CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO

P. Gutiérrez Castaño[1], L. Jiménez Siles[1], J. Martínez Molina[1], C. Alba-Linero[2], M.V. Girón Fernández[1], G. Olveira Fuster[3], P. Ruiz-Esteban Esteban[4], C. Olveira Fuster[5].

[1]Servicio de Oftalmología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga.

[2]Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)- Plataforma Bionand.

[3]Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga–Plataforma BIONAND, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España, Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Málaga, Spain.

[4]Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación de Málaga (IBIMA)- Plataforma Bionand, RICORS2040 (RD21/0005/0012), E-29010, Málaga; pedro_ruiz_esteban@hotmail.com (PRE).

[5]Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Departamento de Medicina y Dermatología. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)- Plataforma Bionand, Málaga; casi1547@separ.es (CO).

Proyecto Financiado con la Beca de investigación 1/2022.

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva. El gen alterado es responsable de la codificación de la proteína de membrana CFTR (reguladora de la conductancia transmembrana) implicada en el transporte de cloro en las células epiteliales de los órganos con función exocrina y que se expresa en células de la córnea y la conjuntiva, pudiendo ocasionar problemas de superficie, como el ojo seco.

El nervio óptico es sensible a la hipoxemia crónica y a la inflamación sistémica, dando lugar a defectos glaucomatosos con tensión ocular normal, como se ha demostrado en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y en el Síndrome de Apnea respiratoria del sueño (SAOS).

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la presencia de enfermedad del ojo seco (EOS) en personas con FQ y su asociación con biomarcadores de inflamación sistémica. Además, buscamos comparar los cambios morfológicos en el segmento anterior, el complejo de células ganglionares (GCC) y los grosores de la capa de fibras nerviosas peripapilares de la retina (pRNFL) entre personas con FQ y un grupo control.

Para ello realizaremos un estudio clínico observacional de corte transversal aprobado por el Comité de Ética de Málaga. Se incluirán personas con FQ y un grupo de controles sanos emparejados por edad y sexo. Las personas con FQ serán reclutados de manera secuencial y prospectiva de la unidad de FQ cuando asistan a su visita anual. Los participantes serán evaluados oftalmológicamente en el Hospital Universitario Regional de Málaga.

Palabras clave: Fibrosis Quística, CFTR, Enfermedad de ojo seco, anatomía de la cámara anterior, glaucoma.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disorder inherited in an autosomal recessive manner. The mutated gene encodes the CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) protein, which is involved in chloride transport across epithelial cells of organs with exocrine function and is expressed in corneal and conjunctival cells, potentially leading to surface-related issues such as dry eye disease (DED).

The optic nerve is particularly vulnerable to chronic hypoxemia and systemic inflammation, leading to glaucomatous defects with normal intraocular pressure, as has been demonstrated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS).

The objective of this study is to assess the presence of dry eye disease (DED) in people with CF and its association with systemic inflammatory biomarkers. Additionally, we aim to compare morphological changes in the anterior segment, the ganglion cell complex (GCC), and the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness between individuals with CF and a matched control group.

This will be a cross-sectional observational clinical study approved by the Málaga Ethics Committee. Individuals with CF and an age- and sex-matched healthy control group will be included. People with CF will be prospectively and sequentially recruited from the CF unit during their annual follow-up visits. Ophthalmological assessments will be conducted at the Regional University Hospital of Málaga.

Key words: Cystic Fibrosis, CFTR, Dry Eye Disease, anterior segment anatomy, glaucoma.

Recibido: 16.08.2024 Aceptado: 14.09.2024

Dra. Patricia Gutiérrez Castaño.
patriciagutierrezoftalmologia@gmail.com

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por la mutación de un gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esta juega un papel esencial en el transporte de iones cloro en las células epiteliales de los órganos con función exocrina. La importante morbimortalidad de la FQ está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones[1].

La superficie ocular es un conjunto formado por células epiteliales y glandulares que contribuyen al mantenimiento de la película lagrimal. Tanto en la conjuntiva como en la córnea se ubican las células caliciformes secretoras del mucus que permite dar estructura a la lágrima[2]. Hay estudios animales que implican además a la córnea y la conjuntiva en la regulación del volumen y composición de la lágrima a través de transportadores de solutos y agua[3]. A pesar de que la FQ no está clásicamente asociada a problemas oftalmológicos, se presupone que la enfermedad afecta a todos los epitelios secretores, incluido el ojo[4]. La enfermedad de la superficie ocular asociada es fundamentalmente el síndrome del ojo seco. Las causas del ojo seco son multifactoriales y pueden estar relacionadas con deficiencias en cualquiera de los componentes de la superficie ocular y la lagrima[5].

