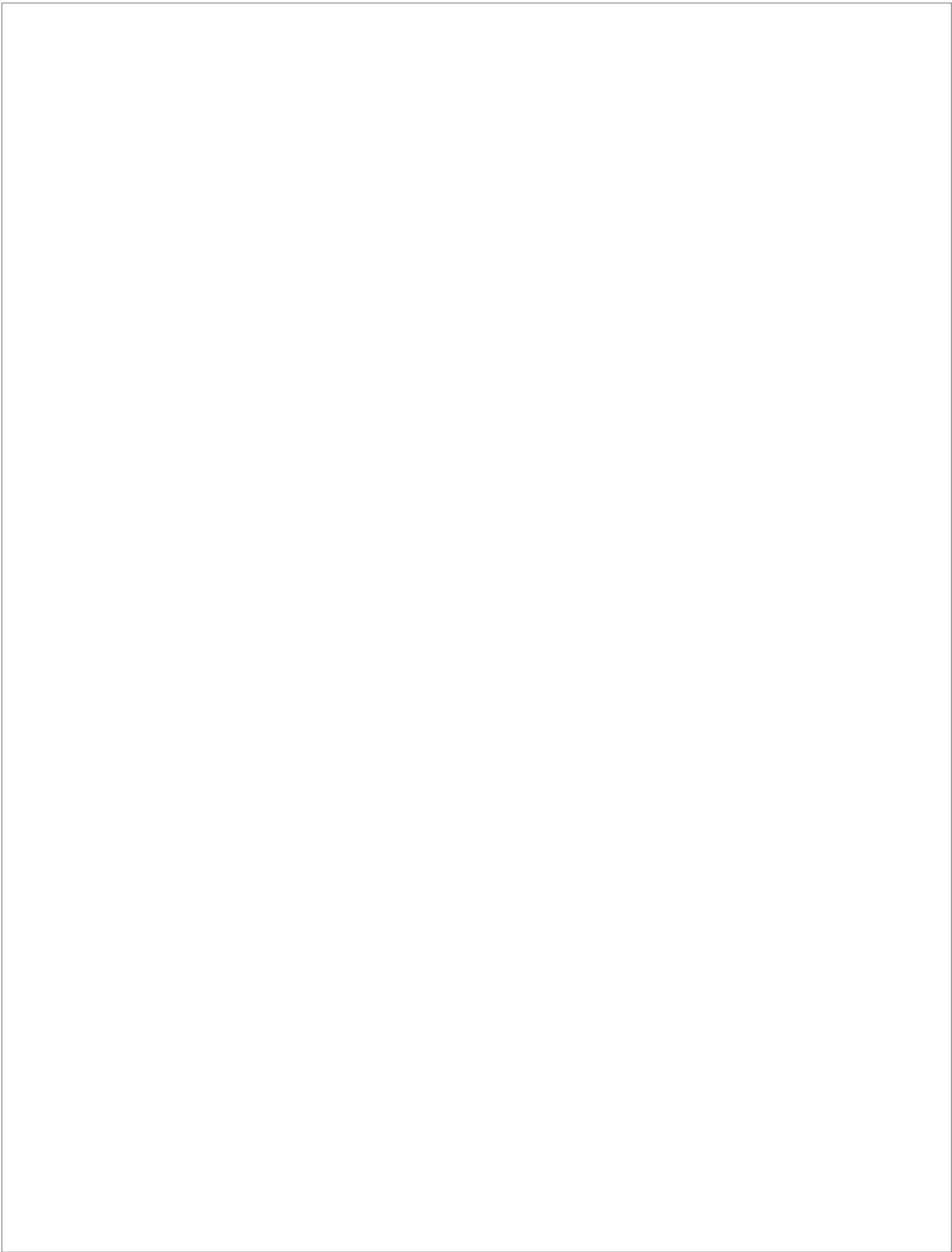
### 3.Objetivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44

### 3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1) Definir las características de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en una población afecta de Fibrosis Quística en situación clínica estable.
- 2) Valorar la capacidad de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para predecir las exacerbaciones respiratorias graves, definidas como aquellas que requieren el uso de tratamiento antibiótico intravenoso.
- 3) Valorar la capacidad de la Prueba de la Marcha de 6 minutos en identificar los pacientes que mostrarán una evolución desfavorable, entendida como la necesidad de trasplante pulmonar y/o la presencia de éxitus.

### 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Valorar la relación entre la Prueba de la Marcha de 6 minutos y la evolución del FEV<sub>1</sub> (declinar del FEV<sub>1</sub>).
- 2) Conocer la utilidad potencial de nuevas variables clínicas como el grado de “disnea” medido por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) y la “frecuencia cardiaca” (en reposo) en la caracterización y el pronóstico de los pacientes con Fibrosis Quística.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 4. Materiales y Métodos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## 4.1. METODOLOGÍA

### 4.1.1. Sujetos del estudio

Todos los pacientes afectados de Fibrosis Quística mayores de seis años que acudieron de forma consecutiva a su revisión respiratoria habitual en el Cystic Fibrosis Center del Boston Children's Hospital, Division of Pulmonary and Respiratory Diseases, Massachusetts.

### 4.1.2. Criterios de inclusión:

- Edad superior a los 6 años.
- Diagnóstico de Fibrosis Quística.
- Estabilidad clínica las cuatro semanas previas (ausencia de cambios en la sintomatología y/o en el tratamiento habitual).
- Consentimiento Informado del paciente y de sus padres o tutores, si fuera menor de edad.

### 4.1.3. Criterios de exclusión:

- Exacerbación respiratoria o extra-pulmonar las cuatro semanas previas.
- Tratamiento antibiótico oral o intravenoso las cuatro semanas previas.
- Necesidad de aislamiento respiratorio.
- Embarazo.
- Portador de trasplante.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

- Trastorno locomotor o neuromuscular que a juicio del investigador limite la realización del ejercicio.
- Vestimenta o calzado que a juicio del investigador limite la realización del ejercicio.
- Incapacidad para otorgar el consentimiento informado o para comprender los procedimientos del estudio.

#### 4.1.4. Criterios de retirada del estudio:

- Retirada voluntaria (incluida en el “Consentimiento”) del paciente.
- Esfuerzo físico insuficiente durante la Prueba de la Marcha de seis minutos (Frecuencia cardiaca máxima durante la prueba de esfuerzo < 60% de la Frecuencia cardiaca máxima estimada)

## 4.2. DISEÑO

### 4.2.1. Estudio prospectivo: transversal y longitudinal

Se trata de un estudio prospectivo llevado a cabo en un único centro hospitalario, de referencia en la atención de los pacientes afectados de Fibrosis Quística. El diseño del proyecto contempla dos tipos de análisis: 1) Transversal: reclutamiento de los pacientes y registro de las variables del estudio, efectuado durante los meses de julio a diciembre del año 2005; 2) Longitudinal: seguimiento de la cohorte de los pacientes evaluados durante un periodo de cinco años (2005-2010). Por ello, para la realización de este estudio fueron necesarias dos visitas al centro hospitalario; la primera, y descrita previamente,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

durante el año 2005 y, la segunda, durante el año 2010. El estudio se ajustó a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Boston Children's Hospital con el número 05-11-151 (Anexo I) que exigió la superación del Curso denominado CITI Course in the Protection of Human Research Subjects por el investigador principal (Anexo II).

En los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, no presentaron criterios de exclusión y manifestaron su consentimiento para participar, se inició el estudio conservando la rutina habitual de sus visitas hospitalarias que incluía su revisión clínica y la medición de la función pulmonar mediante la espirometría forzada. La prueba de ejercicio (Prueba de la Marcha de 6 minutos) y la valoración del grado de disnea mediante la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) fueron añadidas a su protocolo de evaluación. El estado microbiológico respiratorio y la actividad de la enfermedad (agudizaciones respiratorias padecidas desde su última visita, tratamiento empleado y comorbilidades asociadas) fueron actualizados y registrados.

De forma retrospectiva, y mediante la revisión del historial médico de los pacientes y de la base de datos de las Pruebas de Función Pulmonar del Hospital (Children's Hospital Boston Pulmonary Function Test database; Morgan Scientific, Haverhill, MA), fueron recogidos los datos antropométricos, de función respiratoria (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC), microbiología respiratoria y el número de agudizaciones respiratorias graves y comorbilidades padecidas durante los 5 años previos al inicio del estudio (2000-2005).

Durante la segunda visita hospitalaria, en el segundo semestre del año 2010 y, mediante la revisión del historial médico, la base de datos de las Pruebas de Función

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Pulmonar y el registro nacional de defunciones (United States Social Security Death Index) fueron recogidos los datos anuales de los pacientes respecto a su antropometría, función pulmonar (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC), microbiología respiratoria, número y tratamiento de agudizaciones respiratorias graves y comorbilidades asociadas. También se registró la consideración o la inclusión en lista de espera para el trasplante pulmonar, la realización del trasplante pulmonar o la interrupción del seguimiento por fallecimiento u otros motivos. Sólo fueron recogidos aquellos datos clínicos y de la función respiratoria que hubieran sido obtenidos durante un período de estabilidad clínica del paciente, sin presencia de enfermedad activa. Para el registro de la microbiología respiratoria se tuvo en consideración la presencia repetida del germen; al menos, en dos ocasiones al año. La presencia puntual (aislamiento único durante el año) no fue considerada. Las micobacterias sólo fueron registradas cuando eran responsables de enfermedad pulmonar.

#### 4.2.2. Variables analizadas en el estudio

##### Variables clínicas:

- Edad
- Sexo
- Estudio genético (mutaciones CFTR).
- Funcionamiento Pancreático Exocrino.
- Comorbilidades asociadas destacadas: enfermedad de los senos paranasales, asma bronquial, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, hepatopatía, diabetes mellitus, insuficiencia renal, depresión, artropatía, amiloidosis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

- Índice de Charlson (112).
- Complicaciones respiratorias: aspergillosis broncopulmonar alérgica, neumotórax, hemoptisis.
- Microbiología (microbioma) respiratoria.
- Tratamiento farmacológico prescrito.
- Número de exacerbaciones respiratorias graves: fecha, duración del tratamiento, fármacos empleados, lugar de administración.
- Grado de Disnea medido por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC) (113).

#### **Variables antropométricas:**

- Peso
- Talla
- Índice de Masa Corporal (IMC) = peso (Kg)/talla<sup>2</sup> (metros).
- Índice de Waterlow = Peso / Peso ideal para la talla.

La antropometría fue valorada según las Tablas de referencia de la CDC.

El IMC fue registrado como valor cuantitativo, percentil y z score.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

- **VARIABLES cardio-respiratorias en reposo:**

- Frecuencia cardiaca basal (latidos por minuto, l/m)
- Saturación de oxígeno basal (SpO<sub>2</sub>, %)
- FVC (L, %)
- FEV<sub>1</sub> (L, %)
- FEV<sub>1</sub> / FVC

- **VARIABLES obtenidas de la Prueba de la Marcha de 6 minutos:**

- Distancia caminada (metros, %)
- Desaturación  $\geq 4\%$
- Saturación de oxígeno  $< 90\%$
- Saturación mínima de oxígeno (%)
- Saturación de oxígeno media (%)
- Descenso de la saturación de oxígeno en los primeros 60 metros (%)
- Frecuencia cardiaca máxima (l/m, %)
- Frecuencia cardiaca media (l/m)
- Incremento de la frecuencia cardiaca durante la Prueba de la Marcha (%)
- Incremento de la frecuencia cardiaca en los primeros 60 metros (%)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

- **Variables obtenidas durante el seguimiento longitudinal de la cohorte:**

- Número de exacerbaciones respiratorias graves padecidas: fecha, duración del tratamiento, fármacos empleados, lugar de administración.
- Consideración o inclusión en “Lista de trasplante pulmonar” (fecha).
- Realización del trasplante pulmonar (tipo, fecha).
- Interrupción del seguimiento por: fallecimiento (fecha y causa), cambio de domicilio (fecha), causa no conocida (fecha).
- FEV<sub>1</sub> (L, %), FVC (L, %), FEV<sub>1</sub>/FVC, IMC, de forma anual, y en situación clínica estable.
- Microbiología respiratoria

Se consideró evolución favorable, si el paciente, durante el tiempo de seguimiento, permanecía vivo sin necesidad de trasplante pulmonar. Es decir, el paciente, durante el seguimiento, no había recibido un trasplante pulmonar, no se encontraba en lista de espera para trasplante y, esta opción terapéutica, no había sido considerada en ningún momento.

Se consideró evolución desfavorable, si el paciente había fallecido, había recibido un trasplante pulmonar, había sido incluido en la lista de espera para el trasplante pulmonar, o, cuando esta opción terapéutica, había sido considerada en el paciente, aunque no fuera factible por estar contraindicada o ser rechazada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 4.2.3. Metodología empleada para obtener las variables

#### 4.2.3.1. Espirometría

La espirometría se realizó con espirómetros de detección de flujo (Morgan Scientific), siguiendo las directrices indicadas por el protocolo hospitalario de “Control de Infección” y las especificaciones de la American Thoracic Society (ATS) y de la European Respiratory Society (ERS) (114).

Para su realización se aconsejó al paciente permanecer sentado en una silla con respaldo vertical, manteniendo el tronco erecto y sin cruzar las piernas. Previamente a su realización, se explicó la maniobra y se colocó una pinza nasal. Los incentivos de volumen fueron usados a discreción del técnico del Laboratorio de Función Pulmonar. Se evaluaron hasta un máximo de ocho maniobras por paciente, con un mínimo de tres. Los criterios de aceptación de la maniobra siguieron las recomendaciones ATS y ERS y fueron entre otros: la presencia de un trazado sin artefactos, sin amputación en el final de la espiración y con un tiempo de espiración, preferiblemente superior a 6 segundos para los mayores de 10 años, y de tres segundos para los menores de 10 años.

La selección de los valores de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) se realizó automáticamente, según la normativa de la ATS (mejor resultado de tres maniobras satisfactorias, que no excediera a la siguiente en más del 5% ó en más de 100 ml) y su resultado fue corregido según las variables atmosféricas detectadas. Fue seleccionada la curva espirométrica que mejor cumpliera los criterios de aceptabilidad y que tuviera el valor más elevado en la suma de la FVC y el FEV<sub>1</sub>. Sus resultados se expresaron como valores absolutos y como porcentaje respecto al valor de referencia. La prueba de broncodilatación consistió en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



repetición de la espirometría a partir de los 15 minutos de la inhalación de salbutamol (4 dosis de 100 mcg mediante cámara de inhalación). Los valores de referencia utilizados fueron los propuestos por Hankinson para la población adulta (115) y los propuestos por Wang para los niños y adolescentes (116).

La gravedad de la afectación pulmonar se cuantificó según el resultado del FEV<sub>1</sub>% obtenido en la espirometría. Los pacientes fueron clasificados según la siguiente distribución del FEV<sub>1</sub>%. FEV<sub>1</sub>% >90%, FEV<sub>1</sub>% entre 71-90%, FEV<sub>1</sub>% entre 50-70% y FEV<sub>1</sub>% <50%.

#### 4.2.3.2. Prueba de la Marcha de seis minutos (PM6M)

La PM6M se realizó en el interior del Hospital, a lo largo de un pasillo recto y llano de 30 metros de longitud, siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS), publicadas en el año 2002 (100). Todas las pruebas se realizaron bajo similares condiciones ambientales de humedad (50-55%), temperatura (21-23°C) y presión atmosférica (760mmHg). Un área próxima al pasillo escogido para la prueba, fue habilitado para poder atender, de forma adecuada, un posible evento adverso durante la marcha.

El pasillo fue señalizado cada tres metros con cinta reflectante; su línea de salida y su extremo final estaban indicados con dos conos de color llamativo y, los pacientes disponían de espacio suficiente para realizar los giros, sin ninguna limitación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

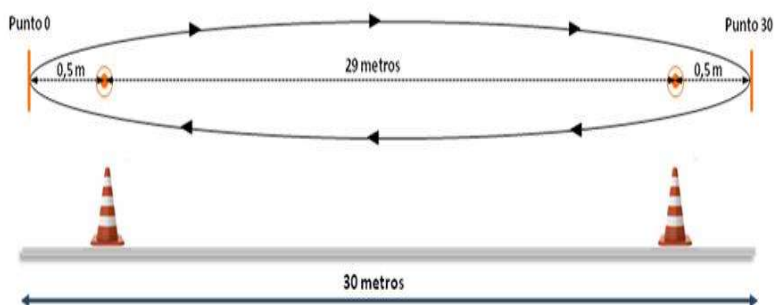


Figura 1. Esquema de la Prueba de la Marcha de 6 minutos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Todas las PM6M fueron dirigidas y supervisadas por el mismo investigador. Previa a su realización, la prueba fue explicada detalladamente, de forma verbal y, también, gráficamente, con un ejemplo práctico, llevado a cabo por el investigador, durante los primeros 60 metros.

La explicación de la prueba fue estándar para todos los pacientes e incluyó los siguientes mensajes:

1. Vas a comenzar la Prueba de la Marcha de 6 minutos, cuyo objetivo es recorrer la mayor distancia posible mientras caminas tan rápido como puedas, pero sin correr.
2. Verás dos conos en los extremos de este pasillo. Debes ir y volver tantas veces como puedas procurando no detenerte al girar alrededor de ellos.
3. Si en algún momento necesitas disminuir la velocidad o detenerte, puedes hacerlo y, si lo deseas, puedes apoyarte contra la pared. Una vez que te sientas capaz de continuar, retoma la marcha. Recuerda que el tiempo acaba en 6 minutos\*.
4. Por favor, no hables ni te distraigas durante la prueba, salvo que presentes algún problema y necesites ayuda.
5. Durante la prueba llevarás un pequeño sensor en la muñeca y el dedo que permitirá conocer cómo se encuentra tu oxígeno y tu ritmo del corazón en todo momento. Cada vez que pases por la línea de salida deberás mostrarme la pantalla de tu sensor, sin perder tu ritmo.
6. La prueba comenzará cuando diga “3, 2, 1, empieza” y finalizará cuando diga “stop”.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

7. Cada minuto de la prueba te indicaré el tiempo que te queda para finalizar y te animaré a seguir caminando. \*\*

8. Cuando escuches “stop” deberás detenerte y mantenerte en el lugar de parada hasta que me reúna contigo.

\* Si el paciente necesitaba parar durante la prueba, se registraba el número de paradas, el tiempo de parada y la razón de las mismas. El cronómetro no debía detenerse durante las pausas. La prueba debía suspenderse ante la presencia de dolor torácico, disnea intolerable, calambres musculares, diaforesis inexplicada, palidez o sensación de desvanecimiento o saturación de oxígeno <80%. La razón de la suspensión de la prueba, también debía ser registrada, así como, el tiempo transcurrido desde el inicio de la marcha y la distancia recorrida hasta ese momento.

\*\*Los pacientes eran animados a mantener el esfuerzo físico en cada vuelta a la línea de salida, utilizando frases como: “Buen trabajo”, “Lo estás haciendo muy bien”, “Perfecto, continúa así”.

La velocidad de la marcha era impuesta en todo momento por el propio paciente y, el investigador, permanecía en la línea de salida contabilizando las vueltas realizadas por el paciente, anotando la información del pulsioxímetro en cada vuelta, informando al paciente del tiempo restante para finalizar la prueba y animándolo a mantener el ritmo de la marcha. Cuando la prueba finalizaba, el investigador se reunía con el paciente y anotaba los datos finales de la SpO<sub>2</sub> y de la frecuencia cardiaca.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**4.2.3.3. Escala de disnea: modified Medical Research Council (mMRC) scale****(113)****0:** disnea, sólo, ante actividad física muy intensa.**1:** disnea al andar rápido o al subir una ligera pendiente.**2:** incapacidad para andar al mismo paso que otras personas de la misma edad.**3:** disnea que obliga a parar antes de los 100 metros, a pesar de caminar a su paso y en llano.**4:** disnea al realizar mínimos esfuerzos de la vida diaria como vestirse o que impide al paciente salir de su domicilio.**4.2.3.4. Saturación de Oxígeno y Frecuencia Cardíaca**

La saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca se registraron de forma continua durante la Prueba de la marcha de 6 minutos mediante un pulsioxímetro de muñeca Pulsox 300i de la firma Minolta, adaptable a la muñeca de todos los pacientes, de pequeño tamaño (6 x 5.7 x 1.5 cm) y peso muy ligero (55 gramos). La precisión en sus mediciones es destacable (SpO<sub>2</sub> de 0 a 100% y DS de ±2% y frecuencia cardíaca de 30 a 230 latidos/minuto y DS ±2 latidos/minuto) y, también, dispone de memoria con posibilidad de descarga de datos. Para obtener una mayor estabilidad de la señal durante la marcha, el pulsioxímetro y el sensor digital fueron asegurados a la mano y al dedo con cinta adherente sanitaria.

Para el análisis de los datos obtenidos durante la prueba de la marcha, se calculó el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada según la siguiente fórmula (117):

60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Frecuencia cardiaca máxima=  $210 - 0.66 \times \text{edad}$  y la distancia caminada fue estimada en metros y en porcentaje, al corregirla según los valores de la normalidad, establecidos en las ecuaciones de predicción para la población sana de Fidalgo Martín (118) para pacientes pediátricos y de Chetta para adultos jóvenes (119).

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables cualitativas se expresan con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas con medias, desviaciones típicas, mínimos-máximos, medianas y percentiles (5 a 95). Las proporciones entre grupos se compararon con las pruebas chi cuadrado y exacta de Fisher, según procediera. Para la comparación de dos grupos en variables cuantitativas u ordinales se usó la prueba de Mann-Whitney. Las asociaciones entre variables cuantitativas u ordinales se estimaron con el coeficiente de correlación de Spearman.

Para la modelización de variables dependientes cuantitativas u ordinales se usó regresión lineal múltiple. La modelización de variables dependientes dicotómicas se realizó con regresión logística múltiple. El rendimiento predictivo se calculó con curvas ROC y la velocidad de aparición de eventos con regresión de Cox para riesgos proporcionales y curvas de Kaplan-Meier. Los puntos de cortes de máxima verosimilitud en las curvas ROC se estimaron con el test de Youden. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los paquetes estadísticos SPSS v. 17.0 (Chicago, IL) y MedCalc Statistical Software v. 15.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2015). Se consideraron significativos los valores de probabilidad menores a 0,05.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 5. Resultados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## 5.1. ANÁLISIS TRANSVERSAL

### 5.1.1. Estudio de la cohorte

#### 5.1.1.1. Selección de la cohorte

Durante el período de reclutamiento (julio-diciembre 2005), 264 pacientes acudieron a la Division of Pulmonary and Respiratory Diseases para recibir atención y tratamiento en el Cystic Fibrosis Center del Boston Children's Hospital, Massachussets, USA.

