



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES
OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS
QUÍSTICA**

Patricia Gutiérrez Castaño

Noviembre 2025

Directora:

Casilda Oliveira Fuster

Tutora


Casilda Oliveira Fuster





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Patricia Gutiérrez Castaño

 <http://orcid.org/0009-0002-9261-7552>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Dña Patricia Gutiérrez Castaño

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACINAL Y NUEVAS TECNOLOGIAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con Fibrosis Quística

Realizada bajo la tutorización de Casilda Oveira Fuster y dirección de Casilda Olveira Fuster

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 28 de Noviembre de 2025

Fdo.: Doctorando/a	Fdo.: Tutor/a
Fdo.: Director/es de tesis	Fdo.:

29071

D^a Casilda Oliveira Fuster

Doctora en medicina y profesora titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA/N Que D^a Patricia Gutiérrez Castaño, DNI :

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística” que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

REFERENCIA DE LA PUBLICACION AVAL. Gutiérrez P, Jiménez L, Martínez J, Alba C, Girón MV, Oliveira G, et al. Dry eye disease and morphological changes in the anterior chamber in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2025 May;24(3):626–33.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades, ni será utilizada en tesis posteriores en la Universidad de Málaga ni en otras universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga 28 de noviembre 2025.

Firman todos

Director/es

Director/a: _____

Tutor/a: _____

AGRADECIMIENTOS

Gracias Casilda por darme la oportunidad de embarcarme en este proyecto, por guiarme en el camino de la excelencia y por ser una fuente constante de inspiración y motivación.

A mis compañeros Laura, Jessica, Julio y Mariví, por colaborar con entusiasmo y compromiso en el trabajo de campo, y por su apoyo humano y profesional durante todo el proceso.

A Pedro, por hacer fácil lo difícil, algo que solo ocurre en personas verdaderamente inteligentes.

A Carmen por ayudarme a alinear ideas y por dar el impulso final.

A Fran, por su cercanía, amor y empatía, por estar a mi lado día a día y por comprender mis ausencias incluso cuando ni yo misma las entendía.

A mi madre por enseñarme con su ejemplo la cultura del esfuerzo y del sacrificio.

A mi padre, por emocionarse como nadie con cada uno de mis logros, gracias a él estoy aquí.

A mis amigas, mi otra familia, por su presencia incondicional, por compartir mi entusiasmo y acompañar con orgullo cada uno de mis avances.

A mis pacientes y controles, el foco y la razón de esta tesis, gracias por su disponibilidad y confianza.

RESUMEN

Introducción:

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CFTR, cuyo producto regula el transporte de agua e iones en epitelios. Su disfunción induce un estado inflamatorio crónico con afectación multiorgánica. Aunque las manifestaciones respiratorias, digestivas y pancreáticas están bien caracterizadas, el impacto oftalmológico permanece insuficientemente descrito. Dado que los epitelios de la glándula lagrimal, conjuntiva y córnea comparten bases estructurales y funcionales con otros tejidos diana de la FQ, es posible que la alteración de CFTR comprometa la superficie ocular y estructuras del segmento anterior del ojo. Además, estudios preliminares han señalado cambios de perfil glaucomatoso en el nervio óptico (p. ej., adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas y modificaciones papilares), que se han atribuido a la hipoxemia crónica derivada de la afectación respiratoria.

El objetivo de este estudio fue caracterizar las alteraciones oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística, poniendo especial énfasis en la superficie ocular, el segmento anterior del ojo y el nervio óptico, así como analizar su posible relación con el grado de inflamación sistémica.

Material y método:

Se diseñó un estudio clínico observacional de tipo transversal. Se incluyeron 45 pacientes con fibrosis quística, a quienes se realizó una evaluación respiratoria integral que incluyó un índice de inflamación sistémica. Estos pacientes fueron comparados con 98 controles sanos, emparejados por edad y sexo.

Todos los participantes fueron sometidos a una evaluación oftalmológica estandarizada que incluyó pruebas diagnósticas de enfermedad de ojo seco.

- Cuestionario de síntomas Ocular Surface Disease Index (OSDI).
- Test de estabilidad de la película lagrimal: Tear Break-up time (T-BUT).
- Test de medida de la secreción lagrimal: Test Schirmer I.
- Test test InflammDry® para detección cualitativa de la proteína MMP-9 en lágrima, un marcador de inflamación local.
- Tomografía corneal con Pentacam® para evaluar el segmento anterior.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) para la medición del grosor del complejo de células ganglionares (CCG) y de la capa de fibras nerviosas peripapilar (pRNFL).

Resultados:

Los pacientes con FQ presentaron una mayor prevalencia de enfermedad de ojo seco, con un porcentaje significativamente superior de valores patológicos en el tiempo de rotura lagrimal (T-BUT: 55.6 % vs 25 %; $p = 0.001$) y en la prueba de Schirmer I (ST1: 40 % vs 19.4 %; $p = 0.009$) en comparación con el grupo control. El 60% de los pacientes con FQ presentaron test InflammDry® positivo.

En el grupo FQ, se observó una correlación inversa entre T-BUT y el índice inflamatorio sistémico ($r = -0.373$; $p = 0.012$), así como entre T-BUT y la eosinofilia periférica ($r = -0.338$; $p = 0.023$).

En cuanto a las medidas del segmento anterior, los pacientes con FQ mostraron una reducción significativa en el espesor corneal central ($p = 0.009$), espesor corneal en el punto más fino ($p = 0.006$), volumen ($p = 0.034$), la profundidad ($p = 0.051$) y el ángulo ($p = 0.011$) de la cámara anterior.