La inflamación juega un papel esencial en la patogénesis del ojo seco por medio de la secreción de citoquinas que son responsables del reclutamiento de leucocitos en la superficie ocular. Mrugacz *et al.*[5] demostraron niveles más elevados de la citocina MIP-1β en la lágrima de pacientes con FQ comparada con un grupo control, lo cual sugiere una relación directa entre inflamación y ojo seco en este grupo de pacientes. Además, los niveles de MIP-1β fueron significativamente más elevados en pacientes con FQ y ojo seco que en el grupo de FQ que no presentaban ojo seco.

Un hallazgo importante de estudios recientes, llevados a cabo en pacientes con FQ, es la demostración de un tiempo de ruptura lagrimal anormal, asociado con blefaritis, en comparación con el grupo control[6]. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos que demostraron una reducción del tiempo de ruptura lagrimal en pacientes con FQ e inflamación de la superficie ocular asociada con inestabilidad de la película lagrimal[7]. Existen datos experimentales y modelos computacionales que explican la posible utilidad de compuestos prosecretores dirigidos a la proteína CFTR con el objetivo de normalizar el volumen de la película lagrimal y las propiedades de la superficie ocular en el ojo seco[8].

Al minimizar la hiperosmolaridad de la película lagrimal se predice que la activación de CFTR previene estos cambios posteriores en la superficie ocular[2].

En los trastornos del ojo seco, la hiperosmolaridad de la película lagrimal estimula la señalización proinflamatoria, la secreción de citoquinas y metaloproteinasas y la alteración de las células epiteliales corneales[9]. Las metaloproteinasas son sustancias producidas en enfermedades de la superficie ocular que contribuyen de forma directa a la aparición de ulceración corneal, destrucción e incluso perforación. La más estudiada es MMP9 (también llamada gelatinasa-B). Ahora están siendo revisadas ya que disponemos de un dispositivo para la detección de MMP-9 en conjuntiva por medio de inmunoanálisis[10].

En personas con FQ la afectación respiratoria está presente en más del 95% de pacientes. A medida que la enfermedad progresa y cae la función pulmonar, el riesgo de hipoxia alveolar e hipoxemia aumenta[1].

La hipoxia y la inflamación sistémica producen daños a nivel de estructuras oculares como la coroides, mácula y capa de fibras nerviosas retinianas. Dichas estructuras se pueden estudiar a través de la tomografía de coherencia óptica[11]. Ozcimen *et al.*[12] han observado que el grosor del espesor peripapilar coroideo y la capa de fibras nerviosas retinianas son significativamente inferiores en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que en un grupo control. En estos pacientes, la hipoxia crónica junto con la inflamación sistémica juega un papel decisivo en el aumento de las resistencias vasculares a nivel coroideo también por producción de endotelina 1 y otros factores vasoconstrictores. La hipoxemia causada por problemas respiratorios como el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAOS) es responsable de la pérdida de células ganglionares, así como de daños de tipo glaucomatoso en el nervio óptico por déficit de perfusión y oxigenación de la cabeza del nervio óptico. Una de las teorías aceptadas es que la hipoperfusión vascular genera una disfunción endotelial con disminución del óxido nítrico y aumento de la endotelina-1[13].

La relación entre la pérdida de espesor en la capa de fibras nerviosas retinianas y la hipoxemia está claramente definida en pacientes con SAOS y en la EPOC. A pesar de que en pacientes con fibrosis quística la asociación no es tan clara, se ha observado una posible disminución en el espesor de fibras nerviosas retinianas en cuadrantes inferiores[6] lo que sugiere un posible daño en el nervio óptico en este grupo.

METODOLOGÍA DEL PROYECTO

1. **Objetivo principal:** describir las alteraciones oftalmológicas de las personas seguidas en la unidad de FQ del Hospital Regional Universitario de Málaga y compararlo con un grupo control.
2. **Objetivos secundarios:**
   a. Investigar si existen cambios en la superficie ocular en personas con FQ y si éstos son diferentes a un grupo control sano.
   b. Investigar si la aparición de los cambios en la superficie ocular en personas con FQ se asocia con el genotipo, con la gravedad de la enfermedad o con el grado de inflamación sistémica.
   c. Investigar si una peor función pulmonar en personas con FQ influye en la aparición de hallazgos en OCT que sugieran una afectación del nervio óptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población (criterios de inclusión y exclusión): personas con FQ atendidas en la Unidad de FQ del Hospital Regional Universitario de Málaga, que acuden a su revisión anual. Los pacientes que cumplen criterios de inclusión se seleccionarán de forma secuencial y prospectiva. A continuación, serán citados en las consultas de oftalmología del mismo hospital. Todos los participantes recibirán la información previa detallada sobre el propósito del estudio y firmarán el consentimiento informado antes de participar en el mismo.