Ciento cuarenta pacientes (53%), no pudieron ser reclutados para el estudio. Los motivos principales fueron el tener una edad inferior a los 7 años (41 pacientes; 29,3%), la presencia de enfermedad aguda o subaguda en su visita hospitalaria, principalmente, exacerbación respiratoria (52 pacientes; 37,2%), su deseo voluntario de no participar (12 pacientes; 8,5%), la necesidad de aislamiento respiratorio (10 pacientes; 7,1%), el antecedente de trasplante bipulmonar (8 pacientes; 5,7%) y la imposibilidad de realizar una prueba de esfuerzo de forma adecuada (17 pacientes; 12,2%). Posteriormente a la selección inicial, un paciente fue excluido del análisis estadístico al haber realizado un esfuerzo físico insuficiente durante la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M). En la Figura 2 se representa el diagrama de selección de los pacientes del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

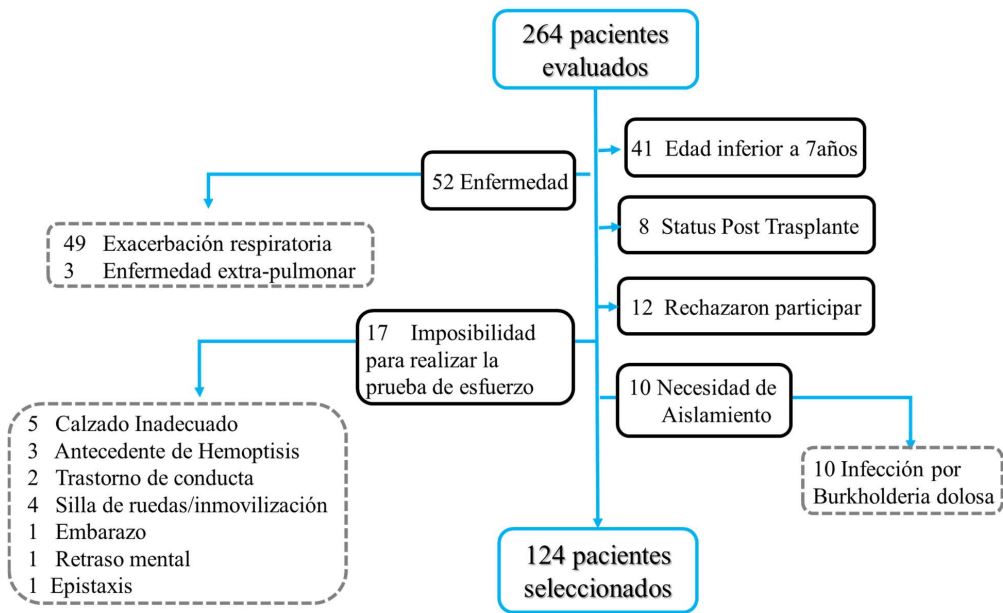


Figura 2. Diagrama de selección de los pacientes del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 910192		Código de verificación: lyQ3yBn5
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ		Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO		18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ		19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		19/05/2017 21:10:44

### 5.1.1.2. Caracterización basal de la cohorte

Ciento veintitrés pacientes fueron reclutados e incluidos en el análisis estadístico (56,9% varones) con una edad media de  $18 \pm 8,5$  años y con un rango entre los 7 y los 45 años. La distribución de la cohorte según los posibles límites de edad pediátrica en 14 ó 18 años proporcionó grupos homogéneos con un recuento similar y equilibrado de pacientes como se refleja en la Tabla 1.

En el momento de inclusión en el estudio, desde el punto de vista nutricional, 90 (73,2%) pacientes se encontraban normo-nutridos (IMC z score entre  $\geq -1$  y  $\leq 1$ ), 17 (13,8%) pacientes mostraban bajo peso (z score  $< -1$ ) y 16 (13%) pacientes mostraban sobrepeso u obesidad (z score  $> 1$ ). Según el Índice de Waterlow (IW) respecto al peso, 27 (22%) pacientes se encontraban subnutridos (IW  $< 90\%$ ) y 14 (11,4%) pacientes se encontraban sobre-nutridos (IW  $> 115\%$ ).

En la encuesta sobre el grado de disnea en su vida habitual mediante la escala de disnea de la mMRC, la mitad de los pacientes negaron la presencia de disnea. Para el grupo de pacientes que sí refirieron disnea (62, 50,4%), la mayor parte de ellos indicaron la opción de disnea de menor intensidad o Grado 1 (ver Tabla 1). La disnea y el FEV<sub>1</sub>% mostraron una correlación moderada (r: -0,52; p  $< 0,001$ ). La distribución de los niveles de FEV<sub>1</sub>% según el grado de disnea se muestran en la Figura 3.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

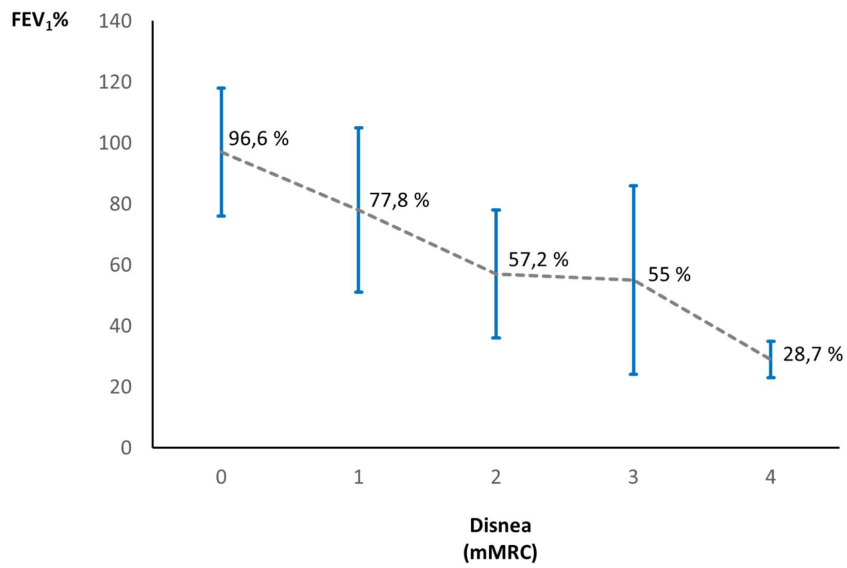
Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 1.** Características clínicas y de la función respiratoria de los pacientes al inicio del estudio.

Variables	n= 123
Sexo (varones), n (%)	70 (56,9 %)
Edad (años)*	18 ± 8,5
≤ 14 años	43,9 %
≤ 18 años	61,7 %
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	20,4 ± 3,7
IMC z score*	-0,19 ± 0,93
IMC percentil*	42,4 ± 27,5
Índice de Waterlow	100,5 ± 15,4
Disnea (mMRC)**	1 (0-3)
Estadios: n (%)	
0	61 (49,6 %)
1	43 (35%)
2	12 (9,7%)
3	4 (3,3%)
4	3 (2,4%)
FEV <sub>1</sub> L*	2,34 ± 1,02
FEV <sub>1</sub> %*	83,2 ± 28,1
FVC L*	3,03 ± 1,23
FVC %*	91,8 ± 23,7
FEV <sub>1</sub> /FVC *	77,1 ± 12
Exacerbaciones Graves	
0 exacerbaciones	55 (44,7%)
1 exacerbación	24 (19,5%)
≥ 2 exacerbaciones	44 (35,8%)

\*: media ± DE; \*\*: mediana y P<sub>5-95</sub>.



**Figura 3.** Gráfica de relación del FEV<sub>1</sub>% (media y desviación estándar), con el grado de disnea expresado por la escala mMRC. Disnea= 0, FEV<sub>1</sub>% 96,6% ± 21; Disnea= 1, FEV<sub>1</sub>% 77,8% ± 26,7; Disnea= 2, FEV<sub>1</sub>% 57,2% ± 21; Disnea= 3, FEV<sub>1</sub>% 55% ± 31,5; Disnea= 4, FEV<sub>1</sub>% 28,7% ± 6.

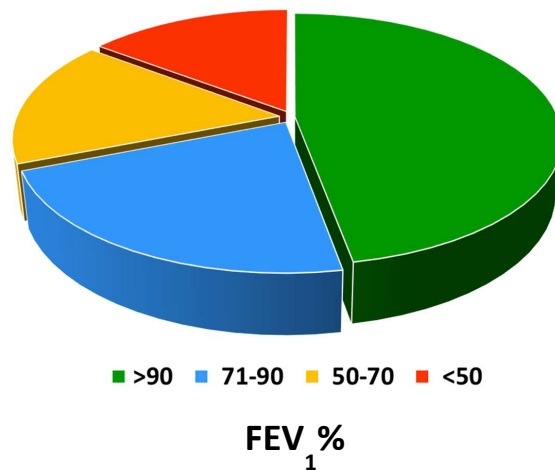
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

El grupo de pacientes participantes mostró un FEV<sub>1</sub> medio de  $83 \pm 28\%$  (rango entre 21-133%). Dos de los pacientes que aceptaron participar se encontraban en lista de espera para el trasplante pulmonar y mostraron cifras de FEV<sub>1</sub> inferiores al 30%. La distribución de la cohorte por rangos de afectación espirométrica fue la siguiente: 58 (47,1%) pacientes tuvieron FEV<sub>1</sub> >90%, 27 (21,9%) pacientes tuvieron FEV<sub>1</sub> entre 71-90%, 20 (16,3%) pacientes mostraron FEV<sub>1</sub> entre 50-70% y 18 (14,7%) pacientes mostraron FEV<sub>1</sub> <50% (Figura 4).



**Figura 4.** Estratificación de la afectación pulmonar según el FEV<sub>1</sub>% en nuestra cohorte de pacientes con Fibrosis Quística.

Respecto a la microbiología respiratoria, en el 96,7% de la cohorte se detectó *Pseudomonas aeruginosa*. En 51 (41,4%) pacientes la *Pseudomonas aeruginosa* fue catalogada como multi-resistente (MR) y 14 (11,4%) pacientes mostraron *Burkholderia cepacea*. En el 86,2% de la cohorte se aisló *Staphylococcus Aureus* y en 39 (31,7%) pacientes fueron *Staphylococcus Aureus* meticilin resistente (SAMR). Siete (5,7%) pacientes se encontraban diagnosticados de enfermedad pulmonar por micobacterias. Otros gérmenes con menor expresión en la cohorte (*Achromobacter (Alcaligenes) Xylooxidans* y *Stenotrophomonas Maltophilia*) fueron agrupados como “otros gérmenes” y estuvieron presentes en 8 (6,5%) pacientes (5 pacientes con *Achromobacter Xylooxidans* y 3 pacientes con *Stenotrophomonas Maltophilia*). La presencia simultánea de *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomonas Aeruginosa* ocurrió en 102 (82,9%) pacientes (ver Tabla 2).

Los resultados genéticos de nuestra cohorte están basados en 95 pacientes (en 28 pacientes no fue posible conocer su información genética). La mutación más frecuente fue F508del y estuvo presente en el 81% de los pacientes: 44,3% en forma heterocigota y 36,8% en forma homocigota (ver Tabla 2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 2:** Características de la microbiología respiratoria y del estudio genético de la cohorte.

Variables	
<b>Microbiología</b>	
	<b>n=123</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	119 (96,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa multi-resistente (MR)</i> *	51 (41,4%)
<i>Burkholderia cepacea</i> *	14 (11,4%)
<i>Staphylococcus aureus</i> *	106 (86,2%)
SAMR**	39 (31,7%)
Micobacterias*	7 (5,7%)
Otros gérmenes***	8 (6,5%)
<b>Estudio Genético*</b>	
	<b>n= 95</b>
F508del Homocigoto	35 (36,8%)
F508del Heterocigoto	42 (44,3%)
Mutaciones diferentes a F508del	18 (18,9%)

\*: n (%).

\*\* : SAMR= *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

\*\*\*: *Achromobacter (Alcaligenes) Xylooxidans* y *Stenotrophomonas Maltophilia*.



Ciento quince pacientes (93,5%) expresaban insuficiencia pancreática exocrina y sólo 8 pacientes conservaban la función pancreática. Las comorbilidades asociadas con más frecuencia fueron: la enfermedad de los senos paranasales, el asma bronquial y la diabetes. Durante el periodo de estudio y seguimiento, 15 (12,2%) pacientes no mostraron comorbilidades asociadas (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Afectación extra-pulmonar y comorbilidades asociadas.

Variables	n= 123
Insuficiencia pancreática*	115 (93,5%)
Enfermedad de los senos paranasales*	74 (60,2%)
Diabetes mellitus*	37 (30,1%)
Asma*	33 (26,8%)
Hepatopatía*	24 (19,5%)
Depresión*	16 (13%)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico*	14 (11,4%)
Aspergillosis broncopulmonar alérgica*	13 (10,6%)
Insuficiencia renal crónica*	4 (3,2%)
Índice de Charlson**	1 (0-3)
Pacientes sin comorbilidades*	15 (12,2%)

\*: n (%).

\*\* : mediana y P<sub>5-95</sub>.

El estudio de las variables pulsioximétricas en reposo (ver Tabla 4) mostró una saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) media de  $97,2 \pm 1,4\%$  (rango 92-100). En trece (10,5%) pacientes se objetivaron cifras inferiores al 96% (todos ellos tenían un  $FEV_1 < 50\%$ , excepto un paciente con un  $FEV_1 = 62\%$ ). Tres pacientes necesitaban oxigenoterapia crónica domiciliaria y tenían cifras de  $FEV_1 \leq 35\%$ .

La frecuencia cardiaca (FC) media de la cohorte en reposo, fue de  $96 \pm 17$  latidos/minuto (l/m). Cincuenta y seis (45,5%) pacientes mostraron cifras superiores a 100 l/m y el rango observado osciló entre 67 y 126 l/m.

Durante el año previo a la inclusión en el estudio, 68 (55,3%) pacientes necesitaron tratamiento antibiótico intravenoso por exacerbación respiratoria grave. La mayor parte de ellos, 44 (64,7%) pacientes, necesitaron 2 ó más ciclos de antibióticos intravenosos. (Ver Tabla 1). La media de exacerbaciones respiratorias graves por paciente el año previo fue de  $1,35 \pm 1,7$ , oscilando entre 0 y 8. (Ver Tabla 1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 5.1.2 Estudio de la Prueba de la Marcha de 6 minutos

### 5.1.2.1. Caracterización basal

Todos los pacientes fueron capaces de completar la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) sin efectos adversos destacados. Dos pacientes presentaron accesos de tos irritativa y un paciente molestias en las piernas, pudiendo finalizar la prueba sin necesidad de realizar pausas. Tres pacientes realizaron la PM6M con soporte de oxigenoterapia y un paciente alcanzó durante la marcha un nivel de desaturación grave ( $SpO_2 = 84\%$ ), pero su buena tolerancia no obligó a interrumpir la prueba. En 11 (8,9%) pacientes la señal obtenida mediante el pulsioxímetro de muñeca fue deficiente (oscilaciones frecuentes) por lo que no se pudieron registrar de forma fiable, la máxima frecuencia cardíaca y la mínima  $SpO_2$  alcanzadas durante la prueba. Noventa y ocho pacientes (87,5%) desarrollaron un esfuerzo físico sub-máximo (FC máxima alcanzada entre el 60-85% de la FC máxima estimada) y 13 pacientes (11,6%) alcanzaron el esfuerzo máximo (FC máxima > 85% de la FC máxima estimada). Un paciente fue excluido del análisis estadístico por realizar un esfuerzo físico insuficiente: FC máxima durante la PM6M inferior al 50% de la FC máxima estimada, junto con una pobre colaboración (a juicio del investigador) en la realización de la prueba.

Durante la PM6M, la FC basal se incrementó y el máximo valor alcanzado fue registrado. La FC máxima de los pacientes tuvo un valor medio de  $149 \pm 17$  l/m, con un rango entre 117 y 185 l/m. El porcentaje de la FC máxima estimada que alcanzaron los pacientes fue del  $75 \pm 8\%$ , con un rango entre 61 y 93%. El incremento medio de la FC basal durante la prueba fue del  $57 \pm 27\%$  y en los primeros 60 metros de la prueba se elevó una media del  $33 \pm 21\%$  (ver Tabla 4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Durante la prueba de la marcha, la SpO<sub>2</sub> media recogida fue del  $96 \pm 1,9\%$ . Treinta y tres pacientes (29,4%) tuvieron desaturación  $\geq 4\%$  durante la marcha y 7 pacientes (6,3%) alcanzaron cifras inferiores al 90%. La SpO<sub>2</sub> mínima alcanzada mostró una media de  $94,5 \pm 2,9\%$  y su rango osciló entre 84 y 98%. Nueve de los 33 pacientes que tuvieron desaturación  $\geq 4\%$  durante la PM6M, la desarrollaron precozmente, en los primeros 60 metros de la prueba (ver Tabla 4).

La distancia media alcanzada por nuestra cohorte en la PM6M fue de 577 metros (rango entre 219-753 metros). El porcentaje medio de la PM6M, una vez corregida según los valores de la normalidad estimados para la población sana por las ecuaciones de predicción elaboradas por Chetta (población adulta joven) y Fidalgo Marrón (población pediátrica), fue del  $88 \pm 12,8\%$  con un rango entre 36-113% (ver Tabla 4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 4.** Variables estudiadas durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos (PM6M).

Variables	n= 123
	n= 112 <sup>A</sup>
Distancia caminada (metros)*	577 ± 87
Distancia caminada (%)*	88 ± 12,8
Frecuencia cardiaca basal (l/m)*	96 ± 17
Frecuencia cardiaca media durante la PM6M (l/m)*	133 ± 13
Frecuencia cardiaca máxima en la PM6M(l/m)*	149 ± 17
% Frecuencia cardiaca máxima alcanzada en la PM6M (%)*	75 ± 8
Incremento en la Frecuencia cardiaca respecto a la basal durante la PM6M:	
• En los primeros 60 metros (%)	33 ± 21
• Al final de la prueba (%)	57 ± 27
SpO <sub>2</sub> basal (%)*	97,2 ± 1,4
SpO <sub>2</sub> media durante la PM6M (%)*	96 ± 1,9
SpO <sub>2</sub> mínima durante la PM6M (%)*	94,5 ± 2,9
SpO <sub>2</sub> <90% durante la PM6M, n (%)	7 (6,2%)
Desaturación ≥ 4% durante la PM6M, n (%)	33 (29,4%)
Desaturación ≥ 4% en primeros 60 metros de la PM6M, n (%)	9 (8%)

\*: media ± DE.

Δ: para todas las variables excepto la distancia caminada (metros y %), la FC basal y la SpO<sub>2</sub> basal, cuyos datos fueron obtenidos en toda la cohorte (n= 123).

l/m: latidos por minuto.

SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por pulsioximetría.

### 5.1.2.2. Relación entre la distancia caminada en la Prueba de la Marcha de 6 minutos y las variables clínicas, de función pulmonar, microbiológicas y pulsioximétricas.

La distancia que caminaron los pacientes de nuestra cohorte durante la PM6M se correlacionó de forma positiva con el FEV<sub>1</sub>, la FVC, la SpO<sub>2</sub> basal y con la talla del paciente. También existió correlación, pero inversa, entre la distancia caminada y la frecuencia cardiaca basal, la disnea y las exacerbaciones graves ocurridas durante el año previo a la PM6M.

#### *Prueba de la Marcha de 6 Minutos y Parámetros Antropométricos*

Para la cohorte, considerada en su totalidad, la distancia caminada se asoció débilmente con la talla, pero no con otros factores antropométricos como la edad, el sexo, el peso o el IMC (ver Tabla 5). Cuando se analizó la distancia caminada de la cohorte según los límites de edad pediátrica (<14 años y <18 años) no se detectaron diferencias significativas entre la distancia caminada por estos grupos de edad y la observada para la población adulta joven (ver Tabla 6). Un sub-análisis de la cohorte por rangos de edad más específicos (7-10 años, 11-14 años, 15-18 años y >18 años), mostró diferencias numéricas (sin alcanzar significación estadística) entre la distancia caminada por el grupo de menor edad y la observada para los grupos de edad de 11-14 y 15-18 años, a pesar de tener una similar función pulmonar (ver Tabla 7 y Figura 5). La distancia caminada para un subgrupo de pacientes mayores de 18 años con una función pulmonar superior al 75% del FEV<sub>1</sub>, no se diferenció de la alcanzada por los pacientes de menor edad.

En los pacientes de nuestra cohorte  $\leq 14$  años (n=54), la edad y la talla sí tuvieron influencia sobre la distancia caminada en la PM6M, sin embargo, el poder de predicción

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

del modelo que combinaba estas dos variables fue pobre ( $R^2$  corregida: 0,19) y la talla tuvo una mayor capacidad de predicción. Cuando esta última variable (talla) se combinaba a la espirometría ( $FEV_1\%$ ) o a la frecuencia cardiaca junto con la  $SpO_2$  se mejoraban, sustancialmente, los modelos o ecuaciones de predicción de la distancia caminada ( $R^2$  corregida: 0,43 y 0,48 respectivamente).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 5.** Relación entre la distancia caminada en la PM6M y las variables clínicas y de función pulmonar de nuestra cohorte.

Variables	n	PM6M metros		PM6M %*	
		r	p	r	p
Edad (años)	123	-0,05	0,59	0,11	0,20
Talla (cm)	123	0,16	0,04	0,01	0,84
IMC z score	123	0,02	0,34	0,21	0,01
IMC percentil	123	0,03	0,38	0,21	0,01
Índice de Waterlow	123	0,02	0,39	0,23	0,01
Frecuencia Cardíaca Basal (latidos/min)	123	-0,38	<0,001	-0,25	<0,001
Frecuencia Cardíaca Máxima (latidos/min)	112	0,10	0,15	0,22	0,01
% Frecuencia Cardíaca Máxima Teórica %	112	0,10	0,14	0,29	<0,001
Disnea mMRC	123	-0,49	<0,001	-0,44	<0,001
FEV <sub>1</sub> L	123	0,52	<0,001	0,33	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	123	0,42	<0,001	0,36	<0,001
FVC L	123	0,46	<0,001	0,27	<0,001
FVC%	123	0,44	<0,001	0,38	<0,001
SpO <sub>2</sub> basal	123	0,33	<0,001	0,30	0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)**	112	0,23	0,008	0,21	0,015
Exacerbaciones Graves, 1 año previo	123	-0,42	<0,001	-0,38	<0,001

\*: basados en las ecuaciones de predicción de Fidalgo y Chetta.

\*\* : saturación de oxígeno mínima durante la PM6M.



**Tabla 6.** Relación entre la distancia caminada durante la PM6M y las variables clínicas y de función pulmonar distribuidas por umbrales de relevancia en la práctica clínica.

Variables	n	PM6M metros	p	PM6M corregida %*	p
<b>Sexo:</b>					
hombres	70	586 ± 93	0,09	88 ± 13	0,86
mujeres	53	567 ± 78		88 ± 12	
<b>Edad (años):</b>					
≤ 14	54	581 ± 84	0,51	87 ± 12	0,58
>14	69	575 ± 90		88 ± 13	
<b>Edad (años):</b>					
≤18	76	586 ± 79	0,31	87 ± 11	0,18
>18	47	566 ± 97		89 ± 14	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>):</b>					
≤ percentil 25	43	571 ± 103	0,52	86 ± 14	0,15
> percentil 25	80	581 ± 81		89 ± 12	
<b>Disnea mMRC:</b>					
<2	104	596 ± 66	<0,001	91 ± 10	<0,001
≥2	19	479 ± 122		74 ± 18	
<b>FEV<sub>1</sub> %:</b>					
<50	18	442 ± 107	<0,001	70 ± 17	<0,001
≥50	105	601 ± 58		91 ± 9	
<b>Desaturación SpO<sub>2</sub>:</b>					
<4%	79	592 ± 69	0,02	90 ± 10	0,024
≥4%	33	538 ± 116		82 ± 16	
<b>Frecuencia Cardíaca:</b>					
≤ 100	67	607 ± 51	0,008	92 ± 8	0,16
>100	56	567 ± 92		87 ± 14	
<b>% Frecuencia Cardíaca Máxima:</b>					
<75	55	584 ± 64	0,29	87 ± 10	0,01
≥75	57	596 ± 86		92 ± 12	

\*: basados en las ecuaciones de predicción de Fidalgo y Chetta.