Criterios de Inclusión:

1. Los sujetos con FQ deben presentar criterios diagnósticos de FQ y se controlan siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica[1,14].
2. Realizar un seguimiento habitual con controles periódicos en las consultas de la Unidad de FQ de adultos del Hospital Regional Universitario de Málaga y acudir para la realización del estudio anual.
3. Edad entre 18 y 60 años.
4. Mantener una situación clínica de estabilidad al menos durante el mes previo a la inclusión en el estudio (sin haber presentado ingresos hospitalarios, agudizaciones respiratorias que requieran terapia antibiótica intravenosa ni variación ponderal >3% del peso corporal).
5. Entender el objetivo del estudio, leer la hoja de información al paciente y firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Acudir a la consulta de FQ pero no cumplir los criterios de inclusión.
2. Alteraciones físicas o psíquicas importantes que le impidan al paciente seguir el protocolo.
3. Mujeres embarazadas.

Aspectos éticos: se aplicarán los principios éticos recogidos en la última revisión de la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de buena práctica clínica. Se incluirán sólo aquellos sujetos que aceptan mediante consentimiento informado participar en el estudio. Los datos de carácter personal se tratarán según el reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica Provincial de Málaga: código 1760-N-21.

Todas las bases de datos del proyecto estarán protegidas electrónicamente con códigos que limitarán el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Diseño del estudio: estudio clínico-observacional transversal, con reclutamiento de los pacientes de forma secuencial y prospectiva cuando acuden a consulta externa para realizar su visita de estudio anual. Las personas con FQ son controlados en la Unidad de FQ del Hospital Regional Universitario de Málaga de forma periódica siguiendo las guías de práctica clínica habitual. Se dispone de una historia clínica detallada y digitalizada desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del estudio. En ella se recogen de forma prospectiva, desde el momento de iniciar el seguimiento del paciente en la unidad, todas las variables recomendadas para su diagnóstico y seguimiento[15, 16]. Los pacientes serán remitidos al servicio de oftalmología del Hospital Regional Universitario de Málaga para una completa exploración oftalmológica, incluyendo pruebas que evalúan la superficie ocular, polo anterior mediante tomografía corneal y otras complementarias como Tomografía de Coherencia Óptica para el análisis del nervio óptico y tomas de muestras de conjuntiva bulbar. Además, se seleccionará a un grupo control compuesto por dos personas sanas de similar edad y sexo por cada persona del grupo de fibrosis quística para evaluación oftalmológica. Serán reclutados por los investigadores del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Tamaño muestral: el cálculo del tamaño muestral se establecerá en base al contraste de hipótesis para muestras independientes. Dada la diferente variabilidad de las variables del estudio, se asume que las varianzas son desconocidas pero iguales, más la potencia del 80% (error BETA = 0,20), un nivel de confianza 95% (error alfa = 0,05), una razón entre muestras (control/CF) de 2 y para una diferencia de medias estandarizadas del 0,5, el tamaño muestral para el grupo CF será de 48 pacientes y para el grupo control de 96 (EPIDAT 3.1.)

Variables:

1. Variables demográficas: edad, sexo, situación laboral, estado civil, nivel de estudios.

2. Evaluación neumológica clínica, funcional, radiológica, de la inflamación y de la gravedad:

- Edad de diagnóstico de la enfermedad
- Peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
- Disnea basal (Medical Research Council modificada -mMRC-).
- Clasificación de las personas con fibrosis quística en función a la genética. Se clasificaron los genotipos del CFTR según los efectos fenotípicos de las mutaciones publicadas en la literatura y en el mecanismo primario del CFTR defectuoso[1].
- Comorbilidades. Índice de comorbilidad de Charlson[15].
- Agudizaciones en el año previo a la evaluación, y el número de tandas de antibiótico oral e intravenoso, número de tandas de corticoide oral, así como el número de visitas a urgencias por exacerbación respiratoria en el año previo. Se diferencia entre leve-moderada que requiere solo tratamiento antibiótico oral y grave que requiere tratamiento antibiótico intravenoso[15, 16].
- Gravedad de las bronquiectasias, mediante Score FACED[16], E-FACED[17].
- Tratamiento seguido por los pacientes en fase estable.
- Pruebas de función pulmonar: espirometría forzada. La capacidad vital forzada (FVC) y el FEV1 se miden en L y expresado como porcentaje del valor teórico esperado para personas del mismo sexo, edad, peso y altura de una población de referencia[18].
- Saturación basal de oxígeno en fase estable, prueba de la marcha de los 6 minutos.
- Pruebas de laboratorio: genotipo de alfa 1 antitripsina, recuento leucocitario y reactantes de fase aguda (fibrinógeno, ferritina, alfa 1 antitripsina y proteína C reactiva).
- Datos microbiológicos: volumen de expectoración según estimación del paciente en los tres días previos a la visita, tipo de expectoración (mucosa, mucopurulenta, purulenta)[19], cultivo de esputo en los últimos 12 meses, especificando microorganismos potencialmente patógenos, fecha de la primera colonización e historia de infección bronquial crónica.
- Datos radiológicos: gravedad de las bronquiectasias en la TCAR (tomografía computarizada de alta resolución): medido con dos sistemas de puntuación: sistema de puntuación Bhalla modificado[20] y puntuación de REIFF modificada[21].
- Cuestionarios de calidad de vida. CFQ-R[22].

3. Evaluación oftalmológica:

- Evaluación oftalmológica general: agudeza visual en optotipo EDTRS CHART 2, toma de presión intraocular con tonómetro de Goldman, evaluación del polo anterior mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura (córnea, conjuntiva, parpados, cámara anterior, iris, cristalino) y evaluación del polo posterior con lente de Volk superfield.

- Evaluación de la superficie ocular:
  - o Determinación de secreción lagrimal mediante del test de Schirmer tipo I sin anestesia. Se realizará colocando una tira estandarizada de celulosa (Alcon) sobre la conjuntiva tarsal inferior[23].
  - o Tinción corneal con fluoresceína según esquema Oxford. Instilando una gota de fluoresceína sódica al 2% en fondo de saco conjuntival inferior y a los dos minutos examen de córnea y conjuntiva con luz azul cobalto[24].
  - o Tiempo de ruptura de la película lagrimal o Break up Time (BUT). Después de instilar fluoresceína se evalúa con la lámpara de hendidura con el filtro azul de cobalto el tiempo que tarda en observarse la ruptura de la película lagrimal desde el último parpadeo. Son indicativos de síndrome de ojo seco valores inferiores a 10 segundos[25].
  - o Tinción córnea-conjuntival con verde de lisamina siguiendo el esquema de van Bijsterveld (Anexo 5) detección cualitativa de concentraciones elevadas de la proteína MMP-9 mediante test Inflammadry[26].
  - o Tomografía corneal: se realizará a los pacientes una tomografía corneal mediante topógrafo Pentacam Typ 70700 (Oculus,EEUU) en condiciones escotópicas. El modelo de análisis utilizado es el mapa topométrico y se tienen en cuenta los valores de curvatura de la cara anterior (K1 y K2), considerando patológicas curvaturas superiores a 48D, y valores de paquimetría central, paquimetría del ápex y paquimetría más fina, considerando patológicos valores menores a 500 micras. Se analizarán también valores referentes a la cámara anterior: volumen, amplitud y ángulo.
  - o Calidad visual mediante test estandarizado de OSDI (ocular Surface disease index)[27].
- Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. SD-OCT Cirrus, modelo 500. Se realizarán dos protocolos de adquisición: cubo macular 512 x 128. Cubo de disco óptico 200 x 200. Se aplicarán dos protocolos de análisis: pRNFL (retinal nerve fiber layer) y CCG (complejo de células ganglionares).

Análisis estadístico: los datos se analizarán mediante el programa estadístico IBM SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para Windows. Los resultados se expresarán como porcentajes para datos cualitativos y como media ± desviación estándar o medianas (rangos intercuartílicos) para datos cuantitativos en función de la distribución de los datos. Se analizará la distribución de los datos mediante el uso de la prueba de Kolmogorov- Smirnov. Las variables categóricas serán analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer, y los datos cuantitativos mediante la prueba de la t-student o la de U-Mann-Whitney, según proceda. Se elaborará un score inflamatorio total basado en los principios estadísticos de Bonifaccio *et al.* para el INFLA-score en el estudio Molisani[28] .Para ello se seleccionan cuatro biomarcadores de inflamación sistémica (eosinófilos, neutrófilos, PCR y alfa 1 antitripsina). Se divide cada variable en deciles. Los deciles más altos reciben una puntuación de 1 a 4, mientras que los más bajos reciben una puntuación de -4 a -1. El quinto y sexto deciles reciben una puntuación de 0. La puntuación obtenida en cada biomarcador se suma en el score total inflamatorio. La significación se fijará en $p < 0,05$.