**Tabla 7.** Distancia caminada durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos, distribuida por rangos de edad.

Grupos de Edad	n	PM6M metros	FEV <sub>1</sub> %
7-10*	24	552 ± 99	91,8 ± 26
11-14*	30	605 ± 59	90,2 ± 26
15-18*	22	601 ± 63	96,9 ± 19
>18*	47	562 ± 99	67,7 ± 27
>18* <sup>Δ</sup>	16	616 ± 66	99,4 ± 15

\*: media ± SD.

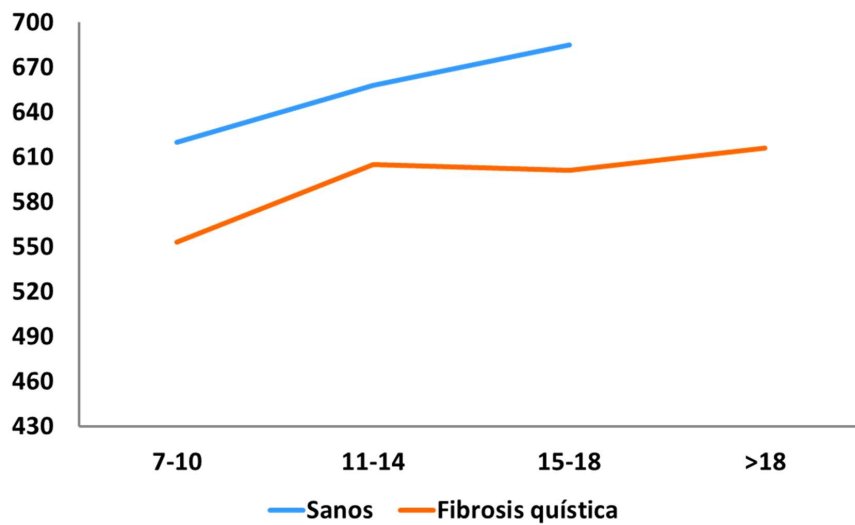
<sup>Δ</sup>: subgrupo de pacientes >18 años con FEV<sub>1</sub> >75%.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

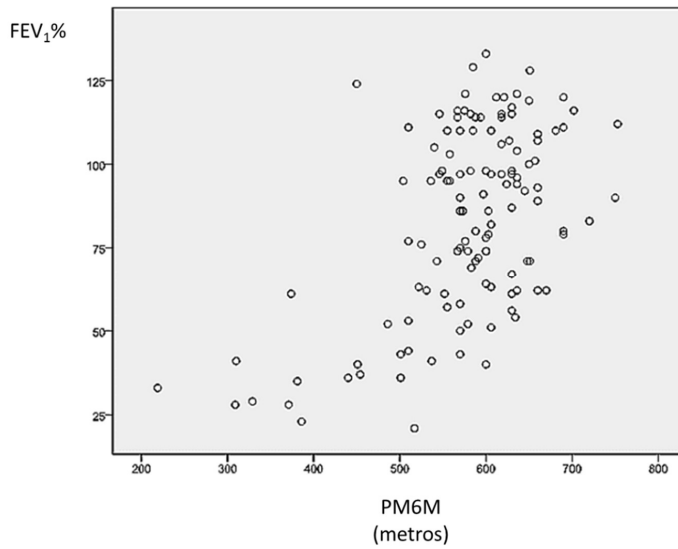
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



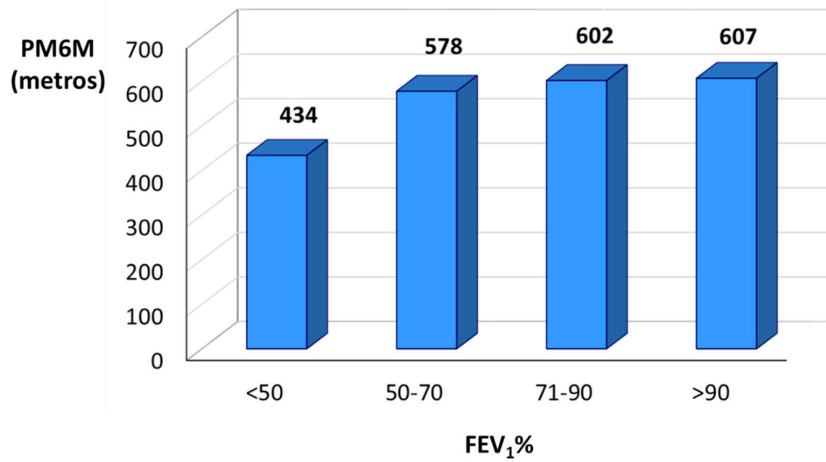
**Figura 5.** Gráfico lineal de la distancia caminada durante la PM6M, por rangos de edad, en nuestra cohorte de pacientes con Fibrosis Quística y comparada con la población sana (120).

#### *Prueba de la Marcha de 6 Minutos y Función Pulmonar*

La distancia caminada durante la PM6M mostró una correlación estadísticamente significativa, pero de moderada cuantía, con el grado de obstrucción de la vía aérea ( $r: 0,42$ ,  $p < 0,001$ ; Figura 6). La distribución de los metros (m) caminados según el valor medio de  $FEV_1\%$  fue la siguiente:  $359 \pm 90$  m para  $FEV_1 < 35\%$ ,  $487 \pm 81$  m para  $FEV_1$  entre  $35-50\%$ ;  $578 \pm 68$  m para  $FEV_1$  entre  $51-70\%$ ;  $602 \pm 54$  m para  $FEV_1$  entre  $71-90\%$  y  $607 \pm 54$  m para  $FEV_1 > 90\%$  (ver Tabla 5 y Figura 7). Se observaron diferencias significativas en los pacientes con  $FEV_1 < 50\%$  ( $p < 0,001$ ). También se observó una correlación significativa y positiva entre la FVC, la  $SpO_2$  en reposo y la distancia caminada en la PM6M (ver Tabla 5).



**Figura 6.** Correlación entre la distancia caminada durante la PM6M y el grado de obstrucción de la vía aérea expresado por el FEV<sub>1</sub>%.



**Figura 7.** Valores medios de la distancia caminada durante la PM6M, en relación con los rangos de afectación pulmonar expresada por el FEV<sub>1</sub>%.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

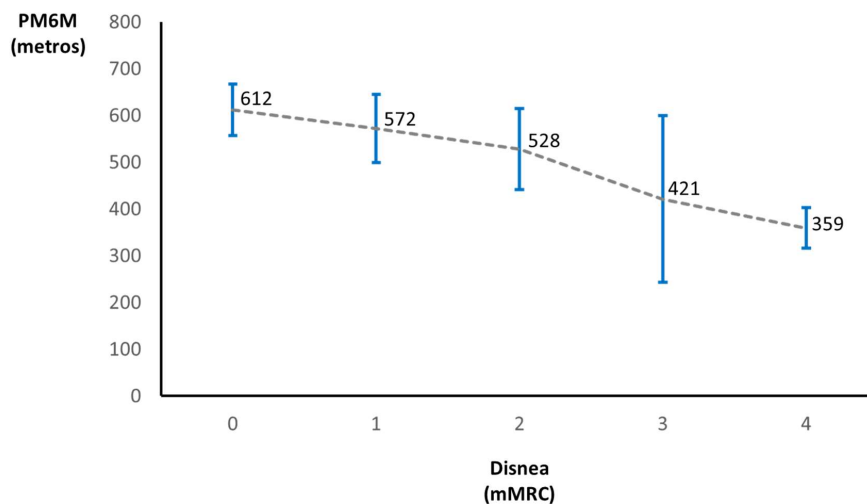
Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

*Prueba de la Marcha de 6 Minutos, Variables Clínicas y Microbiológicas*

La frecuencia cardíaca basal, el grado de disnea y el número de exacerbaciones respiratorias graves padecidas el año previo influyeron, negativamente, en la distancia caminada de los pacientes durante la PM6M. Los pacientes con cifras más elevadas de frecuencia cardíaca en reposo, mayor grado de disnea y superior número de exacerbaciones respiratorias graves durante el año previo, recorrieron menores distancias durante la PM6M (ver Tablas 5, 6 y 8). Dentro de los parámetros clínicos, el grado de disnea fue el que mostró una correlación más fuerte (ver Figura 8).



**Figura 8.** Gráfica de relación de la distancia caminada (media y desviación típica) durante la PM6M, con el nivel de disnea expresada por la escala mMRC. Disnea= 0, 612 ± 55 metros; Disnea= 1, 572 ± 73 metros; Disnea= 2, 528 ± 87 metros; Disnea= 3, 421 ± 178 metros; Disnea= 4, 359 ± 43 metros.

**Tabla 8.** Relación entre la distancia caminada en la PM6M y las exacerbaciones graves durante los 12 meses previos al inicio del estudio distribuidas según un hipotético umbral ( $>1$ ) que discrimine el perfil del paciente frecuente exacerbador.

Exacerbaciones Respiratorias Graves en el año previo	n	PM6M metros	p	PM6M corregida %*	p
$\leq 1$	79	605 $\pm$ 61	<0,001	91 $\pm$ 9	<0,001
$>1$	44	528 $\pm$ 105		82 $\pm$ 16	

\*: basados en las ecuaciones de predicción de Fidalgo y Chetta.

La presencia de comorbilidad asociada a la FQ influyó, significativamente, en la distancia recorrida durante la PM6M. Los pacientes sin comorbilidades alcanzaron mayores distancias que los pacientes con comorbilidades ( $p < 0,001$ ). Estos datos se mantenían cuando estimamos las comorbilidades a través del Índice de Charlson. La presencia de diabetes asociada a la FQ y de enfermedad de los senos paranasales se asociaron con una menor distancia recorrida. Los pacientes con depresión también mostraron una tendencia a alcanzar menores distancias durante la PM6M (ver Tabla 9).

**Tabla 9.** Relación entre comorbilidades y la distancia caminada durante la PM6M.

Variables		PM6M metros		
		n **		P
Insuficiencia pancreática*	No	8	625±76	0,23
	Sí	115	574±87	
Diabetes mellitus*	No	90	583 ± 91	0,04
	Sí	37	564 ± 77	
Hepatopatía*	No	99	580 ± 85	0,61
	Sí	24	569 ± 98	
Depresión*	No	107	581 ± 89	0,08
	Sí	16	557 ± 74	
Reflujo gastroesofágico*	No	109	580 ± 84	0,58
	Sí	14	561 ± 112	
Aspergillosis broncopulmonar alérgica*	No	110	580 ± 83	0,72
	Sí	13	561 ± 123	
Asma*	No	90	572 ± 88	0,39
	Sí	33	592 ± 86	
Enfermedad de los senos paranasales*	No	49	597 ± 69	0,04
	Sí	74	565 ± 96	
Insuficiencia renal crónica*	No	119	579 ± 88	0,30
	Sí	4	546 ± 71	
Índice de Charlson > 0 *	No	58	602 ± 73	0,003
	Sí	63	556 ± 74	
Comorbilidad presente*	No	15	629 ± 41	< 0,001
	Sí	108	570 ± 90	

\*: media ± DE.

\*\*: número de pacientes.

La microbiología respiratoria presente en los pacientes (*P. aeruginosa*, *P. aeruginosa MR*, *SAMR*, *B. cepacea*, Micobacterias y “otros gérmenes”) o el tipo de mutación genética, no influyeron en la distancia caminada durante la PM6M (ver Tabla 10).

**Tabla 10.** Relación entre la microbiología respiratoria y el estudio genético con la distancia caminada durante la PM6M.

Variables	PM6M	PM6M	p
	Sí Presente**	No Presente**	
<b>Microbiología</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	577 ± 88	597 ± 38	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa MR</i> *	562 ± 94	577 ± 89	0,23
<i>Burkholderia cepacea</i> *	541±143	582±77	0,67
<i>SAMR</i> ***	581 ± 89	576 ± 87	0,59
Micobacterias*	587 ± 53	577 ± 89	0,86
Otros gérmenes*	529 ± 135	581 ± 83	0,41
<b>Estudio Genético</b>			
F508del Homocigoto*	584 ± 69	604 ±63	0,20
F508del Heterocigoto*	600 ± 67	594 ±64	0,76
Mutaciones diferentes a F508del*	613 ± 51	592 ±68	0,23

\*: media ± SD; \*\*: No= ausencia de la variable (microbiológica o genética) analizada; Sí= presencia de la variable (microbiológica o genética) analizada.

\*\*\*: *SAMR*= *Staphylococcus aureus* *meticilin* resistente.



*Prueba de la Marcha de 6 Minutos y Variables Pulsioximétricas durante la prueba.*

A diferencia de la frecuencia cardiaca (FC) basal, la FC máxima alcanzada durante la prueba no influyó en los metros caminados durante la PM6M. Los pacientes que superaron el 75% de la FC máxima estimada durante la prueba, no consiguieron mayores distancias que aquellos que no alcanzaron este nivel de FC máxima. En nuestra cohorte la FC máxima alcanzada se correlacionó de forma inversa con la edad ( $r: -0,21, p= 0,01$ ) y de forma directa, con la FC basal ( $r: 0,35, p <0,001$ ). En general, las correlaciones existentes para la distancia caminada en metros se mantuvieron cuando la distancia caminada en la PM6M fue corregida en porcentaje según las ecuaciones de predicción en población sana (ver Tablas 5 y 6).

Los pacientes que presentaron desaturación  $\geq 4\%$  durante la PM6M caminaron una distancia significativamente menor que aquellos que no desaturaron ( $p= 0,02$ ). La desaturación  $\geq 4\%$  durante la PM6M se asoció con una menor función pulmonar (FEV<sub>1</sub>, FVC;  $p <0,001$ ), un menor IMC (percentil y z score;  $p= 0,01$ ) y un mayor nivel de disnea ( $p= 0,03$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

*Prueba de la Marcha de 6 Minutos: Análisis Global de la Cohorte y Modelo Predictivo.*

En nuestro estudio, las principales variables que influyeron en la distancia caminada que alcanzaron nuestros pacientes durante la PM6M fueron: FEV<sub>1</sub> (r: 0,52, p<0,001), disnea (r: -0,49, p<0,001), exacerbaciones respiratorias graves durante el año previo (r: -0,42, p<0,001) y la FC basal (r: -0,38, p<0,001). El análisis multivariado retuvo estas variables. El modelo predictivo con las principales variables cardiopulmonares mostró un R<sup>2</sup> corregida: 0,39; p <0,001 (ver Tabla 11). Cuando se añadía las exacerbaciones ocurridas en el año previo, la predicción del modelo se mejoraba discretamente (R<sup>2</sup> corregida: 0,43; p <0,001).

**Tabla 11.** Análisis multivariante de los factores de predicción de la distancia caminada durante la PM6M.

Variables	Coefficiente B	95% IC	P
Constante			<0,001
FEV <sub>1</sub> %	0,71	0,22; 1,20	0,005
Disnea	-25,89	-42,06; -9,72	0,002
Frecuencia Cardíaca Basal	-1,48	-2,17; -0,80	<0,001

PM6M (distancia caminada en metros) = 690,257 + 0,71 x FEV<sub>1</sub> % – 1,48 x FC basal – 25,89 x Disnea.

## 5.2. ANÁLISIS LONGITUDINAL

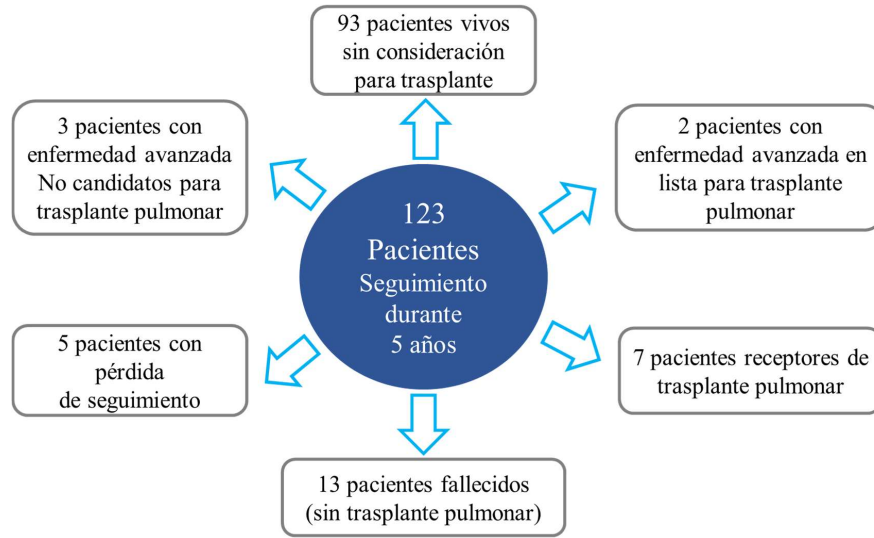
El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de  $47,9 \pm 16,5$  meses. Al final del período de seguimiento, se pudo conocer el estado vital de 118 pacientes de la cohorte. En 5 pacientes no fue posible conocer su estado por el traslado de su atención médica a otro centro hospitalario. Tras finalizar el tiempo de seguimiento, noventa y tres (78,8%) pacientes se encontraban vivos sin haber recibido trasplante de pulmón, no se encontraban bajo consideración de esta opción terapéutica ni se encontraban en lista de espera para el trasplante; 7 (6%) pacientes habían recibido trasplante pulmonar y 13 (11%) pacientes habían fallecido sin trasplante, todos ellos, de causa respiratoria. Entre los pacientes fallecidos se encontraban los dos pacientes en lista de espera para trasplante que habían sido incluidos en el estudio. Dos pacientes habían sido incluidos en lista de trasplante y se encontraban en espera y tres pacientes presentaban enfermedad respiratoria muy avanzada ( $FEV_1 < 35\%$ ) pero no eran candidatos al trasplante pulmonar (ver Figura 9).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

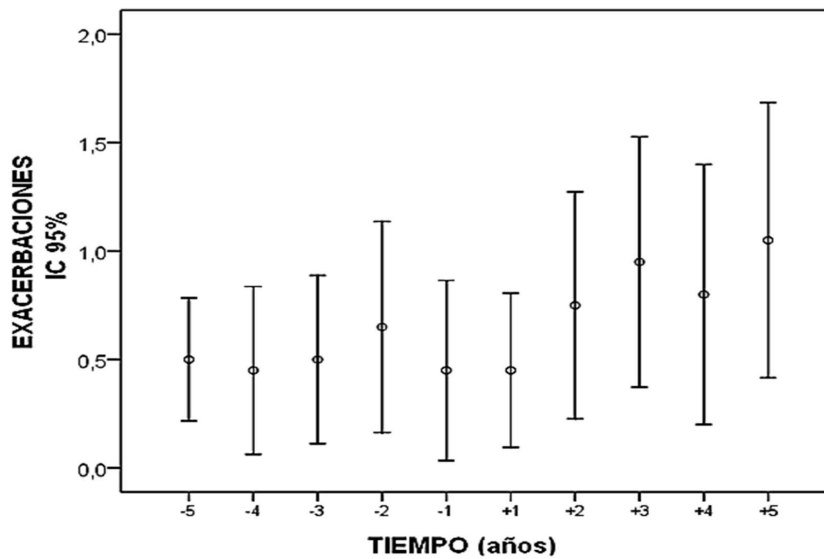


**Figura 9.** Representación gráfica de la evolución de los pacientes de la cohorte tras los 5 años de seguimiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 910192	Código de verificación: lyQ3yBn5
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 5.2.1. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para las exacerbaciones respiratorias graves.

En la Figura 10 se describen las cifras medias de las exacerbaciones respiratorias graves por paciente y año, durante un periodo de 10 años que abarca los cinco años previos y los cinco años posteriores a la inclusión de los pacientes en el estudio.



**Figura 10.** Representación gráfica de los valores medios e intervalos de confianza al 95% de las exacerbaciones pacientes-año durante los 5 años previos y posteriores a la inclusión en el estudio.

Las exacerbaciones respiratorias graves que tuvieron lugar un año antes del inicio del estudio se correlacionaron positivamente con la edad del paciente, el grado de disnea, la frecuencia cardiaca en reposo y el número de exacerbaciones respiratorias graves padecidas los 12 meses previos y posteriores. La correlación fue inversa con el estado nutricional, la función pulmonar en reposo (FVC, FEV<sub>1</sub> y la SpO<sub>2</sub> basal), la distancia caminada y la SpO<sub>2</sub> mínima durante la PM6M (ver Tablas 12 y 13). Los pacientes que presentaron durante la marcha niveles de SpO<sub>2</sub> inferiores al 90% habían tenido, durante los 24 meses previos y de forma significativa, mayor número de exacerbaciones graves ( $5,71 \pm 4,5$  vs  $2,28 \pm 2,72$ ;  $p= 0,02$ ).

Durante los 12 meses siguientes al inicio del estudio se contabilizaron 95 exacerbaciones respiratorias graves que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso en 79 pacientes de la cohorte. Las exacerbaciones en este periodo también se correlacionaron positivamente con la edad, el grado de disnea y el número de exacerbaciones graves padecidas los 12 meses previos y posteriores. La correlación inversa también se mantuvo con la función pulmonar en reposo (FVC, FEV<sub>1</sub> y la SpO<sub>2</sub> basal), la distancia caminada y la SpO<sub>2</sub> mínima durante la PM6M. Aunque todos estos parámetros mostraron correlaciones estadísticamente significativas, su fortaleza fue variable, siendo superior para las exacerbaciones graves ocurridas durante el año previo y el FEV<sub>1</sub>% al inicio del estudio (ver Tablas 12 y 13).

Desde el punto de vista de la microbiología de la vía aérea, la presencia de *pseudomonas* MR estuvo asociada de forma muy significativa ( $r: 0,45$ ;  $p < 0,001$ ) con las exacerbaciones respiratorias graves producidas los 12 meses previos y los 12 meses posteriores al inicio del estudio (ver Tabla 14). El *SAMR* y los gérmenes agrupados como “otros gérmenes” también mostraron una tendencia a asociarse de forma significativa con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

el número de exacerbaciones respiratorias graves que tuvieron lugar en el período de tiempo referido (ver Tabla 14).

Cuando evaluamos la capacidad de las variables para predecir las exacerbaciones respiratorias graves en los primeros 12 meses, la distancia caminada y la SpO<sub>2</sub> mínima alcanzada durante la PM6M demostraron tener capacidad para predecir exacerbaciones junto con las variables clínicas y de función pulmonar previamente descritas (ver Tabla 15). Sin embargo, tras el análisis multivariante, sólo tres factores fueron retenidos en el modelo: el FEV<sub>1</sub>%, la SpO<sub>2</sub> mínima durante la PM6M y la historia de exacerbaciones en el año previo, siendo este último, el más determinante (ver Tabla 15). Este hecho no se modificó al expresar el FEV<sub>1</sub>% de forma dicotómica (> ó <50%).

La presencia de comorbilidades se asoció de forma significativa con un mayor número de exacerbaciones respiratorias graves el año previo a la prueba de la marcha ( $1,46 \pm 1,7$  vs  $0,53 \pm 0,8$ ; p 0,04), pero no durante el año siguiente. Al considerar las comorbilidades de forma individualizada, tan sólo la presencia de asma se asoció, significativamente, con un mayor número de exacerbaciones los 12 meses siguientes a la prueba ( $1,08 \pm 1,4$  vs  $0,92 \pm 1,3$ ; p 0,03). Para el resto de comorbilidades estudiadas (diabetes mellitus, enfermedad por RGE, enfermedad de los senos paranasales, ABPA y hepatopatía) no se detectaron diferencias significativas respecto al recuento de exacerbaciones respiratorias graves los 12 meses previos o posteriores a la PM6M.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 12.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y las variables clínicas y de función pulmonar.

Variables	Exacerbaciones -1*		Exacerbaciones +1*	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad	0,28	<0,001	0,35	<0,001
IMC percentil	-0,23	0,005	-0,165	0,051
IMC z score	-0,23	0,01	-0,16	0,06
Índice Waterlow	-0,23	0,01	-0,15	0,07
Disnea mMRC	0,42	<0,001	0,40	<0,001
FEV <sub>1</sub> L	-0,38	<0,001	-0,31	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	-0,59	<0,001	-0,65	<0,001
FVC L	-0,21	0,01	-0,13	0,10
FVC%	-0,50	<0,001	-0,52	<0,001

\*-1: exacerbaciones en el año previo; +1: exacerbaciones en el primer año de seguimiento.



**Tabla 13.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y la PM6M, la frecuencia cardíaca en reposo y las exacerbaciones durante el año previo y posterior al inicio del estudio.

Variables	Exacerbaciones -1*		Exacerbaciones +1*	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PM6M m (distancia en m)	-0,42	<0,001	-0,20	0,04
PM6M % (distancia en %)	-0,38	<0,001	-0,15	0,10
Frecuencia Cardíaca Basal	0,16	0,04	-0,04	0,36
Frecuencia Cardíaca máxima durante la PM6M	0,02	0,41	-0,05	0,31
Frecuencia Cardíaca máxima (%) durante la PM6M	0,08	0,20	0,03	0,38
SpO <sub>2</sub> basal	-0,47	<0,001	-0,40	<0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)	-0,42	<0,001	-0,53	<0,001
Exacerbaciones 12 meses previos	-	-	0,72	<0,001

\*-1: exacerbaciones en el año previo; +1: exacerbaciones en el primer año de seguimiento.

**Tabla 14.** Relación entre las exacerbaciones respiratorias graves y la microbiología respiratoria.

Variables		Exacerbaciones 12 meses previos			Exacerbaciones 12 meses posteriores		
		n **		p	n **		p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	No	4		NA			NA
	Sí	119					
<i>Pseudomonas aeruginosa MR</i> *	No	67	1,38 ± 0,58	<0,001	58	0,45 ± 0,84	<0,001
	Sí	51	2,24 ± 1,79		38	0,99 ± 1,32	
<i>Burkholderia cepacea</i> *	No	109	1,25 ± 1,49	0,57	88	0,90 ± 1,29	0,11
	Sí	14	2,14 ± 2,77		11	0,96 ± 1,31	
SAMR* <sub>1</sub> -***	No	84	1,24 ± 1,75	0,08	67	0,76 ± 1,12	0,07
	Sí	39	1,59 ± 1,57		32	1,38 ± 1,60	
Mycobacterias	No	116	1,36 ± 1,74	0,80	95		NA
	Sí	7	1,35 ± 1,70		4		
Otros gérmenes	No	115	1,31 ± 1,70	0,22	92	0,83 ± 1,18	<0,001
	Sí	8	1,88 ± 1,64		7	2,71 ± 1,80	

\*: media ± DE; \*\*: número de paciente.

\*\*\*: SAMR = *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

NA: no aplicable por tamaño de muestra insuficiente.

**Tabla 15.** Análisis univariante y multivariante de los principales factores clínicos, de función pulmonar y microbiológicos sobre la capacidad de pronosticar exacerbaciones respiratorias graves en los primeros 12 meses tras el inicio del estudio.

Variable	Coefficiente B	IC 95%	p
Edad	0,058	0,028 ; 0,088	<0,001
PM6M (metros)	-0,043	-0,066 ; -0,020	<0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)	-0,273	-0,348 ; -0,197	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	-0,035	-0,042 ; -0,027	<0,001
Disnea mMRC	0,723	0,439 ; 1,008	<0,001
SpO <sub>2</sub> % basal	-0,486	-0,661 ; -0,310	<0,001
Exacerbaciones 12 meses previos	0,785	0,653 ; 0,916	<0,001
Infección crónica <i>Pseudomonas</i> -MR	1,363	0,880 ; 1,845	<0,001

Análisis Multivariante*			
	Coefficiente B	IC 95%	p
FEV <sub>1</sub> %	-0,012	-0,020 ; -0,004	0,006
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)	-0,088	-0,157 ; -0,020	0,012
Exacerbaciones 12 meses previos	0,552	0,406 ; 0,699	<0,001

\* Se incluyeron todas las variables del análisis univariante y se muestran las que fueron retenidas por el modelo (6 pasos)

### 5.2.2. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para la evolución del paciente.

Al final del período de seguimiento ( $47,9 \pm 16,5$  meses), pudo constatarse una evolución favorable (pacientes vivos sin consideración o realización de trasplante pulmonar) en 93 (78,8%) pacientes y una evolución desfavorable (muerte, consideración del trasplante pulmonar o su realización) en 25 (21,2%) pacientes (ver Figura 9). En las tablas 15 y 16 se describen las características de los pacientes según el tipo de evolución en el tiempo.

La evolución desfavorable se asoció, de forma significativa, con una menor distancia cubierta en la PM6M, un IMC más bajo, una frecuencia cardiaca en reposo más elevada, un mayor grado de disnea, un menor valor de la SpO<sub>2</sub> en reposo, una peor función pulmonar medida por el FEV<sub>1</sub> y la FVC, la presencia de *Pseudomonas MR* y de “otros gérmenes”, una mayor presencia de comorbilidades y un número superior de exacerbaciones respiratorias graves el año previo y/o los dos años posteriores al inicio del estudio (ver Tablas 16 y 17). El análisis univariante de la capacidad de predicción del tipo de evolución de los principales parámetros clínicos y de la función respiratoria se muestra en la Tabla 18. El número de eventos desfavorables no permitió realizar un análisis multivariante con más de dos factores simultáneamente. Los análisis bivariantes comparativos de las variables, incluyendo la PM6M con el FEV<sub>1</sub>%, sugieren una mayor fortaleza de este último y el hecho de que en el papel predictivo de la PM6M, la afectación oximétrica parece constituir una dimensión independiente de la distancia caminada (Tabla 19).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 16.** Caracterización de la cohorte según el tipo de evolución.

Variables	Buena Evolución (n= 93)	Mala Evolución (n=25)	p
Edad*	16,7 ± 8	20,7 ± 8,5	0,02
Sexo (mujeres)	37 (39,8 %)	15 (60%)	0,071
IMC z score*	-0,04 ± 0,94	-0,82 ± 0,53	<0,001
IMC percentil*	46,8 ± 27,6	23,6 ± 15,4	<0,001
PM6M (distancia caminada metros)*	602 ± 51	475 ± 117	<0,001
PM6M (porcentaje distancia caminada)*	92 ± 8	73 ± 17	<0,001
PM6M (desaturación ≥4%) n (%)	17 (18,3%)	16 (64%)	<0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)*	95,3 ± 1,9	91,1 ± 3,7	<0,001
PM6M (% frecuencia cardiaca máxima)*	75,3 ± 7,9	74,9 ± 7,4	0,88
Disnea mMRC*/**	0 (0-1,4)	2 (0-4)	<0,001
Frecuencia cardiaca basal*	96 ± 16	111 ± 20	0,01
SpO <sub>2</sub> basal*	97,7 ± 1	95,4 ± 1,6	<0,001
FEV <sub>1</sub> L*	2,53 ± 0,91	1,45 ± 0,72	<0,001
FEV <sub>1</sub> %*	94 ± 21	45 ± 16	<0,001
FVC L*	3,15 ± 1,11	2,30 ± 1,14	0,001
FVC %*	99,9 ± 17,3	61,5 ± 19	<0,001

\*: media ± DE; \*\*: mediana y P<sub>5-95</sub>.

**Tabla 17.** Caracterización de la cohorte según el tipo de evolución.

Variables	Buena Evolución (n= 93)	Mala Evolución (n=25)	P
SAMR n (%)***	29 (31.2%)	8 (32%)	0,94
Pseudomonas MR, n (%)	30 (33,7%)	20 (83,3%)	<0,001
B. cepacea n (%)	9 (9,7%)	5 (20%)	0,15
Otros gérmenes n (%)	4 (4,3%)	4 (16%)	0,04
Índice de Charlson**	0 (0-3)	1 (0-5,4)	0,04
Diabetes n (%)	24 (25,8%)	11 (44%)	0,07
Cirrosis hepática n (%)	19 (20,4%)	5 (20%)	0,96
Insuficiencia pancreática n (%)	85 (91,4%)	25 (100%)	0,20
No Comorbilidad n (%)	15 (100%)	0 (0%)	0,03
F508del Homocigota n (%)	27 (33,8%)	6 (50%)	0,27
F508del Heterocigota n (%)	36 (45%)	5 (41,7%)	0,83
Mutaciones distintas a F508del n (%)	17 (21,3%)	1 (8,3%)	0,29
Exacerbaciones -1*	0,80 ± 1	3,48 ± 1,9	<0,001
Exacerbaciones +1*	0,63 ± 0,9	3 ± 1,7	<0,001
Exacerbaciones 24 meses post PM6M*	1,47 ± 1,77	4,13 ± 2,9	0,01

\*: media ± SD; \*\*: mediana y P<sub>5-95</sub>.

\*\*\* SAMR: *Staphylococcus Aureus Meticilin Resistente*.

**Tabla 18.** Análisis univariante para determinar los factores de predicción de la evolución desfavorable de la cohorte a 5 años.

Variable	Riesgo Relativo	IC 95%	p
IMC percentil	0,952	0,928 - 0,976	<0,001
PM6M (metros)	0,991	0,987 - 0,994	<0,001
PM6M (desaturación $\geq$ 4%)	6,666	2,739 - 16,226	<0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)	0,774	0,703 - 0,851	<0,001
Disnea (mMRC)	1,707	1,306 - 2,231	<0,001
Frecuencia cardiaca basal	1,045	1, 017 - 1,073	0,001
SpO <sub>2</sub> basal	0,602	0,493 - 0,736	<0,001
FEV <sub>1</sub> %	0,949	0,931 - 0,968	<0,001
FVC%	0,954	0,938 - 0,971	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> MR	5,801	1,976 - 17,020	0,001
Exacerbaciones -1	1,442	1,238 - 1,680	<0,001
Exacerbaciones +1	2,078	1,491 - 2,895	<0,001

**Tabla 19.** Análisis bivariantes del FEV<sub>1</sub>% con la PM6M (expresada como la distancia caminada en metros ó desaturación oximétrica), en la predicción de la evolución desfavorable de la cohorte en 5 años de seguimiento.

Variable	Coefficiente B	RR*	IC 95%	p-value
PM6M (metros)		0,990	0,978 - 1,003	0,124
FEV <sub>1</sub> %		0,900	0,852 - 0,951	<0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)		0,934	0,819 - 1,064	0,303
FEV <sub>1</sub> %		0,955	0,933 - 0,977	<0,001
PM6M (metros)	-0,006	0,994	0,990 - 0,997	0,001
PM6M (SpO <sub>2</sub> mínima)	-0,190	0,827	0,723 - 0,926	0,001

\*: riesgo relativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

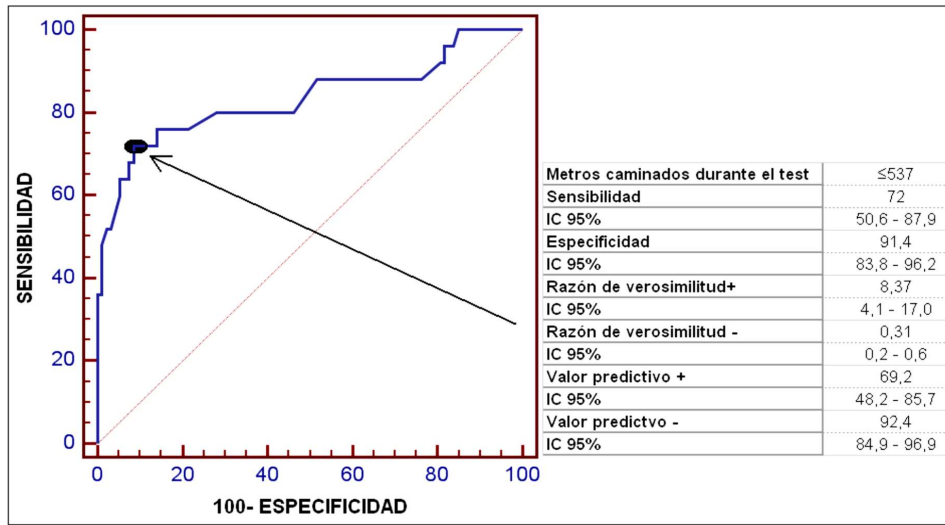
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



En el análisis de la curva ROC, el área bajo la curva como expresión de la capacidad predictiva de la distancia caminada en la PM6M para una evolución desfavorable fue de 0,83. El punto de corte que mejor predijo la evolución desfavorable fue  $\leq 537$  metros, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 91% (ver Tabla 20 y Figura 11). El análisis estratificado para diferentes puntos de corte con los rangos extremos de sensibilidad y especificidad se muestran en la tabla 21.

**Tabla 20.** Características de la curva ROC para la distancia caminada durante la PM6M en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

Variable	Metros recorridos durante el test de la marcha Tipo de evolución
<b>Variable de clasificación</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	118
<b>Grupo positivo (buena evolución)</b>	93 (78,82%)
<b>Grupo negativo (mala evolución)</b>	25 (21,18%)
<b>Área bajo la curva ROC</b>	0,834
<b>Error estándar</b>	0,0574
<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	0,754 - 0,896
<b>Nivel de significación p (Área=0.5)</b>	<0,001
<b>Youden index J</b>	0,634
<b>Punto de corte de metros recorridos</b>	$\leq 537$



**Figura 11.** Curva ROC para la distancia caminada durante la PM6M en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**Tabla 21.** Resultados de sensibilidad y especificidad, para múltiples puntos de corte de la distancia caminada durante la PM6M. El umbral  $\leq 440$  metros tuvo una especificidad del 100% para detectar mala evolución.

METROS	Sensibilidad	IC 95%	Especificidad	IC 95%
$\leq 329$	16,00	4,5 - 36,1	100,00	96,1 - 100,0
$\leq 386$	32,00	14,9 - 53,5	100,00	96,1 - 100,0
$\leq 440$	36,00	18,0 - 57,5	100,00	96,1 - 100,0
$\leq 450$	36,00	18,0 - 57,5	98,92	94,2 - 100,0
$\leq 486$	48,00	27,8 - 68,7	98,92	94,2 - 100,0
$\leq 501$	52,00	31,3 - 72,2	97,85	92,4 - 99,7
$\leq 525$	64,00	42,5 - 82,0	92,47	85,1 - 96,9
$\leq 531$	68,00	46,5 - 85,1	92,47	85,1 - 96,9
<b><math>\leq 537</math></b>	<b>72,00</b>	<b>50,6 - 87,9</b>	<b>91,40</b>	<b>83,8 - 96,2</b>
$\leq 540$	72,00	50,6 - 87,9	90,32	82,4 - 95,5
$\leq 558$	76,00	54,9 - 90,6	81,72	72,4 - 89,0
$\leq 567$	76,00	54,9 - 90,6	78,49	68,8 - 86,3
$\leq 575$	80,00	59,3 - 93,2	69,89	59,5 - 79,0
$\leq 585$	80,00	59,3 - 93,2	60,22	49,5 - 70,2
$\leq 597$	80,00	59,3 - 93,2	53,76	43,1 - 64,2
$\leq 600$	88,00	68,8 - 97,5	48,39	37,9 - 59,0
$\leq 606$	88,00	68,8 - 97,5	40,86	30,8 - 51,5
$\leq 624$	88,00	68,8 - 97,5	33,33	23,9 - 43,9
$\leq 634$	88,00	68,8 - 97,5	23,66	15,5 - 33,6
$\leq 636$	92,00	74,0 - 99,0	19,35	11,9 - 28,9
$\leq 650$	96,00	79,6 - 99,9	16,13	9,3 - 25,2
$\leq 651$	100,00	86,3 - 100,0	15,05	8,5 - 24,0
$\leq 657$	100,00	86,3 - 100,0	13,98	7,7 - 22,7
$\leq 670$	100,00	86,3 - 100,0	7,53	3,1 - 14,9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

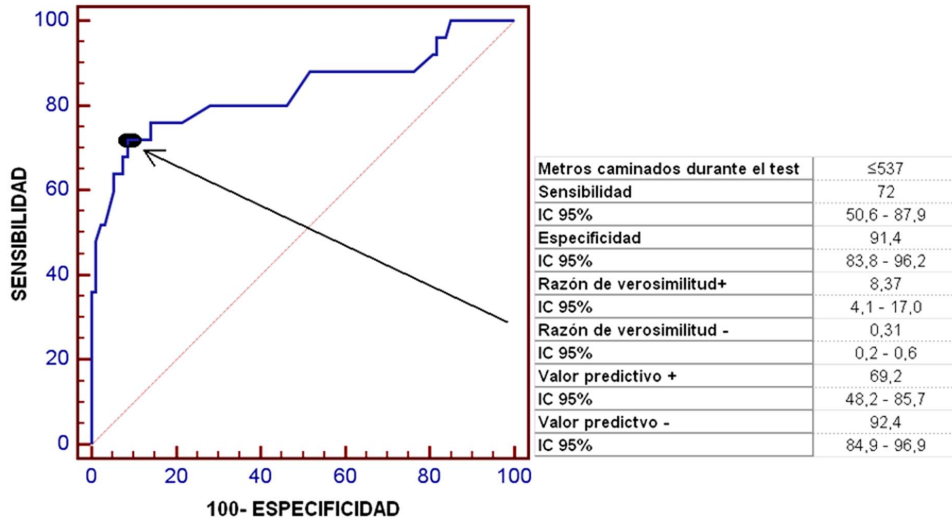
Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Para el FEV<sub>1</sub>% el área bajo la curva ROC en relación con el tipo de evolución de los pacientes fue de 0,96 y el punto de corte que mejor predijo la evolución desfavorable fue  $\leq 71\%$  (ver Tabla 22 y Figura 12).

**Tabla 22.** Características de la curva ROC para el FEV<sub>1</sub>% en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

Variable	Metros recorridos durante el test de la marcha Tipo de evolución
<b>Variable de clasificación</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	118
<b>Grupo positivo (buena evolución)</b>	93 (78,82%)
<b>Grupo negativo (mala evolución)</b>	25 (21,18%)
<b>Área bajo la curva ROC</b>	0,961
<b>Error estándar</b>	0,0165
<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	0,908 - 0,988
<b>Nivel de significación p (Área=0.5)</b>	<0,0001
<b>Youden index J</b>	0,788
<b>Punto de corte del FEV<sub>1</sub>%</b>	$\leq 71$



**Figura 12.** Curva ROC para el FEV<sub>1</sub>% en relación con el tipo de evolución de la cohorte tras 5 años de seguimiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

El umbral de  $\leq 537$  metros mantuvo su capacidad predictiva en el análisis bivariable con el umbral  $\leq 71\%$  de FEV<sub>1</sub> (Tabla 23). Por debajo de este umbral espirométrico, hubo 40 pacientes distribuidos, equitativamente (50%), según el punto de corte de  $\leq 537$  metros durante la PM6M. Los pacientes que caminaron  $< 537$  metros tuvieron una evolución desfavorable en el 90% de los casos; tres veces superior a los pacientes que caminaron  $> 537$  metros (30% de los casos,  $p < 0,001$ ). La especificidad de la espirometría para predecir una evolución desfavorable se incrementó un 4,7% ( $p < 0,001$ ) con la información aportada por la distancia caminada en la PM6M.

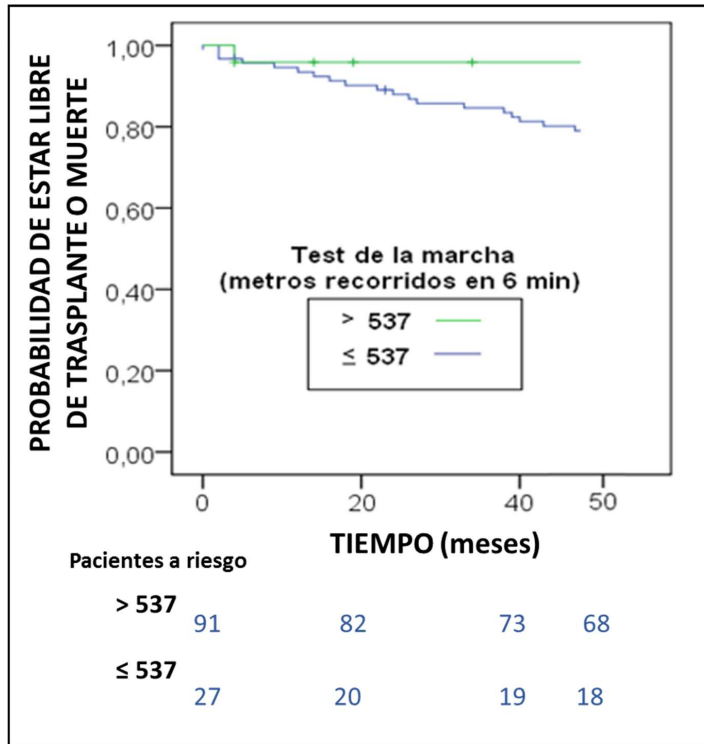
**Tabla 23.** Análisis bivariable de la distancia caminada durante la PM6M y del FEV<sub>1</sub>%, usando los puntos de corte  $\leq 537$  metros y  $\leq 71\%$ , respectivamente, en la predicción de la evolución desfavorable de la cohorte a 5 años.

Variable	Coficiente B	RR*	IC 95%	p-value
PM6M $\leq 537$ metros	1,013	2,753	1,106 – 6,851	0,030
FEV <sub>1</sub> $\leq 71\%$	3,021	20,515	2,583 – 162,947	0,004

\*: riesgo relativo

Las Figuras 13 y 14 muestran las curvas de Kaplan Meier de nuestra cohorte para la PM6M y el FEV<sub>1</sub>% según los puntos de corte previamente descritos de 537 metros y 71% respectivamente. Los pacientes que caminaron por debajo de estos umbrales tuvieron una supervivencia más corta o entrada más precoz en lista de espera de

trasplante, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) de 9 y 12 meses respectivamente. En la Figura 15 se expone la curva de Kaplan Meier para el punto de corte de 440 metros, en el que se observan importantes diferencias evolutivas de la cohorte a corto plazo.