Nuestro estudio presenta las siguientes fortalezas: la investigación aborda la intersección entre FQ, una enfermedad sistémica con alta morbimortalidad, y las alteraciones oftalmológicas, un área poco explorada. Esto puede ofrecer nuevos conocimientos sobre las complicaciones oculares en personas con FQ, contribuyendo a mejorar su manejo clínico. El proyecto involucra a especialistas de diferentes disciplinas, como oftalmología, neumología y endocrinología, lo que garantiza un enfoque integral y profundo de los aspectos clínicos y científicos. Se trata de un estudio clínico observacional transversal, que incluye criterios de inclusión y exclusión bien definidos, garantizando la homogeneidad de la muestra. Además, el tamaño muestral ha sido calculado cuidadosamente para asegurar la potencia estadística adecuada. La inclusión de un grupo control sano y emparejado por edad y sexo permite establecer comparaciones significativas, lo que refuerza la validez de los resultados obtenidos. La investigación busca correlacionar alteraciones oftalmológicas con biomarcadores de inflamación sistémica, lo que podría ayudar a identificar indicadores precoces de daño ocular en personas con FQ. El proyecto cumple con altos estándares éticos, siguiendo la Declaración de Helsinki y las normativas de protección de datos, lo que asegura la integridad y confidencialidad de la información recopilada. La posibilidad de identificar nuevos tratamientos para mejorar la salud ocular en personas con FQ, a través del estudio de la activación de CFTR y sus efectos en la película lagrimal, representa un avance potencialmente significativo en el manejo de la enfermedad.

Con respecto a las limitaciones, al tratarse de un estudio de pacientes con una enfermedad rara como es la fibrosis quística y ser un proyecto unicéntrico, el número de sujetos reclutado puede ser pequeño. Se estima un porcentaje de falta de respuesta (por diferentes motivos) de un 5% de los pacientes candidatos. No obstante, y pese a estas limitaciones, este trabajo podría servir de base para realizar posteriormente un estudio que implicara a más unidades de FQ ya que actualmente hay muy pocos estudios que valoren la afectación oftalmológica en este grupo de pacientes. En definitiva, aunque la n está calculada para demostrar significación estadística, se obtendría mayor poder estadístico con una población mayor. Por otro lado, al tratarse de un estudio trasversal no se pueden extraer conclusiones de causalidad.

CONCLUSIONES

Si los resultados esperables se confirman es decir, que las personas con FQ tienen problemas de superficie ocular relacionados con la expresión anómala de la proteína CFTR a nivel de la superfice ocular, se deberían aplicar protocolos para el cuidado oftalmológico en las personas con FQ en la práctica clínica habitual. La implicación multidisciplinar de profesionales hace que a raiz del proyecto de investigación se pueda facilitar la puesta en marcha de un protocolo de seguimiento de este grupo de pacientes en nuestro centro. La colaboración de diversos profesionales (neumólogos/ oftalmólogos) de forma multidisciplinar (de manera estructurada y protocolizada) así como la difusión de los conocimientos estudiados, permitirá mejorar la calidad asistencial de las personas con FQ y reducir la variabilidad en la práctica clínica.

Con respecto a los problemas derivados de la insuficiencia respiratoria a nivel del nervio óptico, si los resultados son similares en FQ a los encontrados en pacientes con SAOS o EPOC, se podrían llevar a cabo esquemas de cribado en este grupo de pacientes para reducir la morbimortalidad y los costes asociados de la enfermedad en estadíos más avanzados.