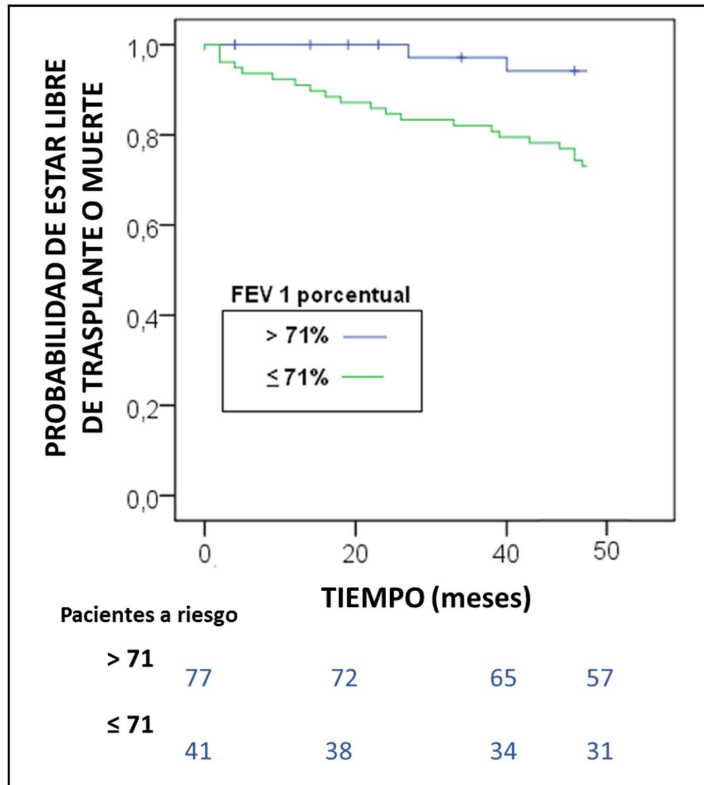
**Figura 13.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a 5 años, para el umbral de riesgo de 537 metros de distancia caminada durante la PM6M. La supervivencia media o los periodos de tiempo sin entrar en lista de trasplante, de los pacientes que caminaron  $\leq 537$  metros fueron menores: 53 meses (IC95%: 57-62) vs 62 meses (IC95%: 59-65),  $p < 0,001$ .

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

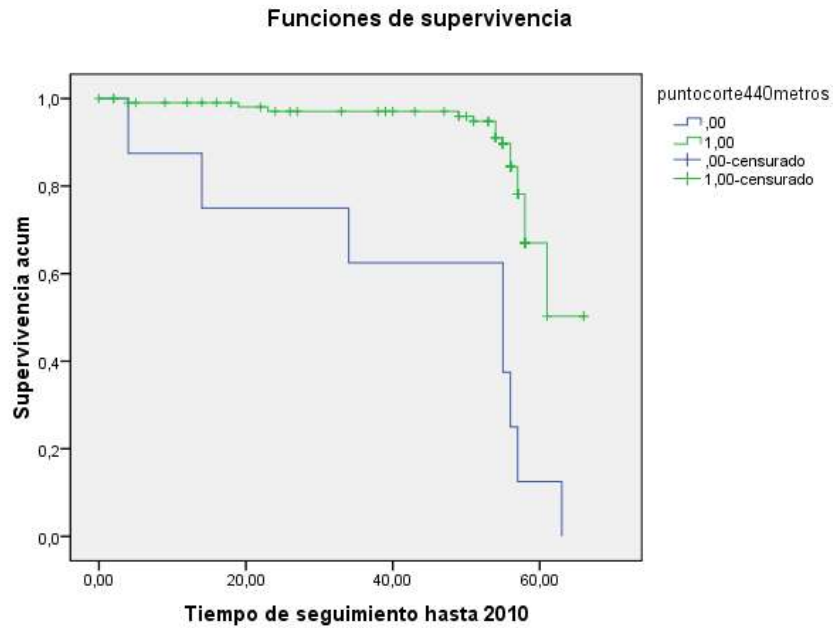
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



**Figura 14.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a 5 años, para el umbral de riesgo de 71% del FEV<sub>1</sub>. La supervivencia media o los periodos de tiempo sin entrar en lista de trasplante, de los pacientes que con FEV<sub>1</sub> ≤ 71% fueron menores: 53 meses (IC95%: 48-58) vs 65 meses (IC95%: 65-66), p < 0,001.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 910192	Código de verificación: lyQ3yBn5
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



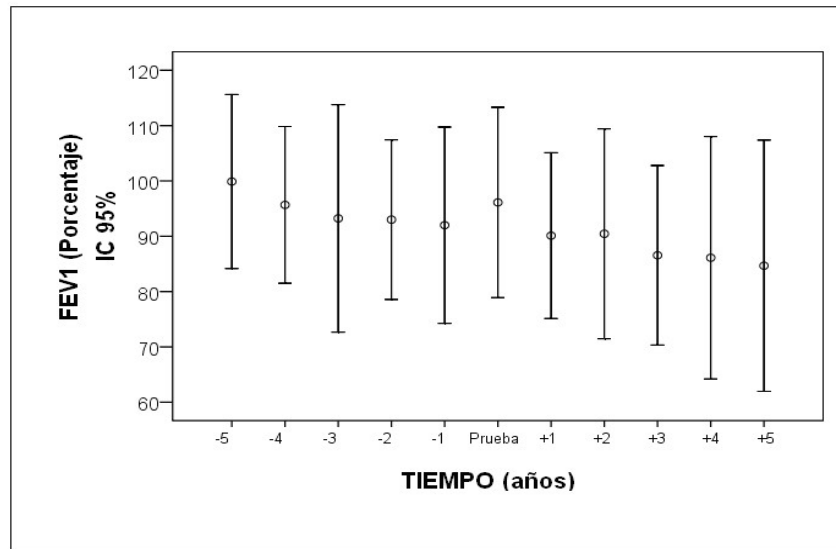


**Figura 15.** Curvas de supervivencia Kaplan Meier de la cohorte, a los 5 años, para el umbral de riesgo de 440 metros de distancia caminada durante la PM6M. La supervivencia media o los periodos de tiempo sin entrar en lista de trasplante, de los pacientes que caminaron  $\leq 440$  metros, fueron marcadamente inferiores: 42 meses (IC95%: 26-57) vs 61 meses (IC95%: 58-63),  $p < 0,001$ .

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 910192		Código de verificación: lyQ3yBn5
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ		Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO		18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ		19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		19/05/2017 21:10:44

### 5.2.3. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para el declinar longitudinal del FEV<sub>1</sub>%.

El declinar medio anual del FEV<sub>1</sub>% de la cohorte durante los cinco años de seguimiento fue de -1,87% (IC 95%, -7,56; 4,31) y se muestra en la Figura 16.



**Figura 16.** Declinar medio del FEV<sub>1</sub>% e IC95%, durante los cinco años previos y posteriores a la inclusión de los pacientes en el estudio.

La distancia caminada durante la PM6M mostró una correlación inversa, estadísticamente significativa, pero débil ( $r: -0,20, p= 0,03$ ), con la pendiente del declinar del FEV<sub>1</sub>% durante los cinco años de seguimiento. La Frecuencia cardiaca basal y el grado de disnea no se asociaron con el declinar del FEV<sub>1</sub>% ( $p: 0,40$  para ambos). La PM6M no fue un factor de riesgo para el declinar del FEV<sub>1</sub> y de los potenciales factores, solo el IMC demostró ser un factor de riesgo en nuestra cohorte, como se muestra en la Tabla 24.

**Tabla 24.** Análisis multivariante sobre el declinar anual del FEV<sub>1</sub> en la cohorte. Incluye la distancia caminada durante la PM6M junto con los principales factores que han demostrado poder afectar el declinar anual del FEV<sub>1</sub>% en los pacientes con Fibrosis Quística.

Variable	Riesgo Relativo	IC 95%	p
IMC percentil	0,990	0,982 - 0,999	0,038
PM6M (metros)	1,002	0,998 - 1,006	0,441
FEV <sub>1</sub> %	1.006	0,995 - 1,017	0.316
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR	1.143	0,665 - 1,964	0.628

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 6. Discusión

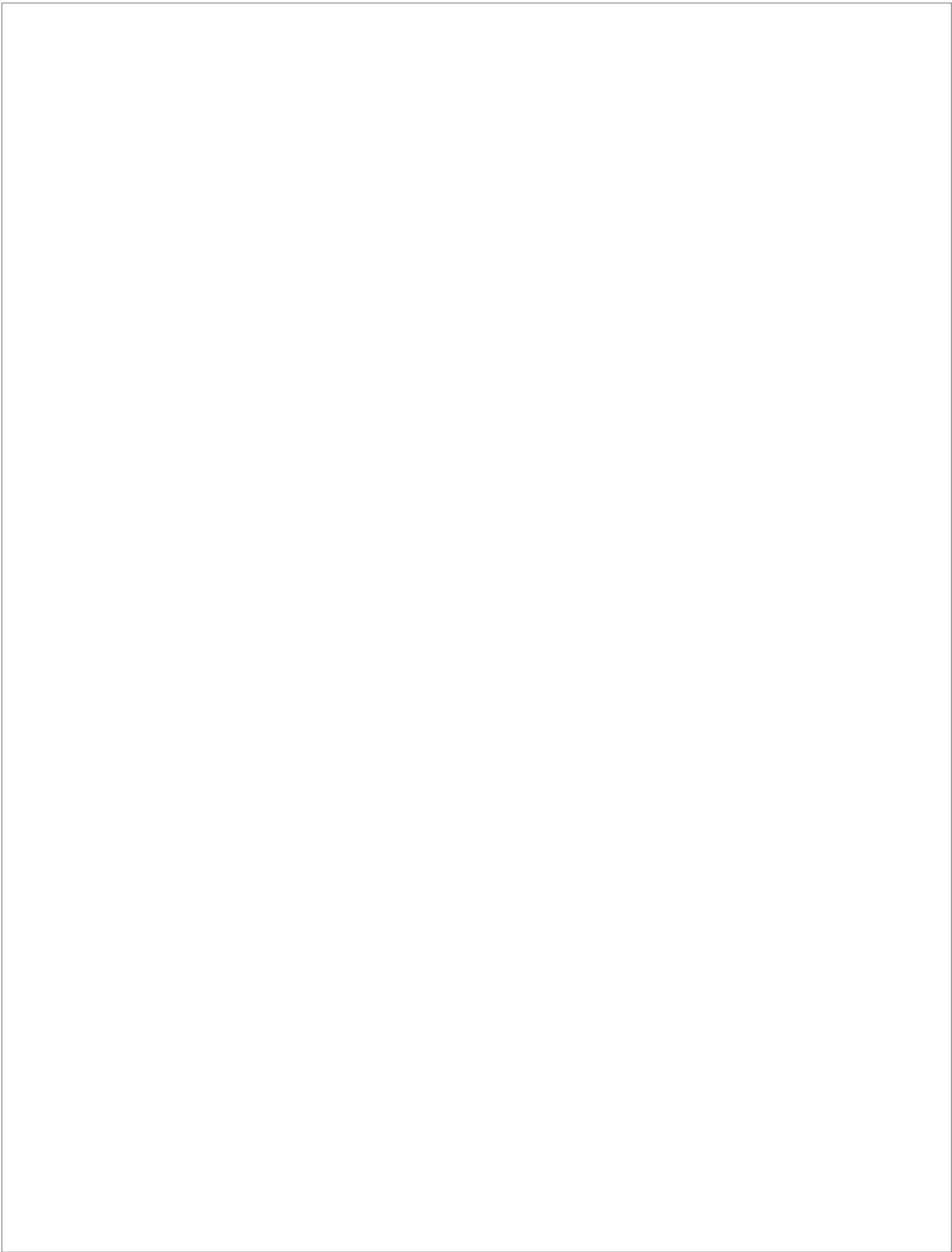
---

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

La estratificaremos en tres grandes apartados:

- 1) Aspectos metodológicos del estudio.
- 2) Características generales de la Prueba de la Marcha de 6 minutos (PM6M) en nuestra cohorte.
- 3) Relación de la PM6M con la progresión de la enfermedad: exacerbación, pronóstico y declinar del FEV<sub>1</sub>%.

## 6.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO

### 6.1.1. Sujetos del estudio.

Consideramos que los pacientes con Fibrosis Quística participantes en nuestra cohorte constituyen una muestra representativa de la población global de enfermos en Estados Unidos, con pequeños aspectos diferenciales. La comparación con los datos proporcionados por la Cystic Fibrosis Foundation (CFF), obtenidos del Registro Nacional americano sobre 23.082 pacientes afectados de FQ durante el año 2005 (año del inicio del estudio) (2), muestra similitudes en la distribución por géneros, grupos de edad ( $\geq 18$  años), el estado nutricional medido por el IMC y el porcentaje de pacientes insuficientes pancreáticos o sin comorbilidad conocida. La edad media de nuestros pacientes es mayor en 3 años a la referida para los pacientes americanos (probablemente por el sesgo de edad impuesto en nuestros criterios de inclusión) y el FEV<sub>1</sub>% supera, en 10 puntos, el referido por la CFF (FEV<sub>1</sub>% 73,6%); según lo cual, la población pediátrica y adulta joven de nuestra cohorte presenta un grado de enfermedad pulmonar, mayoritariamente, leve-moderado, que supera la media nacional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

En nuestros pacientes, a diferencia de los datos nacionales, predomina la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* frente a *Staphylococcus aureus* y, por lo general, los porcentajes de la microbiología respiratoria recogidos superan a los referidos por la CFF. Estas discrepancias se deben a la diferente metodología empleada para el registro microbiológico. La CFF realiza un registro anual y considera válida cualquier presencia bacteriana en los cultivos respiratorios. Para nuestro estudio, el registro microbiológico ha contemplado, siempre que fuera posible, los resultados presentes durante los dos años previos al inicio del estudio y los cinco años de seguimiento. El porcentaje de micobacterias, detectado en nuestra cohorte es inferior al descrito por la CFF, probablemente, porque en nuestro estudio sólo se contabilizaron las micobacterias causantes de enfermedad. La mutación más prevalente fue F508del, pero, a diferencia del registro nacional americano, predominaron las formas heterocigotas. Una explicación para ello puede encontrarse en los orígenes celtas de la población del estado de Massachusetts, donde la mutación F508del también es la predominante, aunque en menor cuantía (121).

Las comorbilidades asociadas a nuestra cohorte se aproximan a las referidas por la CFF; si bien, en nuestros pacientes, el porcentaje para la enfermedad de los senos paranasales se duplica y la diabetes asociada a la FQ es más prevalente. Estos resultados pueden estar relacionados con la metodología que hemos empleado para su registro y la existencia de un efecto sumatorio en el tiempo, de igual forma que ocurre en el registro microbiológico. En la afectación de la vía aérea superior es posible que, también, hayan podido influir la sensibilidad del equipo médico para su diagnóstico y factores genéticos o ambientales propios de la costa este de USA. El porcentaje de diabetes asociada a la FQ

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

puede estar favorecido por la inclusión de pacientes de mayor edad y, por lo tanto, con más posibilidad para desarrollar esta enfermedad.

### 6.1.2. Tipo de estudio desarrollado.

Nuestro estudio es el primero en valorar, de forma longitudinal y a largo plazo, la capacidad de la PM6M para predecir el fallecimiento o la necesidad de trasplante pulmonar de una población afectada de FQ que incluye a pacientes con edad pediátrica y afectación respiratoria leve-moderada.

La mayor parte de los estudios que han evaluado la PM6M en la FQ han sido realizados con pequeñas muestras de pacientes, habitualmente, inferiores a cincuenta y, en tan sólo cuatro trabajos, se han superado los 100 pacientes (83, 85, 122, 123). Los principales objetivos de los estudios publicados hasta la fecha han sido: analizar la capacidad de ejercicio en los pacientes afectados de FQ, conocer los factores que influyen en la misma y valorar su utilidad en la caracterización y el pronóstico de la enfermedad.

En líneas generales, los trabajos que han analizado la utilidad de la PM6M en el pronóstico de la enfermedad (necesidad de trasplante pulmonar, éxitus), han sido desarrollados en población adulta y con enfermedad pulmonar muy avanzada. Los objetivos se han concentrado en precisar, con mayor exactitud, el momento ideal para el trasplante pulmonar o en determinar los factores asociados con la mortalidad en los pacientes que se encuentran en lista de espera para el trasplante. Hasta la fecha, sólo tres trabajos (85, 86, 124) han valorado, de forma prospectiva, la capacidad pronóstica de la PM6M en pacientes afectados de FQ con afectación respiratoria, predominantemente, leve-moderada. Dos de los estudios (85, 124) han sido realizados en población,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



exclusivamente, adulta, con un seguimiento a largo plazo, entre 5 y 7 años, y, muestran resultados contradictorios respecto a la utilidad de la PM6M para predecir una evolución desfavorable. Estas divergencias podrían deberse a la gran diferencia en el tamaño muestral de las cohortes evaluadas (286 vs 40 pacientes). El tercer estudio (86), valora en población pediátrica, la capacidad de la PM6M para predecir, exclusivamente, exacerbaciones respiratorias graves.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 6.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS EN NUESTRA COHORTE.

La comparación de la distancia caminada por nuestra cohorte en la PM6M (577 metros) con la alcanzada por otros pacientes comunicados en la literatura, resulta compleja, debido a la gran heterogeneidad en las características de la población estudiada (principalmente, en edad y en función pulmonar) y en la metodología utilizada.

El rango de edad de los pacientes evaluados en los estudios publicados hasta la fecha, oscila entre los 6 y los 49 años y, el FEV<sub>1</sub>% medio, entre el 18 y el 94%; si bien, la mayor parte de los estudios engloban a población adulta con FEV<sub>1</sub>% superiores al 50%. Aunque el FEV<sub>1</sub>%, en sus valores extremos, podría justificar las diferencias de la distancia caminada durante la PM6M, (317 metros en los pacientes en lista de trasplante de Venuta y cols. (125) frente a los 737 metros en los pacientes de Gulmans y cols. (106), con FEV<sub>1</sub>%: 94%), existe una gran variabilidad en la distancia caminada, no explicada por la función pulmonar. Por ejemplo, el grupo de 29 pacientes de Guillen y cols. (126), (edad: 15 años; FEV<sub>1</sub>%: 83%) recorrieron una distancia inferior (471 vs 582 m) que la cohorte de 16 pacientes de Cunha y cols. (107), a pesar de que este último grupo tenía una menor edad y la función pulmonar más afectada (edad: 11 años; FEV<sub>1</sub>%: 63%).

Las diferencias metodológicas observadas se concentran, principalmente, en la longitud del pasillo empleado (responsable del número de giros necesarios y del consumo de tiempo en ellos) y en la incentivación proporcionada durante la prueba; teniendo este último factor, mayor repercusión sobre la distancia caminada.

Son muchos los trabajos (85, 105, 106, 108, 109, 123, 127, 128) que no se adhieren a las recomendaciones internacionales y utilizan pasillos de diferentes longitudes,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

oscilando, desde los 8 metros de Gulmans y cols. (106), hasta los 54 metros de Gruber y cols. (123).

En este sentido, la experiencia de estos dos grupos es muy demostrativa:

- Gruber y cols. (123), en 286 pacientes con una edad media de 11 años y una función pulmonar superponible a nuestros pacientes (FEV<sub>1</sub>% 82%), alcanzó una distancia caminada superior a la descrita en nuestra cohorte (675 metros). En este estudio, además del efecto favorecedor de la mayor longitud del pasillo (54 m), existió una importante incentivación, al haber realizado la PM6M, de forma simultánea, en grupos de 5 pacientes.

- Gulmans y cols. (106), en un sub-grupo de su cohorte con mayor afectación de la función pulmonar (15 pacientes; edad: 14 años; FEV<sub>1</sub>%: 58%) observó que la distancia media recorrida fue elevada, alcanzando los 697 metros. Previsiblemente, los valores de la distancia caminada deberían haber sido más reducidos, en consonancia, con la afectación de la función pulmonar y el uso de un pasillo de muy corta longitud (8 metros), el cual, favorece un mayor consumo de tiempo en los giros necesarios para el cambio de sentido. Sin embargo, la frecuente incentivación que recibieron los pacientes durante la prueba (cada 16 metros) junto con un posible efecto de aprendizaje (se habían realizado dos simulacros previos a la prueba definitiva) tuvieron un peso muy importante en la elevada distancia recorrida. También es posible especular, que el pasillo, excesivamente corto (8 m), haya podido favorecer la realización de un trayecto elíptico durante la PM6M que evitara los giros y el consumo de tiempo.

Los tres trabajos de la literatura que comunican mayores distancias caminadas por sus pacientes en la PM6M, (675 - 737 m), (106, 108, 123), comparten dos características:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por:	Fecha:
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

FEV<sub>1</sub>% superior al 50%, aunque con una gran variabilidad (entre el 58 y el 94%) y uso de una metodología no convencional respecto a la longitud del pasillo (8 m, 50 m y 54 m), a la motivación transmitida y a la existencia de un posible efecto de aprendizaje. Los tres artículos que comunican menores distancias por sus pacientes (317 - 394 m) (83, 125, 129) también comparten dos hechos: FEV<sub>1</sub>% inferior al 30% y encontrarse en lista de espera para recibir un trasplante pulmonar.

Para los artículos que describen distancias alcanzadas entre los 400 y los 650 metros, el intervalo de función pulmonar referido es muy amplio (FEV<sub>1</sub> % entre el 26% y el 83%), y la metodología empleada no es homogénea. De esta forma, los artículos publicados que han descrito distancias similares a la obtenida en nuestra cohorte (entre 547 m y 595 m) (107, 124, 130-133) refieren, por lo general, cifras medias de FEV<sub>1</sub>% inferiores a la nuestra (entre 55 - 77%) y los trabajos que analizaron la PM6M en pacientes con una función pulmonar similar a la nuestra (FEV<sub>1</sub>% medio >70%) muestran, también, una gran variabilidad de distancias cubiertas (471 - 737 metros) (106, 123, 126, 130, 133). Esta heterogeneidad (a pesar de ajustar por edad y metodología) descansa en la imposibilidad de la función pulmonar, expresada por el FEV<sub>1</sub>%, en capturar el componente extra-pulmonar que influye en la PM6M. Por ello, los estudios en pacientes con FQ, al igual que en nuestro trabajo, no muestran una correlación, estadísticamente fuerte, entre estos dos parámetros: distancia caminada en la PM6M y FEV<sub>1</sub>%. (85, 86, 123, 131, 134, 135). Estos autores, también, coinciden en detectar la influencia positiva que tiene la función pulmonar sobre la distancia caminada, si bien, con una marcada heterogeneidad y solapamiento de resultados, Este hecho, también, ha sido observado en otras enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC y, apoyan, el papel de la PM6M para una adecuada evaluación multidimensional de la FQ (102).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Al corregir la distancia caminada de nuestra cohorte, según la estimada por las ecuaciones de predicción en población sana, como la de Fidalgo (118) y Chetta (119) (población pediátrica y adulta joven, respectivamente), se obtuvo el porcentaje de la distancia estimada que fue alcanzado por nuestros pacientes (88% de los esperado), poniendo de manifiesto, la buena capacidad de ejercicio de nuestra cohorte. La mayor parte de los artículos publicados sobre la PM6M en pacientes con FQ proporcionan los resultados de la distancia caminada en metros y, sólo algunos, la han corregido en porcentaje, habiendo utilizado para ello, hasta 6 tipos diferentes de ecuaciones de predicción (136-141).

En la actualidad, ninguna ecuación de referencia ha sido aceptada universalmente, y son muchos los autores que recomiendan disponer de ecuaciones propias en cada población a estudio y/o expresar la distancia caminada en valores absolutos (metros). Las ecuaciones de referencia que seleccionamos para utilizar en nuestra cohorte (Chetta y Fidalgo) (118, 119), si bien, no fueron obtenidas en el área geográfica de nuestros pacientes (Italia y España), eran las que mejor se ajustaban a las características de nuestro estudio (edad, género y metodología).

### 6.2.1. Factores asociados con la distancia caminada en la Prueba de la Marcha de 6 minutos.

La edad y la talla son los dos factores que más influyen en la distancia caminada por la población sana durante la PM6M y, prácticamente, la totalidad de las ecuaciones de predicción incluyen estas dos variables (142). En líneas generales, la distancia recorrida durante la PM6M aumenta, de forma conjunta a la edad del niño, siendo más

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

acentuada entre los 4 y 7 años. Posteriormente, continúa ascendiendo hasta un nivel que, algunos autores, proponen entre los 12 años (sexo femenino) y 13 años (varones), a partir del cual, la intensidad del ascenso decae, especialmente, en las mujeres adolescentes (120). Esta trayectoria durante la infancia hasta la edad adulta tiene relación con el desarrollo puberal, por lo que, algunos autores han elaborado diferentes ecuaciones de predicción para la población pre y post-puberal (120).

En el análisis de nuestra cohorte en su globalidad (7-45 años), la edad, el género, el peso o el IMC no influyeron en la distancia. La talla sí influyó positivamente, aunque de forma muy débil. Los pacientes con edad  $\leq 14$  años caminaron distancias similares respecto a los  $\geq 14$ , de igual forma que hicieron los menores de 18 respecto a los  $\geq 18$  años. Otros estudios que han incluido, de forma exclusiva, a pacientes en edad pediátrica y adolescentes (rango 8-17 años), tampoco han observado que la edad o la talla influyan, significativamente, en la distancia alcanzada por sus pacientes (106, 107). Otros autores, en trabajos con mayor volumen de pacientes y un rango de edad más amplio (6-23 años), sí han encontrado una relación positiva, entre la distancia caminada y la edad y la talla; y, negativa, con el peso (133).

Un sub-análisis de nuestra cohorte por rangos de edad (7-10 años, 11-14 años, 15-18 años y  $> 18$  años) y, corregida para un nivel de función pulmonar similar ( $FEV_1\%$ ), demostró que los pacientes mayores de 10 años eran capaces de recorrer distancias similares a las obtenidas por los grupos de edad superior. Los pacientes entre 7 y 10 años caminaron menores distancias y fue en este grupo donde, únicamente, observamos una influencia de la edad, aunque en menor medida que la talla y, globalmente, ambos factores tuvieron un pobre peso específico en la distancia caminada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Un comportamiento similar fue observado en la cohorte de Gruber y cols. (123): los pacientes mayores de 10 años recorrieron una mayor distancia y no hubo diferencias entre el grupo de 11-14 años respecto al grupo de mayor edad (15-18 años). En el grupo control sano de este estudio, la distancia caminada aumentó en paralelo con la edad, siendo esta relación más estrecha, entre los 6 y los 14 años.

En resumen, el análisis global de nuestros datos junto con otros trabajos, sobre la influencia de la edad en la PM6M de los pacientes con FQ, deja entrever una posible “historia natural”: la distancia recorrida aumenta de forma lineal hasta alcanzar un nivel máximo entre los 11-14 años, a partir del cual, habría una trayectoria en meseta o ligeramente ascendente hasta el periodo de adulto joven. Este último aspecto, se diferenciaría de lo observado en la población sana, donde existe mayor ascenso (menor meseta) de la distancia caminada en el periodo adolescente (ver Figura 5).

Otros factores que influenciaron la distancia caminada obtenida en la totalidad de nuestros pacientes fueron la saturación de oxígeno en reposo ( $SpO_2$ ) y las alteraciones oximétricas durante la PM6M. Los pacientes que desaturaron ( $\geq 4\%$ ) durante la PM6M, recorrieron menores distancias que aquellos que no desaturaron, de igual forma que demostró Ziegler y cols. (132) sobre un grupo de 88 pacientes con un promedio de edad similar y función pulmonar más afectada ( $FEV_1$  65%). También observaron que la  $SpO_2$  en reposo  $< 96\%$  y el  $FEV_1\% < 40\%$  fueron los factores con mejor capacidad para predecir la desaturación durante la marcha. La relación entre la distancia caminada y la  $SpO_2$  basal también ha sido corroborada en otros estudios (85, 134).

La mayor parte de los trabajos, que valoran la PM6M en población sana, demuestran la importancia del comportamiento cardiaco durante la prueba y su influencia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

en la distancia final; por lo que, muchas ecuaciones de predicción asocian, a la edad y a los factores antropométricos, variables relacionadas con el comportamiento cardiaco (142). En nuestra cohorte la frecuencia cardiaca (FC), en reposo, influyó de forma negativa en la distancia alcanzada. Los pacientes con una frecuencia cardiaca superior a los 100 l/m caminaron, significativamente, menores distancias que aquellos con una frecuencia cardiaca inferior a 100. La FC máxima no se correlacionó con la distancia caminada expresada en metros, pero sí en porcentaje. Este hecho, posiblemente, pueda estar en relación con la gran variabilidad en el rango de edad (diferente respuesta al esfuerzo) de la cohorte, que se ajusta con las ecuaciones de predicción que incluyen este factor antropométrico.

La valoración del grado de disnea durante las actividades físicas diarias es habitual en las enfermedades cardio-respiratorias crónicas de los pacientes adultos. Hace setenta años, Shwachman introdujo la medición de la disnea dentro de una propuesta de “score multidimensional” que tuvo una gran aceptación y utilización para graduar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con FQ (13). Sin embargo, este score ha caído en desuso en los últimos 25 años, posiblemente, por su carácter subjetivo, por la ausencia de mediciones relevantes en la evaluación de los pacientes con esta enfermedad, como la función pulmonar y/o la tomografía computerizada.

En la actualidad, no existen escalas de disnea, sencillas y validadas, para estimar la presencia de disnea en las actividades diarias de la población pediátrica. En la población afecta de FQ se han empleado escalas desarrolladas para adultos como la de Borg (disnea durante el esfuerzo físico) (143) y, puntualmente, la Shortness of Breath Questionnaire (disnea en la vida diaria) (144). Nuestro estudio es el primero, en emplear la escala de disnea de la mMRC, la cuál es la más empleada en la práctica clínica en enfermedades

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



respiratorias de gran prevalencia como la EPOC. En este tipo de enfermedad, al igual que en nuestros pacientes con FQ, se ha observado un gran impacto de la disnea en la distancia caminada durante la PM6M (145).

El número de exacerbaciones respiratorias graves sufridas el año previo a la medición de la PM6M también influyó negativamente en la distancia alcanzada durante la prueba. Los pacientes que habían sufrido  $\geq 2$  exacerbaciones respiratorias graves caminaron, de forma significativa, menores distancias que los que padecieron menor número de exacerbaciones. Es difícil diferenciar si las secuelas de las exacerbaciones repercuten, negativamente, sobre la distancia recorrida o, si, por el contrario, son las distancias reducidas, expresión de un mayor nivel de enfermedad, las que se asocian con un mayor número de exacerbaciones.

Nuestro análisis multivariante de los factores que se correlacionaron con más fuerza con la distancia caminada en la PM6M, ( $FEV_1$ , disnea y frecuencia cardiaca en reposo), apoyan una relación etiológica multifactorial y, a su vez, refuerza la capacidad de la PM6M como herramienta de evaluación multidimensional de la FQ.

El grupo brasileño de Pereira y cols., sobre 55 pacientes (rango edad: 6-23 años;  $FEV_1\%$ : 77%), desarrolló una ecuación de predicción de la distancia caminada en la PM6M para los pacientes con FQ (133). En su trabajo, los factores antropométricos sí influyeron en la distancia caminada y su ecuación consideró la talla, el  $FEV_1\%$  y el peso con una capacidad de predicción global de su modelo del 45,5%. Estos autores no explican cómo otras variables medidas en su cohorte (FC y  $SpO_2$  en reposo), que fueron relevantes en nuestro estudio, pudieron influenciar en la distancia caminada y en la capacidad de predicción de su ecuación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Dada la pobre influencia que la talla y la edad tuvieron sobre la distancia caminada por nuestra cohorte y la posibilidad de poder considerar la distancia caminada en metros absolutos, como una herramienta útil en todos los rangos de edad; se desestimó la utilidad de desarrollar una ecuación de predicción de la distancia caminada en la PM6M. Sin embargo, para los pacientes de nuestra cohorte  $\leq 11$  años, la edad y la talla sí tuvieron influencia sobre la distancia caminada, aunque el modelo de predicción fue pobre. Si anexáramos la espirometría, al igual, que Pereira y cols., (133), o la frecuencia cardiaca junto con la SpO<sub>2</sub>, se mejoraban sustancialmente los modelos. Este hecho sugiere que, en la distancia caminada durante la PM6M, en los pacientes con FQ (incluso en una cohorte con función pulmonar relativamente preservada), pesa más “el nivel de enfermedad” que los factores antropométricos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

### 6.3. RELACIÓN DE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: EXACERBACIONES Y PRONÓSTICO.

#### 6.3.1. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para las exacerbaciones respiratorias graves.

Las exacerbaciones respiratorias graves en el primer año de seguimiento de la cohorte, se asociaron de forma directa con las exacerbaciones respiratorias graves que habían ocurrido los 12 meses previos, con la edad del paciente y con el grado de disnea y; se relacionaron de forma inversa, con la función pulmonar estimada por el FEV<sub>1</sub> y la FVC, la distancia caminada en metros y la SpO<sub>2</sub> basal y mínima durante la PM6M.

La distancia caminada en metros durante PM6M mostró capacidad predictiva para las exacerbaciones graves, pero fue inferior a otras variables clínicas y de función pulmonar. Esta debilidad no fue observada por Donadio y cols. en su reciente trabajo, que representa el único trabajo publicado que analiza este aspecto de la PM6M en una cohorte seguida durante cinco años (86). Estos autores observan una fuerte asociación, inversa, entre la PM6M y los días de hospitalización (r: -0.81), independiente del FEV<sub>1</sub>, con una reducción del riesgo para la primera hospitalización. Además, una distancia caminada inferior a 577 metros se asoció con un riesgo cuatro veces superior de ser hospitalizado. No obstante, hay que resaltar el pequeño tamaño muestral del estudio (n: 26 pacientes) y la consideración de los días de hospitalización y no el número de hospitalizaciones.

En nuestro estudio, la asociación negativa observada entre la distancia caminada en la PM6M y las exacerbaciones graves fue mayor en los doce meses previos con respecto a la observada en el año de seguimiento de la cohorte. Esto permite otra lectura

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

de los datos: es posible especular que la relación entre la PM6M y las exacerbaciones tenga un sentido bidireccional, en la que las exacerbaciones graves en el año previo pueden ocasionar un deterioro de los pacientes que repercute en la distancia caminada en la PM6M. Este hecho sería un símil a lo observado en la recuperación de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) en los pacientes con fibrosis quística tras una exacerbación respiratoria grave (54).

Al contrario que la distancia caminada, la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) mínima alcanzada durante la PM6M sí demostró ser un factor de gran fortaleza e, independiente, en la predicción de exacerbaciones en el primer año de seguimiento de la cohorte. En nuestro conocimiento, este hallazgo es novedoso y resalta la importancia de medir este parámetro, de forma aditiva a la distancia caminada, cuando evaluemos la PM6M en la FQ.

Junto con la SpO<sub>2</sub> mínima durante la PM6M, los otros factores que demostraron mayor fortaleza e independencia en pronosticar exacerbaciones graves fueron el FEV<sub>1</sub>% y las exacerbaciones ocurridas en el año previo. Este último fue el más determinante, lo cual concuerda con los datos aportados por las grandes cohortes del registro americano y canadiense (146-148).

Como era previsible y, al igual que en otros estudios, la presencia de infección crónica por gérmenes más agresivos también influyó en la evolución de las exacerbaciones. No obstante, los tres factores, previamente descritos, tuvieron un mayor peso predictivo que la microbiología de la vía aérea.

Estos resultados estarían en consonancia con lo observado por Hurst y cols. (149) en otras enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC y sugieren que, aunque las

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

exacerbaciones son más frecuentes cuando la afectación pulmonar progresa, es posible plantear que podría existir un subgrupo de pacientes con mayor susceptibilidad a las exacerbaciones respiratorias graves.

De las nuevas variables clínicas analizadas en nuestro estudio, hay que destacar que la frecuencia cardíaca basal no mostró asociación con las exacerbaciones respiratorias graves y, aunque sí se observó con la disnea, su relación fue también oscurecida por la SpO<sub>2</sub> mínima durante la PM6M, el FEV<sub>1</sub> y la historia de exacerbaciones previas.

Por último, observamos el impacto de algunas comorbilidades como el asma, aunque no de la cirrosis hepática o la diabetes mellitus que habían sido descritas en otros trabajos (150)

### **6.3.2. Capacidad predictiva de la Prueba de la Marcha de 6 minutos para una evolución desfavorable (éxitus, necesidad de trasplante pulmonar) y declinar de la función pulmonar.**

En nuestro trabajo, la distancia caminada en metros durante la PM6M, demostró ser un parámetro con capacidad predictiva en la evolución de los pacientes (favorable /desfavorable) a largo plazo. No obstante, este protagonismo quedó, parcialmente eclipsado, por el FEV<sub>1</sub>%, fundamentalmente, en pacientes con mejor función pulmonar. Una distancia caminada  $\leq 337$  metros durante la PM6M tuvo capacidad para predecir, independientemente del FEV<sub>1</sub>%, una evolución desfavorable (trasplante pulmonar o muerte) en los siguientes 5 años; al igual que, un valor de FEV<sub>1</sub>% superior al 71% tuvo capacidad para predecir una evolución favorable (supervivencia sin consideración de

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

trasplante) en el mismo período de tiempo. Este punto de corte del FEV<sub>1</sub>% tuvo una elevadísima sensibilidad (96%), sin embargo, por debajo de este umbral, su especificidad disminuyó y, aproximadamente, uno de cada 5 pacientes, no tuvieron una evolución desfavorable (como sería previsible) durante los cinco años de seguimiento.

La sensibilidad del punto de corte de la PM6M (537 metros) fue inferior a la espirometría y no agregó capacidad predictiva a la misma. Sin embargo, su especificidad fue superior y sí incrementó, significativamente, la capacidad predictiva pronóstica en los pacientes con FEV<sub>1</sub> <71%. Con estos datos es posible especular un esquema de evaluación del pronóstico, por pasos, en los pacientes con FQ:

- 1) Primero, realización de la espirometría: si FEV<sub>1</sub>>70%: supervivencia ≥95% a 5 años;
- 2) Segundo, si FEV<sub>1</sub> <71%, realizar la PM6M, si la distancia caminada supera los 537 metros, su pronóstico para los siguientes 5 años será, con alta probabilidad, favorable.

De los estudios publicados con similar diseño al nuestro, destaca el de Martin y cols. (85), sobre una cohorte grande de pacientes adultos con peor estado funcional respiratorio (FEV<sub>1</sub>% medio 45%). Tras cinco años de seguimiento, sus autores observaron que la distancia caminada ≤475 metros fue un buen predictor de una evolución desfavorable. Sin embargo, no aportó información para los pacientes con edad ≤18 años y, en su análisis univariante y multivariante, utiliza la distancia caminada como una variable dicotómica (475 metros) y la compara con otras variables (FEV<sub>1</sub>%) expresadas de forma continua. Además, la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva para su límite de distancia caminada fueron inferiores a los obtenidos en nuestra cohorte.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

El umbral de riesgo de la distancia caminada, durante la PM6M, en nuestro estudio es superior a los descritos para la FQ (85, 105) y para otras enfermedades pulmonares crónicas (EPOC y Fibrosis pulmonar idiopática) (151, 152). Probablemente, sea debido a las características de nuestra cohorte, con una edad menor y con mejor función pulmonar. De hecho, los pacientes del estudio de Martín y cols., que no mostraban una afectación respiratoria grave, recorrieron una distancia similar a la alcanzada en nuestra cohorte (85). También hay que considerar que el umbral de riesgo de 537 metros, se corresponde con el mejor equilibrio de sensibilidad y especificidad, calculado a través del índice Youden y, esta metodología, no siempre se ha empleado en otras enfermedades. Si trasladamos los datos de la curva ROC de nuestra cohorte a la práctica clínica, podríamos plantearnos diferentes escenarios:

*“Un paciente que evaluamos con afectación no grave de la enfermedad”*, el punto de corte descrito de 537 metros, nos indica el nivel por encima del cual debemos mantener a nuestros pacientes, (mayores de 10 años), impulsando el uso precoz de tratamientos o programas de entrenamiento físico para conservarlo en una situación de bajo riesgo (123);

*“Un paciente en lista de espera (o próximo a su entrada) de trasplante pulmonar”* (presumiblemente con un FEV<sub>1</sub> <40%), la PM6M puede ayudar a la decisión de inclusión en lista de trasplante o a la decisión de priorizar el trasplante, una vez se encuentre en lista de espera, al utilizar el umbral de la distancia caminada con mayor especificidad (100%) para una evolución desfavorable, que en nuestro trabajo se situó en los 440 metros. Recientemente, se han destacado las dificultades para la selección de los pacientes con FQ para trasplante pulmonar, ya que, con los criterios espirométricos actuales (FEV<sub>1</sub><30%), los pacientes pueden llegar a vivir una media superior a 6,5 años (153).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Las alteraciones oximétricas durante la prueba de la marcha se asociaron con una evolución desfavorable. Dentro de estas y, al igual que en la predicción de exacerbaciones, la que tuvo un mayor peso fue la saturación de oxígeno mínima. Esto estaría en la misma línea a lo observado por Aurora y cols. (154). Nuestros resultados, dejan abierta la posibilidad de que es posible las alteraciones oximétricas durante la PM6M puedan tener un papel aditivo a la distancia caminada, al igual que lo observado en otras enfermedades respiratorias (155). Las características de nuestra cohorte (afectación respiratoria leve-moderada) no nos permiten ser categóricos en el análisis de esta variable y son necesarios nuevos estudios en pacientes con FQ, posiblemente, con afectación pulmonar más avanzada y mayor prevalencia de desaturaciones oximétricas significativas durante el ejercicio.

La frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba no se asoció con el tipo de evolución. Este hecho, posiblemente, y al igual que ocurría con la predicción de la distancia caminada durante la PM6M, pueda estar en relación con la gran variabilidad en el rango de edad de la cohorte.

Aunque no fue un objetivo principal de nuestro proyecto, evaluamos si la PM6M podría aportar información en la predicción de la evolución del FEV<sub>1</sub>. Se podría especular que los pacientes con una menor distancia caminada tuvieran una mayor afectación global por su enfermedad, incluyendo una menor actividad física, un aumento del número de exacerbaciones y un incremento de la actividad inflamatoria a nivel respiratorio y sistémico, que podría influir en el declinar de la función pulmonar (156). En nuestra cohorte, la relación de la distancia caminada, sobre el declinar del FEV<sub>1</sub>, fue pobre y en consonancia con el único estudio que, muy recientemente, ha analizado este aspecto en una pequeña cohorte de 26 pacientes, seguidos anualmente, durante 5 años

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



(86). Al igual que en otros estudios, sí observamos relación del declinar del FEV<sub>1</sub>% con un menor estado nutricional, estimado por el IMC, pero no, con la presencia de infección por *P. aeruginosa* multi-resistente (157, 158). Otros factores como la insuficiencia pancreática no pudieron ser evaluados por las características de nuestra cohorte.

### **6.3.3. Evolución desfavorable (éxito, necesidad de trasplante pulmonar) y otros factores (disnea, frecuencia cardíaca) diferentes de la Prueba de la Marcha de 6 minutos.**

Un objetivo secundario de nuestro trabajo fue evaluar la utilidad de dos herramientas clínicas como son, la frecuencia cardíaca en reposo y, especialmente, la disnea. Estos parámetros, a pesar de poder tener una fácil implementación en la práctica diaria y haber demostrado su capacidad predictiva en otras enfermedades respiratorias crónicas, han tenido un pobre desarrollo en la FQ.

La presencia de un mayor nivel de disnea (según la escala de la mMRC) se asoció, significativamente, con una evolución desfavorable. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa esta escala de disnea en la FQ. Este hecho, también, se ha observado en pacientes con EPOC (159), aunque a diferencia de esta enfermedad, en nuestro estudio no mostró ser independiente del FEV<sub>1</sub>. Al igual que con otras variables, es posible, que en este resultado, hayan influido las características de nuestra cohorte, puesto que un 50% de los pacientes no manifestaron tener disnea.

Respecto a la frecuencia cardíaca, las cifras más elevadas en reposo se asociaron con una evolución desfavorable, corroborando lo referido en dos trabajos previos realizados en pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar (129, 154). Para una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

cohorte con afectación menos severa de la función pulmonar este hallazgo es novedoso y, también, es superponible a lo observado en pacientes con EPOC (160). Al igual que con la disnea, la frecuencia cardiaca no fue independiente del FEV<sub>1</sub> y, en ambos casos, no podemos descartar un error tipo II en cuanto al número de eventos.

Como era esperable, la evolución desfavorable de los pacientes de nuestra cohorte, también, se asoció con otras variables ya conocidas con carácter pronóstico: menor estado nutricional (ver Figura 17), menor SpO<sub>2</sub> en reposo y, un mayor número de exacerbaciones respiratorias graves (79). A diferencia de los trabajos clásicos, no encontramos asociación entre una evolución desfavorable y el género, o la presencia de *B cepácea* o de diabetes asociada a la FQ (79, 83, 85, 124).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

#### 6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

En este estudio debemos destacar los siguientes aspectos relevantes: 1) Se trata de una serie grande de pacientes con Fibrosis Quística, con un amplio rango de edad, a la que se realiza la PM6M; 2) Es una cohorte de un Centro de referencia y excelencia de USA, muy bien caracterizada desde el punto de vista clínico, funcional respiratorio microbiológico y genético; 3) Es una cohorte que utiliza una metodología homogénea y actualizada, en los criterios de evaluación y manejo de la enfermedad; 4) Además de la PM6M, se han evaluado otros parámetros que han demostrado ser relevantes en la enfermedad (como en otras patología respiratorias), como son la frecuencia cardiaca basal y la disnea evaluada por la escala modificada de la Medical Research Council (mMRC); 5) Es una cohorte procedente de un centro de excelencia de un país (USA) donde se realiza un riguroso seguimiento de los pacientes y registro de los eventos (exacerbaciones, trasplante pulmonar y fallecimientos). Ello ha permitido una adecuada evaluación prospectiva de la utilidad de la PM6M en el pronóstico de los pacientes con fibrosis quística y hemos podido ajustar por múltiples factores que pueden influir en su evolución; 6) Este trabajo constituye uno de los cuatro estudios que han analizado, prospectivamente, el papel la PM6M en el pronóstico a medio-largo plazo de los pacientes con fibrosis quística, el segundo que evalúa la relación con las exacerbaciones graves y el único que ha evaluado a una población pediátrica.