Es previsible la publicación de los resultados de la investigación en revistas de impacto del área de Respiratorio y Oftalmología. Nuestro trabajo contribuirá a aportar información sobre los problemas oftalmológicos en personas con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2023; 389 (18): 1.693–707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
2. Mores AM, Casey SD, Felix CM et al. Small-molecule CFTR activators increase tear secretion and prevent experimental dry eye disease. FASEB J. 2016 May; 30 (5): 1.789–97. doi: 10.1096/fj.201500180
3. Zaidi TS, Lyczak J, Preston M et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated corneal epithelial cell ingestion of Pseudomonas aeruginosa is a key component in the pathogenesis of experimental murine keratitis. Infect Immun.1999; 67 (3): 1.481–92. doi:10.1128/IAI.67.3.1481-1492.1999.
4. Castagna I, Roszkowska AM, Fama F et al. The eye in cystic fibrosis. Eur J Ophthalmol. 2001; 11 (1): 9–14. doi: 10.1177/112067210101100103.
5. Mrugacz M. CCL4/MIP-1beta levels in tear fluid and serum of patients with cystic fibrosis. J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res. 2010 Jul; 30 (7): 509–12. doi: 10.1089/jir.2009.0048.
6. Giannakouras P, Kanakis M, Diamantea F et al. Ophthalmologic manifestations of adult patients with cystic fibrosis. Eur J Ophthalmol. 2022 Mar; 32 (2): 976–83. doi: 10.1177/11206721211019845.
7. Mrugacz M, Zak J, Bakunowicz-Lazarczyk A et al. Flow cytometric analysis of HLA-DR antigen in conjunctival epithelial cells of patients with cystic fibrosis. Eye Lond Engl. 2007 Aug; 21 (8): 1.062–6. doi: 10.1038/sj.eye.6702365.
8. Levin MH, Verkman AS. Aquaporins and CFTR in Ocular Epithelial Fluid Transport. J Membr Biol. 2006; 210 (2): 105–15. doi: 10.1007/s00232-005-0830-6.
9. Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. Am J Ophthalmol. 2011 May 1; 151 (5): 792-798.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.032.
10. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul; 15 (3): 276–83. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
11. Ugurlu E, Pekel G, Altinisik G et al. New aspect for systemic effects of COPD: eye findings. Clin Respir J. 2018; 12 (1): 247–52. doi: 10.1111/crj.12534.
12. Ozcimen M, Sakarya Y, Kurtipek E et al. Peripapillary choroidal thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cutan Ocul Toxicol. 2016; 35 (1): 26–30. doi:10.3109/15569527.2015.1029665.
13. Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC et al. Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. Thorax. 2007; 62 (10): 861–7. doi: 10.1136/thx.2006.072298.
14. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol. 2018 Feb 1; 54 (2): 79–87. doi: 10.1016/j.arbres.2017.07.017.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40 (5): 373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
16. Patel S. Multidimensional Approach to Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: the FACED Score. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192 (2): 250–1. doi: 10.1164/rccm.201503-0493LE.
17. Ma MG, Ra A, R G et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jan 18; 12: 275–84. doi: 10.2147/COPD.S101396.
18. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986; 22 (3): 217–24.
19. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K et al. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2009 Aug; 34 (2): 361–4. doi: 10.1183/09031936.00163208.
20. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991 Jun; 179 (3): 783–8. doi: 10.1148/radiology.179.3.2027993.
21. Reiff DB, Wells AU, Carr DH et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol. 1995 Aug; 165 (2): 261–7. doi: 10.2214/ajr.165.2.7618540.
22. Solé A, Olveira C, Pérez I et al. Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult): New tool for monitoring psychosocial health in CF. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2018 Sep; 17 (5): 672–9. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.004.
23. Rodney WM, Louie J, Puffer JC. Schirmer's test of lacrimation. Am Fam Physician. 1981 Nov; 24 (5): 161–4.
24. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003 Oct; 22 (7): 640–50. doi: 10.1097/00003226-200310000-00008.
25. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ. Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. Acta Ophthalmol (Copenh). 1986 Aug ;64 (4): 441–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.1986.tb07045.x.
26. Sambursky R, Davitt WF, Friedberg M et al. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. Cornea. 2014 Aug; 33 (8): 812–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000184.
27. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Nov 7; 52 (12): 8.630–5. doi: 10.1167/iovs.11-8027.
28. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. Haematologica. 2016 Nov; 101 (11): 1.434–41. doi: 10.3324/haematol.2016.146332.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de investigación que constituye mi futura tesis doctoral no habría sido posible sin el apoyo financiero de NEUMOSUR a quien expreso mi más sincero agradecimiento. Deseo expresar nuestra más profunda gratitud a los miembros del equipo investigador y directora de tesis cuyos conocimientos, orientación y apoyo constante fueron fundamentales en este proyecto. Agradezco también al Hospital Regional Universitario de Málaga por proporcionarme el entorno y los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.