Posiblemente, la principal limitación del estudio, ha sido el bajo porcentaje de pacientes con obstrucción severa de la vía aérea (14,7% de la cohorte mostró un  $FEV_1 < 50\%$ ), que permitiera una mejor estratificación y, evaluación del papel de la PM6M en todos los rangos de gravedad de la afectación pulmonar. No obstante, la capacidad de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

ejercicio expresada a través de la PM6M demostró ser una dimensión independiente del FEV<sub>1</sub>, con influencia en las exacerbaciones graves y, lo más importante, con capacidad para predecir la progresión y el pronóstico de los pacientes. Otro aspecto de posible debilidad metodológica podría ser el hecho que los pacientes sólo realizaron una PM6M y, cabría especular sobre la carencia de un “efecto entrenamiento” en la distancia caminada. Sin embargo, la media de la distancia caminada fue elevada y superponible a los estudios en los que hubo entrenamiento previo. Este hecho se explica porque la información y el adiestramiento, previo y durante el estudio, fue muy detallado y realizado, siempre, por la misma persona. De hecho, sólo un paciente no alcanzó durante la PM6M, el umbral de frecuencia cardíaca para un esfuerzo sub-máximo (65-85% de la frecuencia cardíaca máxima) y fue excluido del análisis estadístico. Por otra parte, algunos estudios recientes, que han seguido, rigurosamente, las recomendaciones metodológicas internacionales, han mostrado, sólo, un beneficio marginal del efecto del entrenamiento y, la necesidad de realizar dos PM6M, está cuestionada en la actualidad.

Por último, algunos parámetros como la disnea de Borg (respiratoria y extremidades) y la recuperación de la frecuencia cardíaca no fueron estimados durante la PM6M. Aunque el primero de ellos no ha demostrado un valor aditivo a la distancia caminada, en los últimos años, la recuperación de la frecuencia cardíaca tras la PM6M, ha cobrado importancia pronóstica en otras enfermedades respiratorias como la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, este parámetro no ha demostrado ser superior a la frecuencia cardíaca basal, la cual mostró ser un factor pronóstico relevante, en un estudio con una muestra muy pequeña de pacientes con fibrosis quística. Estos datos, también, fueron confirmados en nuestro trabajo y apoyan la inclusión de esta variable en la evaluación de los pacientes con FQ.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 7. Conclusiones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

1. En los pacientes con Fibrosis Quística, la distancia caminada durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos, se mantiene en un rango próximo a la población sana, con un descenso no lineal y, muy pronunciado, en los pacientes que presentan una obstrucción grave de la vía aérea.
2. Los principales factores que determinan la distancia caminada durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos en los pacientes con Fibrosis Quística son el FEV<sub>1</sub>, el grado de disnea, la frecuencia cardíaca en reposo y las exacerbaciones respiratorias graves ocurridas en el año previo.
3. En los adolescentes y adultos jóvenes con Fibrosis Quística, los factores antropométricos tienen una baja influencia en la distancia caminada durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos. La expresión de los resultados de esta prueba en metros, es adecuada en los pacientes con Fibrosis Quística, aunque, la talla y la edad se deberían considerar en los menores de 11 años.
4. La saturación de oxígeno mínima, alcanzada durante Prueba de la Marcha de 6 minutos, es un factor de predicción, independiente, de las exacerbaciones respiratorias graves en los pacientes con Fibrosis Quística. Sin embargo, la relación de las exacerbaciones con la distancia caminada durante la prueba, es pobre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

5. En los pacientes con Fibrosis Quística, la presencia de exacerbaciones respiratorias graves en el año previo es el mayor factor de predicción de las exacerbaciones que ocurrirán en el siguiente año, independiente de la función pulmonar y del microbioma de la vía aérea.
6. La distancia caminada en metros y la saturación de oxígeno mínima durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos, son parámetros con capacidad predictiva, en el pronóstico a largo plazo, de los pacientes con Fibrosis Quística. No obstante, su papel aditivo al FEV<sub>1</sub>, es, más evidente, en los pacientes con obstrucción moderada-grave de la vía aérea.
7. El umbral de 537 metros de la distancia caminada se mostró como el mejor punto de corte en la relación sensibilidad-especificidad en el pronóstico evolutivo de los pacientes con Fibrosis Quística. Aunque la sensibilidad fue inferior al FEV<sub>1</sub>, su especificidad fue superior e incrementó, significativamente, la capacidad predictiva pronóstica en los pacientes con FEV<sub>1</sub> ≤71%.
8. En la Fibrosis Quística, la distancia caminada durante la Prueba de la Marcha de 6 minutos no es un factor con capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar, a medio-largo plazo, expresado por el FEV<sub>1</sub>%.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



9. La disnea estimada por la mMRC y la frecuencia cardiaca en reposo son variables clínicas que impactan en el pronóstico de los pacientes con Fibrosis Quística, aunque su peso parece inferior al nivel de obstrucción de la vía aérea. No obstante, estos parámetros, son no invasivos, fáciles de obtener y abarcan otras dimensiones de la enfermedad, por lo que deberían ser incorporados en la evaluación clínica de la Fibrosis Quística.
10. La Prueba de la Marcha de 6 minutos constituye una nueva herramienta, que aporta información aditiva a la espirometría y, debería incluirse en la práctica clínica habitual, para una adecuada evaluación multidimensional, de los pacientes con Fibrosis Quística.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## 8. Bibliografía

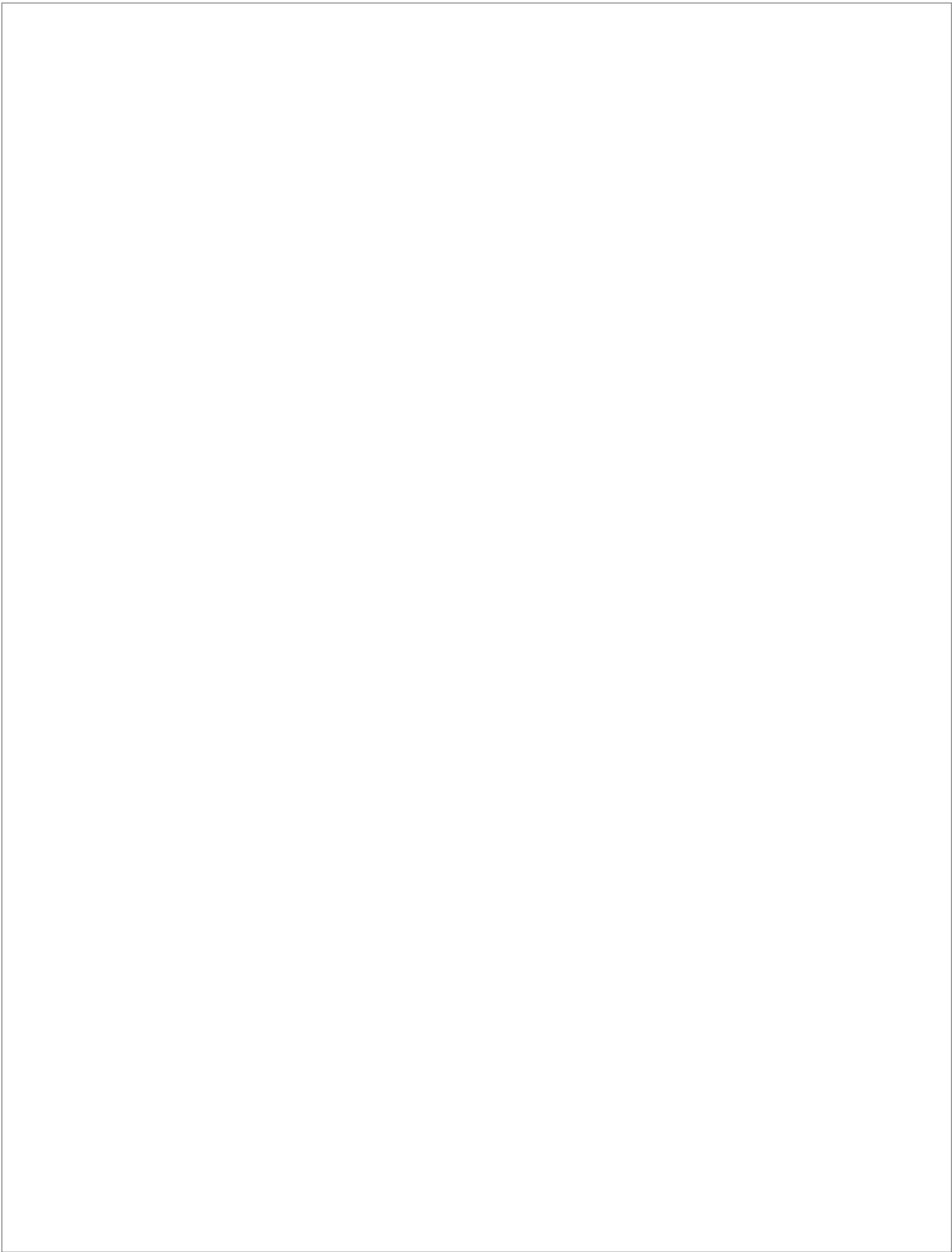
---

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

1. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008 Sep; 7(5): 450-3.
2. CFF Patient Registry Annual Report 2015. <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
3. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881–85.
4. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS; ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015 Jul; 46(1): 133-41.
5. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am* 2016 Aug; 63(4): 599-615.
6. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2015 Oct; 9(5): 619-31.
7. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax* 2016 May; 71(5): 454-61.
8. Pérez J, Pérez E. Antecedentes históricos de la fibrosis quística. En: Dapena FJ, ed. *Fibrosis Quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Alhulia; 1998. p. 23-9.
9. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the páncreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-399.
10. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. Pathological changes associated with pancreatic insufficiency. *Michigan Med Soc* 1945; 44: 587-94.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

11. Di San't Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the páncreas its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12(5): 549-63.
12. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959 Mar; 23(3): 545-9.
13. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *Am J Dis Child* 1958 Jul; 96(1): 6-15.
14. Doershuk CF, Matthews IW, Tucker AS, Nudleman H, Eddy G, Wise M, Spector S. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964 Nov; 65: 677-93.
15. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989 Sep 8; 245(4922):1066-73
16. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989 Sep 8; 245(4922): 1059-65.
17. Aleksandrov AA, Aleksandrov LA, Riordan JR. CFTR (ABCC7) is a hydrolyzable-ligand-gated channel. *Pflugers Arch.* 2007 Feb; 453(5): 693-702.
18. Quinton PM. Role of epithelial HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport in mucin secretion: lessons from cystic fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299: C1222–33.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

19. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008; 372: 415–17
20. Engelhardt JF, Zepeda M, Cohn JA, Yankaskas JR, Wilson JM. Expression of the cystic fibrosis gene in adult human lung. *J Clin Invest.* 1994 Feb; 93(2): 737-49.
21. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993 Jul 2; 73(7): 1251-4.
22. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995 Nov; 127(5): 705-10.
23. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) Annual Report 2010.
24. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, Telleria JJ, Palacio A, Estivill X, Casals T. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2007 Mar; 71(Pt 2): 194-201.
25. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med* 2007 Jan; 261(1): 5-16.
26. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Mar 1; 173(5): 475-82.
27. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998 Apr; 132(4): 589-95.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

28. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008 Aug; 153(2): S4-S14.
29. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004 Jan; 17(1): 57-71.
30. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respir Res* 2003; 4: 8.
31. Moore JE, Shaw A, Howard JL, Dooley JS, Elborn JS. Infection control and the significance of sputum and other respiratory secretions from adult patients with cystic fibrosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004 Jun 2; 3:8.
32. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006 Feb; 148(2): 259-64.
33. Regelmann WE, Schechter MS, Wagener JS, Morgan WJ, Pasta DJ, Elkin EP, Konstan MW; Investigators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: young children with characteristic signs and symptoms. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Jul; 48(7): 649-57.
34. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011 Aug; 66(8): 680-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

35. Marshall BC. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: it's time to be explicit!  
Am J Respir Crit Care Med 2004 Apr 1;169(7): 781-2.
36. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW.  
Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic  
fibrosis. Chest 2002 Jan; 121(1): 64-72.
37. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J,  
Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and  
diagnostic algorithms. Thorax 2006 Jul; 61(7): 627-35
38. McCloskey M, Redmond AO, Hill A, Elborn JS. Clinical features associated with  
a delayed diagnosis of cystic fibrosis. Respiration 2000; 67: 402-07.
39. Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, Rosenfeld  
M, Marshall BC. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by  
cystic fibrosis newborn screening. Pediatrics 2015 Jun; 135(6): e1386-92.
40. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial  
infection and adaptation in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2011 Jan; 24(1):  
29-70.
41. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin  
Microbiol Rev 2010 Apr; 23(2): 299-323.
42. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas  
aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with  
cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002 Aug; 34(2): 91-100.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



43. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001 Oct; 32(4): 277-87.
44. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of MRSA on lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Apr 15; 179(8): 734-5.
45. Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar H, Cantón R. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis* 2001 Jan-Feb;7(1):113-22.
46. Coenye T, Goris J, Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. Characterization of unusual bacteria isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis patients and description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2002 Jun; 40(6): 2062-9.
47. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K. J Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pediatr* 2001 May; 138(5): 699-704.
48. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014 May;13 Suppl 1: S23-42.
49. Rand S<sup>1</sup>, Hill L, Prasad SA. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes. *Paediatr Respir Rev* 2013 Dec; 14(4): 263-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

50. Hebestreit H, Kriemler S, Radtke T. Exercise for all cystic fibrosis patients: is the evidence strengthening? *Curr Opin Pulm Med* 2015 Nov; 21(6): 591-5.
51. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Olveira C, Oliver A, Asensio O, Gartner S, Roma E, Quintana-Gallego E, Salcedo A, Girón R, Barrio MI, Pastor MD, Prados C, Martínez-Martínez MT, Barberán J, Castón JJ, Martínez-Martínez L, Poveda JL, Vázquez C, de Gracia J, Solé A; en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2015 Mar; 51(3): 140-50.
52. Yousef AA, Jaffe A. The role of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010 Jun; 11(2): 108-14.
53. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med* 2008 Nov; 14(6): 567-73.
54. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Sep 1; 182(5): 627-32.
55. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Solé A, Elborn JS, Ellemunter H, Aurora P, Hogardt M, Wagner TO; ECORN-CF Study Group. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med*. 2014; 2014: 621342.
56. Lynch JP 3rd, Sayah DM, Belperio JA, Weigt SS. Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies. *Semin Respir Crit Care Med* 2015 Apr; 36(2): 299-320.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

57. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Jul; 25(7): 745-55.
58. Casanova Macario C, Velasco González MV, De Torres Tajés JP. La prueba de la marcha de 6 minutos en las enfermedades respiratorias crónicas. *Medicina Respiratoria* 2011; 4 (1): 57-67.
59. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016 Apr; 35(4): 433-9.
60. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur Respir Rev* 2013 Mar 1; 22(127): 66-71.
61. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group.; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015 Jul 16; 373(3): 220-31.
62. Egan ME. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a Pediatric Cohort Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 Apr 1;195(7): 849-850.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por:	Fecha:
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

63. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, Di Sant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr* 1973 Mar; 82(3): 380-90.
64. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 Apr 30; 326(18): 1187-91.
65. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007 Aug 1; 4(4): 334-7.
66. Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012 Sep; 11(5): 405-11.
67. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Casimir G, Desager K, Godding V, Leal T. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros* 2009 Jan; 8(1): 26-30.
68. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007 Jan; 119(1): 19-28.
69. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990 May; 116(5): 714-9.
70. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995 Jan; 19(1): 10-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

71. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 Aug; 34(2): 91-100.
72. Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003 Jun; 2(2): 84-90.
73. Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, Elborn JS. Clinical outcome of Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis adults. *J Cyst Fibros* 2004 Jun; 3(2): 93-8.
74. Kraemer R, Rådeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978 Jan; 67(1): 33-7.
75. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004 Nov; 10(6): 505-9.
76. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep; 162(3 Pt 1): 891-5.
77. Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Dec 1; 174(11): 1211-20.
78. Levy L, Durie P, Pencharz P, Corey M. Prognostic factors associated with patient survival during nutritional rehabilitation in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986 Jan; 5(1): 97-102.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

79. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001 Feb 15; 153(4): 345-52
80. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2005 Jan; 60(1):50-4.
81. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 Dec 17; 327(25): 1785-8.
82. Pérez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, López-Mojares LM, Rubio M, Lucia A. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014 Jul; 49(7): 641-9.
83. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep; 162(3 Pt 1): 819-25.
84. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, Yee JY, Kotloff RM, Lipson DA, Bunin GR. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Mar 15; 173(6): 659-66.
85. Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honoré I, Paillasseur JL, Aubourg F, Dinh-Xuan AT, Dusser D, Fajac I, Burgel PR. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respir Med* 2013 Dec; 107(12): 1881-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

86. Donadio MV, Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Frasson PX, Marostica PJ. Six-Minute Walk Test Results Predict Risk of Hospitalization for Youths with Cystic Fibrosis: A 5-Year Follow-Up Study. *J Pediatr* 2017; 182: 204-209.
87. Britton JR. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. *BMJ* 1989 Feb 25; 298(6672): 483-7.
88. Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L, McDougal K, Blackman SM, Bowers A, Naughton K, Jennings J, Ellen J, Cutting GR. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. *JAMA* 2008 Jan 30; 299(4): 417-24.
89. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006 Nov; 130(5): 1441-7.
90. McCormick J, Ogston SA, Sims EJ, Mehta A. Asians with cystic fibrosis in the UK have worse disease outcomes than clinic matched white homozygous delta F508 controls. *J Cyst Fibros* 2005 Mar; 4(1): 53-8.
91. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997 May 1; 145(9): 794-803.
92. Kroncke BM, Van Horn WD, Smith J, Kang C, Welch RC, Song Y, Nannemann DP, Taylor KC, Sisco NJ, George AL Jr, Meiler J, Vanoye CG, Sanders CR. Structural basis for KCNE3 modulation of potassium recycling in epithelia. *Sci Adv* 2016 Sep 9; 2(9): e1501228.
93. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev* 2013 May; 14 Suppl 1: 6-9.
94. Puente L MY. Pruebas de Ejercicio. Pruebas Máximas limitadas por síntomas. In: Permanyer, ed. *Manual SEPAR de Procedimientos*. Barcelona; 2004: 64-98.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

95. Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, Karila C, Lands LC, Lowman JD, Swisher A, Urquhart DS; European Cystic Fibrosis Exercise Working Group. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2015; 90(4): 332-51.
96. American Thoracic Society.; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jan 15; 167(2): 211-77.
97. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001 Jul-Aug; 37(7):247-68.
98. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC, Carlin BW, Sciruba FC, Pitta F, Wanger J, MacIntyre N, Kaminsky DA, Culver BH, Reville SM, Hernandez NA, Andrianopoulos V, Camillo CA, Mitchell KE, Lee AL, Hill CJ, Singh SJ. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014 Dec; 44(6): 1428-46.
99. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, Lee AL, Camillo CA, Troosters T, Spruit MA, Carlin BW, Wanger J, Pepin V, Saey D, Pitta F, Kaminsky DA, McCormack MC, MacIntyre N, Culver BH, Sciruba FC, Reville SM, Delafosse V, Holland AE. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014 Dec; 44(6): 1447-78.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



100. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 1;166(1): 111-7.
101. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, Calverley PM, Tal-Singer R, Agustí A, Bakke PS, Coxson HO, Lomas DA, MacNee W, Rennard S, Silverman EK, Miller BE, Crim C, Yates J, Wouters EF, Celli B; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Feb 15; 187(4): 382-6.
102. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, Pinto-Plata V, Cabral H. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
103. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:803-809.
104. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
105. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 313-319.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

106. Gulmans VAM, van Veldhoven NHMJ, de Meer K, Helders PJM. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85-89.
107. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 618-622.
108. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, Gosselink R, Decramer M, Dupont L. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009 Jan; 33(1): 99-106.
109. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr* 1996 Sep; 129(3): 362-6.
110. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, Battistini A, Olivieri D. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95: 986-91.
111. Rajeev Bhatia, M.D., Daniel J. Lesser, M.D., Marlyn S. Woo, M.D., and Thomas G. Keens, M.D. Six-Minute Walk Test and Health-Related Quality of Life: Objective Tools to Assess Improvement in Cystic Fibrosis Patients Hospitalized for Pulmonary Exacerbatio. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2012; 25 (2): 86-91
112. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
113. Casanova Macario C, García-Talavera Martín I, de Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(supl 3): 24-32.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

114. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968.
115. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187.
116. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG., Jr Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75–88.
117. Jones NL. *Clinical Exercise Testing*. 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997.
118. Fidalgo Marrón L. Estudio "SEMIMAP": estudio metodológico del test de la marcha de seis minutos en población infantil. <http://eprints.ucm.es/11622/>.
119. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med*. 2006 Sep; 100(9): 1573-8.
120. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, Fasnacht M. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med* 2013 Aug 5; 13:49.
121. Cashman SM, Patino A, Delgado MG, Byrne L, Denham B, De Arce M. The Irish cystic fibrosis database. *J Med Genet* 1995 Dec; 32(12): 972-5
122. Coloni GF, Venuta F, Ciccone AM, Rendina EA, De Giacomo T, Filice MJ, Diso D, Anile M, Andreetti C, Aratari MT, Mercadante E, Moretti M, Ibrahim M. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2004 Apr; 36(3): 648-50.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

123. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Hüls G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008 Oct; 43(10): 953-64.
124. Flores JS, Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin Pde T. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in a Cohort of Adults With Cystic Fibrosis: A 7-Year Follow-Up Study. *Respir Care* 2016 Feb; 61(2): 192-9.
125. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, De Giacomo T, Pugliese F, Ciccone A, Vizza CD, Coloni GF. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Apr; 119(4 Pt 1): 682-9.
126. Jorquera Guillén MA, Salcedo Posadas A, Villa Asensi JR, Girón Moreno RM, Neira Rodríguez MA, Sequeiros González A. Reproducibility of the walking test in patients with cystic fibrosis. *An Esp Pediatr* 1999 Nov; 51(5): 475-8.
127. Aurora P, Prasad SA, Balfour-Lynn IM, Slade G, Whitehead B, Dinwiddie R. Exercise tolerance in children with cystic fibrosis undergoing lung transplantation assessment. *Eur Respir J* 2001 Aug; 18(2): 293-7.
128. Gruet M, Brisswalter J, Mely L, Vallier JM. Use of the peak heart rate reached during six-minute walk test to predict individualized training intensity in patients with cystic fibrosis: validity and reliability. *Arch Phys Med Rehabil* 2010 Apr; 91(4): 602-7.
129. Ketchell RI, Roughton M, Agent P, Gyi K, Hodson ME. Predicting survival in end-stage cystic fibrosis. *Respir Med* 2009 Oct; 103(10): 1441-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

130. Florêncio R, Fregonezi G, Brilhante S, Borghi-Silva A, Dias F, Resqueti V. Heart rate variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. *Braz J Phys Ther* 2013 Sep-Oct; 17(5): 419-26.
131. Stollar F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C, Adde FV. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. *J Cyst Fibros* 2012 May; 11(3): 253-6.
132. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL, Schuh SJ, Silva FA, Dalcin Pde T. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009 Oct; 35(10): 957-65.
133. Pereira FM, Ribeiro MÁ, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2011 Nov-Dec; 37(6): 735-44.
134. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Laverty A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998 Apr; 25(4): 278-84.
135. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007 May-Jun; 33(3): 263-9.
136. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007 Apr; 150(4): 395-9, 399.e1-2
137. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001 Mar-Apr; 21(2): 87-93.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

138. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, Marostica PJ, Donadio MV. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol* 2009 Dec; 44(12): 1174-9.
139. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Nov; 158(5 Pt 1): 1384-7.
140. Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, Chan D, Hon EK, Sung R. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J* 2005 Jun;25(6): 1057-60.
141. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 2009 Nov; 42(11): 1080-5.
142. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med* 2016 Dec; 10(12): 1335-1352.
143. Hommerding PX, Donadio MV, Paim TF, Marostica PJ. The Borg scale is accurate in children and adolescents older than 9 years with cystic fibrosis. *Respir Care* 2010 Jun; 55(6): 729-33
144. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest* 1998 Mar; 113(3): 619-24.
145. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Mar 15; 171(6): 591-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

146. Block JK, Vandemheen KL, Tullis E, Fergusson D, Doucette S, Haase D, Berthiaume Y, Brown N, Wilcox P, Bye P, Bell S, Noseworthy M, Pedder L, Freitag A, Paterson N, Aaron SD. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax* 2006 Nov; 61(11): 969-74.
147. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015 Nov; 68(11): 1336-45.
148. VanDevanter DR, Pasta DJ, Konstan MW. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015 Nov; 14(6): 763-9.
149. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 16; 363(12): 1128-38.
150. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013 Jul; 12(4): 318-31.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

151. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, Calverley PM, Tal-Singer R, Agusti A, Coxson HO, Lomas DA, MacNee W, Rennard S, Silverman EK, Crim CC, Yates J, Wouters EF; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2012 Mar; 13(3): 291-7.
152. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659-664.
153. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, Weiss NS, Goss CH. Heterogeneity in survival among adult cystic fibrosis patients with FEV1 <30% of predicted in the United States. *Chest*. 2017 Jan 20. pii: S0012-3692(17)30036-3.
154. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000 Dec; 16(6): 1056-60.
155. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008 Oct; 134(4): 746-52.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



156. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, Tullis E, Lands LC, Coates AL, Corey M, Ratjen F. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2014 Mar; 43(3): 817-23.
157. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H; ECFS Patient Registry Steering Group. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 2014 Jan; 43(1):125-33.
158. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, Rosenfeld M; EPIC Study Group. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2015 Aug; 50(8): 763-70.
159. Almagro P, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Marin JM, Alfageme I, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, Celli BR, Miravittles M. Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. *PLoS One* 2014 Feb 27; 9(2): e89866.
160. Jensen MT, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Schnohr P, Nielsen OW, Jensen JS, Jensen GB. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013 Aug;42(2): 341-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

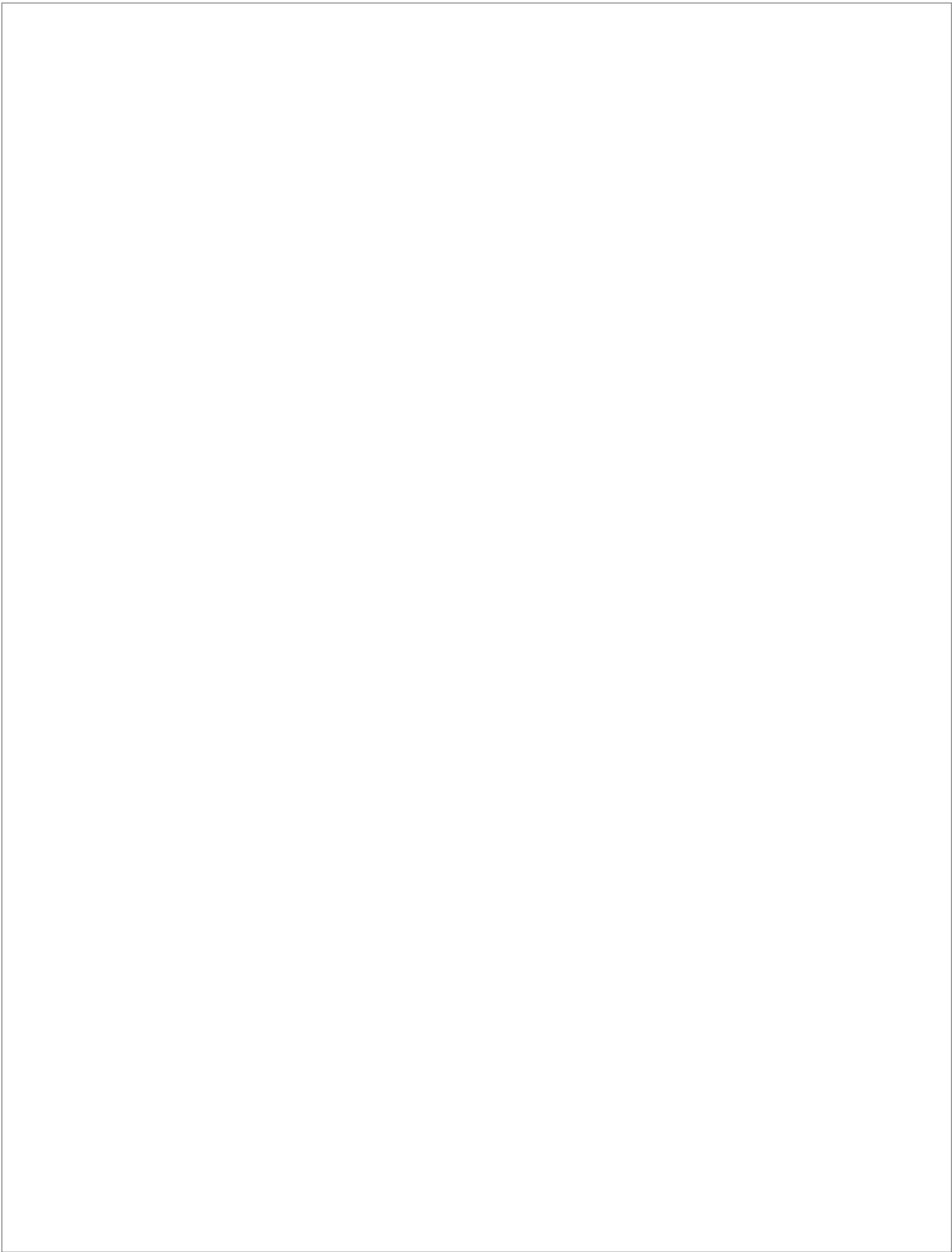
## 9. Anexos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ</i>	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO</i>	18/05/2017 23:11:34
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ</i>	19/05/2017 14:04:25
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	19/05/2017 21:10:44



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## ANEXO I



## Children's Hospital Boston

Clinical Investigation Office  
333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> floor  
phone 617-355-7052 | fax 617-730-0226

To: David Waltz, M.D.  
From: Kristin Bowling, MS  
Administrator, Committee on Clinical Investigation  
Date: December 13, 2005  
Re: **NOTICE OF FINAL APPROVAL**  
**IRB Approval Date: 11/14/2005**  
**IRB Activation Date: 12/13/2005**  
**IRB Expiration Date: 11/13/2006**

Protocol Number: 05-11-151

Protocol Title: **APPLICATION OF "BODE INDEX" (THE BODY-MASS INDEX, AIRFLOW OBSTRUCTION, DYSPNEA AND EXERCISE CAPACITY INDEX) AND "IC/TLC RELATION" (INSPIRATORY CAPACITY/TOTAL LUNG CAPACITY) IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

The Committee on Clinical Investigation has approved the above referenced protocol.

The IRB approval date of 11/14/2005 reflects the date that the Committee on Clinical Investigation reviewed this protocol at a convened IRB meeting. We are now able to release this approval to you since you have adequately responded to the Committee's questions and concerns, and the Clinical Trials Office has finalized the budget.

Risks were determined to be minimal with no potential for direct benefit.

Assent is required from those subjects capable of understanding the research and its ramifications. If you determine a particular child is not capable of providing assent, you will need to provide justification on the informed consent after the parental signatures. The Committee has determined that only one parent/guardian is required to provide permission for their child to participate in this study.

Enclosed are copies of the approved consent and assent forms. I am also returning the final approved version of the forms via e-mail. Please use this version only and make duplicate copies as needed. Only the final approved consent/assent form with valid/expiration dates should be used. The activation/expiration date on the consent/assent form can only be changed or modified by the staff of the Clinical Investigation Office. Please note that subjects cannot be enrolled in a study if the consent/assent form has expired. A copy of the consent/assent should be kept in your files. The subject/family should also be given a copy.

The occurrence of unexpected or serious adverse events should promptly be reported to this office. Any revisions, amendments, or changes to the protocol require prior Committee approval. The Committee has asked this office to notify investigators that clinical investigation protocol files are subject to audits at some future time.

cc: Dr. Wolff, IRB Chair  
Dr. Craig Gerard  
Nancy Shotola  
Clinical Trials Office  
Dr. M. Valle Velasco

171

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lYQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

**PART B:**  
**EXPERIMENTAL DESIGN / PROTOCOL**  
*(all applicants must complete)*

You may either use this web based form to develop your protocol application or insert a protocol/experimental design from another source. All Investigators must complete Part B. The following is an outline of the points which should be covered when submitting a research protocol. Part B should be written to reflect the research that is being conducted at or through Children's Hospital. A company sponsored protocol may also be submitted as Appendix material. Further information may be obtained by referring to the policies and procedures on the CCI website <http://web2.tch.harvard.edu/clinresearch/cci/guidelines.cfm> All elements listed below must be addressed as applicable to your research.

Please review the instruction manual for further details regarding the content of each section.

1. Please provide a brief summary or abstract of this research protocol.

The severity of the pulmonary involvement is the most critical factor in the outcome of cystic fibrosis (CF). The progression of lung disease is assessed by pulmonary function testing typically by forced expiratory volume in one second (FEV1). However, CF has additional systemic consequences that are not captured by FEV1. A comprehensive assessment beyond the lung disease has been reported in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). This multivariable and multidimensional grading system termed the BODE index includes 4 variables: Body mass index, FEV1, 6 minute walk distance and dyspnea evaluation. Three of the variables (except dyspnea) were separately shown to be correlated to outcome in CF. Static lung hyperinflation, measured by IC/TLC index (inspiratory capacity to total lung capacity), has been recently defined as an independent risk factor for mortality in patients with COPD. The purpose of this study is to test the BODE index and the IC/TLC relation as more robust prognosticators of outcome in CF.

2. A. Specific Aims /Objectives

Primary:

1.- To Validate BODE index and IC/TLC as prognostic factors of outcome in patients with cystic fibrosis.

This will be determined by examining the number of exacerbations/admissions of patients in the 3 years prior to the determination of both indexes. We expect that patients with higher BODE index or lower IC/TLC relation will have had more episodes than patients with a low BODE result or high IC/TLC index.

2.- Prospectively, we will follow the number of pulmonary exacerbations/admissions for 3 years. We expect that patients with higher BODE factor or lower IC/TLC results will have more admissions/exacerbations.

Secondary:

1.- To validate both indices as superior to the conventional measurement of FEV1 alone, as prognostic factors of outcome. This will be determined by examining the number of exacerbations/admissions of patients in the 3 years prior to the determination of both indexes.

2.-To validate both indices as prognosticators of the need for lung transplant (defined by ATS criteria, FEV1<30%) or mortality in patients with cystic fibrosis

Children's Hospital Committee on Clinical Investigation  
333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> Floor Boston, Massachusetts 02115  
Phone: (617) 355-7052

Page 1 of 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lYQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



#### B. Background and Significance

At the present time the ability to prognosticate the outcome of pulmonary lung disease of patients with cystic fibrosis is limited. The most common parameters used for such predictions are pulmonary function test (PFT), primarily FEV1. However, the decline of FEV1 is highly variable and therefore it is not a robust prognosticator, particularly in advanced disease. The value of such prognostication is of particular importance for planning lung transplantation before the patients become too sick to qualify for the surgery or die while waiting on the list. A number of studies have attempted to use PFTs for such prognostications (1,2) but their limits are clear. The traditional scoring systems for assessment of CF progression are imprecise (3,4). More sophisticated analyses have been developed recently (5) but they are cumbersome, if better validated. The BODE score is a simple scoring system that uses data that are easy to obtain and often done routinely. It has been recently validated as an outcome prognosticator that is superior to FEV1 alone in patients with COPD (6). The IC/TLC has been recently validated as an outcome predictor in patients with COPD (7). While it is not routinely used in the pulmonary lab, it can be easily calculated from the plethysmographic studies that are routinely conducted in our lab for patients with CF. COPD affects the elderly and is not typically a multi-system disease as is CF. However, the lung disease in CF is predominantly a progressive obstructive disorder that is similar in many ways to COPD, and is the predominant factor to determine the outcome of patients with this disease. Given the similarity of the two diseases, and the lack of good prognosticators for CF, we would like to assess whether these two simple methods that were validated for COPD, can be also applied to CF. Our expectation is that both methods will be superior in their predictive capacity to FEV1 alone.

#### C. Preliminary Studies/Progress Report

BODE index and IC/TLC have only been studied in COPD patients

#### D. Design and Methods:

##### 1. Study Design

Determination of the BODE index at a single point of clinical stability, followed by examination of pulmonary decline and number of pulmonary exacerbations for three years prior to the determination and three years after the determination.

##### 2. Patient Selection and Inclusion/Exclusion Criteria

**Inclusion Criteria:** CF patients diagnosed following American Thoracic Society (ATS) guidelines, clinically stable for at least 2 weeks; > 5 years old; no uncontrolled co-morbidities (diabetes, cardiovascular disease, gastrointestinal disease or other systemic diseases).

**Exclusion Criteria:** inability to perform Pulmonary Function Tests (PFTs) or walk test.

##### 3. Recruitment Methods

The patients will be recruited during routine CF clinic appointments at Children's Hospital.

##### 4. Description of Study Treatments or Exposures/Predictors

In this study there will be no medication or therapy. Six minute walk test will be performed if this test has not been ordered as routine pulmonary function test. MMRC Dyspnea Scale will be administered to the patients.

##### 5. Definition of Primary and Secondary Outcomes/Endpoints

Children's Hospital Committee on Clinical Investigation  
333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> Floor Boston, Massachusetts 02115  
Phone: (617) 355-7052

Page 2 of 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## COMMITTEE ON CLINICAL INVESTIGATION

Children's Hospital Boston

Primary: Frequency of pulmonary exacerbations that need hospital- or home-administered intravenous, oral, or inhaled antibiotics.

Secondary: 1. Ability to predict time for lung transplant. 2. Characteristics from six minute walk distance in CF patients.

## 6. Data Collection Methods, Assessments and schedule (what assessments performed, how often)

- Age, gender, bacterial respiratory colonization
- Forced vital capacity (FVC) and FEV1 measured in Liters and as a percent of predicted value according to ATS guidelines
- One six-minute walk test
- Oxygen saturation and heart rate before, during and after the six-minute walk test
- The degree of dyspnea based on the Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale
- Body Mass Index
- Co-morbidity Charlson index ( This index is used to determine the degree of co-morbidity and permit the adjustment of the outcome measures, because other issues can have influence on the overall results) (12)
- IC/TLC relation
- Numbers of hospital admissions or pulmonary exacerbations
- Patient Status, date of death or lung transplant

## 7. Study Timeline (as applicable)

The duration of the recruitment and data collection will be 6 months.

## 8. Adverse Event Criteria and Reporting Procedures

As the study involves normal clinical testing, the study is not expected to have adverse events. Any events that do occur will be reviewed by the Principal Investigator and Co-Investigators in real time to determine if they were related to study.

## E. Data Management and statistical Analysis

## 1. Data Management Methods

Data will be recorded and analyzed on Excel spreadsheet

## 2. Quality Control Methods

Data will be double-checked upon entry.

## 3. Data Analysis Plan

Statistical analysis will be performed at the Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain . All patient data for the analysis will be anonymous. There will be a key generated to link patient MRNs to the study database. Data for continuous variables will be presented as means +/- SD. To evaluate the capacity of the BODE index / IC/TLC to

Children's Hospital Committee on Clinical Investigation  
333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> Floor Boston, Massachusetts 02115  
Phone: (617) 355-7052

Page 3 of 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44



## COMMITTEE ON CLINICAL INVESTIGATION

Children's Hospital Boston

predict the outcomes we will performed Cox proportional - hazard ratio, 95 percent confidence interval, and P value for both indexes , before and after adjustment for coexisting conditions (bacterial respiratory infections, diabetes, female sex). Finally, in order to determine how much more precise the BODE index or the IC/TLC index can be than FEV1 alone, we will compute the C statistics for a model containing FEV1 or the Bode score/IC/TLC score as the sole independent variable (11).

## 4. Statistical Power and Sample Considerations

We think we need to obtain a sample size around 100 patients to demonstrate the utility of these indices in this population. It is very difficult to do a pre-hoc analysis to estimate the size of the sample in this study, as this is the first time these measures are being examined in cystic fibrosis patients. In NEJM study, BODE index showed to be the most important predictor factor when the total cohort was divided by countries even in the Venezuela patients with a n of 54. We want to include the higher number of patients that we can do to demonstrate the utility of the indexes.

## 5. Study Organization.

The study will be performed in the CF clinic, with data analysis separately as noted.

## 6. Data and Safety Monitoring Plan

Our study does not fall into the two defined categories that require Data and Safety Monitoring.

## F. Risks and Discomforts

## 1. Description of Risks and Discomforts

This protocol does not involve new risks or discomfort to the patient. Most of the test performed are routine and non invasive. MMRC Dyspnea Scale (modified) is a simple questionnaire about dyspnea and has no risks.

## 2. Privacy Provisions

After the initial data collection and verification phase, the database will be made anonymous.

## 3. Confidentiality Provisions

Data will be stored securely and only the research investigator and staff will have access to them. After the initial collection and verification phase data will be anonymous.

## G. Potential Benefits

There is no direct benefit to the individuals participating in this study. We expect to develop and validate a simple and practical instrument that will benefit all CF patients, in that it will allow reliable prognostication of outcome. This is particularly important for determination of optimal timing for lung transplantation.

## H. References

- 1.-Kerem E, Reisman J, Corey J et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992;326:1187-91
- 2.-Robinson W, Waltz DA. FEV1 as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2000;30(3):198-202.

Children's Hospital Committee on Clinical Investigation  
333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> Floor Boston, Massachusetts 02115  
Phone: (617) 355-7052

Page 4 of 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44





## COMMITTEE ON CLINICAL INVESTIGATION

Children's Hospital Boston

- 3.-Shwachman H, Kulczycki. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *AMA J Dis Child* 1958;96(1):6-15
- 4.-Sackrider MM, Swank PR, Seilheimer DK, Schidlow DV. Measuring clinical status in cystic fibrosis: Internal validity and reliability of a modified NIH score. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:86-96
- 5.-Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-years survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
- 6.-Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12
- 7.-Casanova C, Cote C, De Torres JP, et al. Inspiratory to Total Lung Capacity Ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
- 8.-ATS Statement:Guidelines for six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7
- 9.-Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:313-9
- 10- Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1097-103.
- 11- Nam B-H, D'Agostino R. Discrimination index, the area under the ROC curve. In: Huber - Carol C, balakrishnana N, Nikulin MS, Mesbah M, eds. Goodness of fit tests and model validity. Boston: Birkhauser, 2002: 273-7.
- 12.- Charlson M, Szatrowsky T, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.

## I. Appendix Materials – please check off as appropriate if included with submission.

- Sponsor's Protocol
- Investigator brochure
- Federal grant application (please submit 3 copies)
- Survey, questionnaires, assessments
- Recruitment letters, postings, flyers
- Flow charts, schemas
- Other

-The MRC Dyspnea Scale (modified)

Children's Hospital Committee on Clinical Investigation  
 333 Longwood Avenue, 4<sup>th</sup> Floor Boston, Massachusetts 02115  
 Phone: (617) 355-7052

Page 5 of 5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

## ANEXO II

## CITI Course in The Protection of Human Research Subjects

Wednesday, October 19, 2005

CITI Course Completion Record  
for Valle Velasco

To whom it may concern:

On 10/19/2005, Valle Velasco (username=vallevelasco; CH ID Number=104279) completed all CITI Program requirements for the Basic CITI Course in The Protection of Human Research Subjects.

**Learner Institution:** Children's Hospital of Boston**Learner Group:** Group 1.**Learner Group Description:** Biomedical Investigators and Key Personnel Who Interact With Subjects**Contact Information:**

Gender: Female

Department: Respiratory Division

Which course do you plan to take?: Biomedical Investigator Course Only

Role in human subjects research: Clinical Researcher

**Mailing Address:**

1870 Beacon St.

Brookline

Boston

Massachusetts

02445

USA

Email: vallevelasco@canarias.org

Office Phone: 617 335 5227

Home Phone:

**The Required Modules for Group 1. are:**

	Date completed
Introduction	10/18/05
History and Ethical Principles	10/18/05
Basic Institutional Review Board (IRB) Regulations and Review Process	10/19/05

177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44

Informed Consent	10/19/05
Social and Behavioral Research for Biomedical Researchers	10/19/05
Records-Based Research	10/19/05
Genetic Research in Human Populations	10/19/05
Research With Protected Populations - Vulnerable Subjects: An Overview	10/19/05
Vulnerable Subjects- Research With Prisoners	10/19/05
Vulnerable Subjects- Research Involving Minors	10/19/05
Vulnerable Subjects- Research Involving Pregnant Women and Fetuses in Utero	10/19/05
Group Harms:Research With Culturally or Medically Vulnerable Groups	10/19/05
FDA-Regulated Research	10/19/05
HIPAA and Human Subjects Research	10/19/05
Conflicts of Interest in Research Involving Human Subjects	10/19/05
Children's Hospital of Boston	10/19/05
<b>Additional optional modules completed:</b>	<b>Date completed</b>

**For this Completion Report to be valid, the learner listed above must be affiliated with a CITI participating institution. Falsified information and unauthorized use of the CITI course site is unethical, and may be considered scientific misconduct by your institution.**

Paul Braunschweiger Ph.D.  
Professor, University of Miami  
Director Office of Research Education  
CITI Course Coordinator

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 910192

Código de verificación: lyQ3yBn5

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARIA DEL VALLE VELASCO GONZALEZ	Fecha: 18/05/2017 23:00:09
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de CIRO CASANOVA MACARIO	18/05/2017 23:11:34
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de EDUARDO DOMENECH MARTINEZ	19/05/2017 14:04:25
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	19/05/2017 21:10:44