Además, se evidenció una disminución del grosor de la pRNFL en el sector temporal superior ($p = 0.002$).

Conclusiones:

Este estudio pone de manifiesto una mayor prevalencia de la enfermedad de ojo seco tanto hiposecretor como evaporativo en pacientes con fibrosis quística en comparación con la población sana, con una asociación significativa con marcadores de inflamación sistémica.

En el segmento anterior se observaron córneas más finas, menor profundidad y ángulo de cámara anterior, PIO normal y cambios tempranos en el nervio óptico compatibles con daño glaucomatoso incipiente; lo que sugiere un mecanismo de cierre angular y la biomecánica corneal como factores clave, más que la hipoxia respiratoria previamente postulada.

En conjunto, estos resultados sugieren que la fibrosis quística, además de su impacto sistémico, podría predisponer a cambios oculares estructurales con implicaciones funcionales. Se recomienda por tanto vigilancia oftalmológica individualizada para detectar estos cambios, especialmente en el periodo preoperatorio de cualquier cirugía ocular.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrosis quística	
1.1.1. Introducción.....	19
1.1.2. Epidemiología.....	21
1.1.3. Etiopatogenia.....	23
1.1.4. Manifestaciones respiratorias	
1.1.4.1. Respuesta inflamatoria.....	26
1.1.4.2. Infección bronquial crónica	28
1.1.4.3. Exacerbaciones pulmonares	29
1.1.4.4. Gravedad	30
1.1.5. Estado nutricional.....	31
1.1.6. Diagnóstico	
1.1.6.1. Aproximación diagnóstica y sospecha clínica	32
1.1.6.2. Pruebas para confirmar fibrosis quística	32
1.1.6.3. Análisis genético de CFTR.....	32
1.1.6.4. Pruebas electrofisiológicas	33
1.1.6.5. Categorías diagnósticas relacionadas con CFTR	33
1.1.6.6. Diagnóstico por imagen y función pulmonar	33
1.1.6.7. Comunicación del diagnóstico.....	34
1.1.6.8. Estrategias de prevención.....	34
1.1.7. Tratamiento	
1.1.7.1. Terapias dirigidas a la proteína CFTR	35
1.1.7.2. Tratamientos respiratorios.....	38
1.1.7.3. Manejo nutricional y digestivo.....	39
1.1.7.4. Ejercicio físico	40
1.1.7.5. Trasplante de órganos.....	40
1.1.7.6. Avances y futuras perspectivas.....	40
1.2. Enfermedad de ojo seco	
1.2.1. Introducción.....	41
1.2.2. Epidemiología	42
1.2.3. Diagnóstico.	
1.2.3.1. Evaluación de síntomas.....	42
1.2.3.2. Pruebas clínicas y biomarcadores.....	43
1.2.3.3. Proceso diagnóstico.....	44
1.1.3.1 Cribado inicial.....	44
1.1.3.2 Pruebas objetivas de la alteración lagrimal.....	45
1.1.3.3 Diagnóstico subclasificación etiológica.....	46
1.2.4. Enfermedad de ojo seco e inflamación sistémica	46
1.2.5. Tratamiento enfermedad ojo seco.....	47
1.3. Córnea y segmento anterior del ojo	



1.3.1. Córnea	49
1.3.2. Segmento anterior del ojo.....	51
1.3.3. Tomografía corneal (Pentacam™) en la evaluación morfológica del segmento anterior ocular.....	52
1.4. Glaucoma y evaluación del nervio óptico	
1.4.1. Glaucoma.....	53
1.4.1.1. Prevalencia.....	54
1.4.1.2. Fisiopatología.....	54
1.4.1.3. Tratamiento.....	55
1.4.2 Evaluación estructural del nervio óptico mediante OCT.....	56
1.5. Fibrosis quística y superficie ocular.....	59
1.6. Fibrosis quística y neuropatía óptica glaucomatosa.....	61
2. JUSTIFICACIÓN	62
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	
3.1. Hipótesis 1.....	65
3.2. Hipótesis 2	65
3.3. Hipótesis 3.....	65
3.4. Hipótesis 4	65
4. OBJETIVOS CONCRETOS	
4.1. Objetivo principal.....	67
4.2. Objetivos secundarios.....	67
5. MATERIAL Y MÉTODO	
5.1. Diseño del estudio.....	69
5.2. Población de estudio	69
5.2.1. Criterios de inclusión del grupo FQ.....	69
5.2.2. Criterios de exclusión del grupo FQ y grupo control.....	70
5.2.3. Aspectos éticos.....	70
5.3. Evaluación clínica y respiratoria	
5.3.1. Variables clínicas y demográficas.....	71
5.3.2. Evaluación neumológica clínica, funcional, radiológica, inflamatoria y de gravedad	
5.3.2.1. Evaluación neumológica clínica y funcional.....	71
5.3.2.2. Evaluación radiológica.....	72
5.3.2.3. Perfil microbiológico.....	72
5.3.2.4. Parámetros analíticos e inflamatorios.....	73
5.3.2.5. Tratamiento.....	74
5.3.2.6. Índices de gravedad y calidad de vida.....	74
5.4. Evaluación oftalmológica	

5.4.1. Evaluación oftalmológica general.....	76
5.4.2. Evaluación de la superficie ocular.....	77
5.4.3. Evaluación del segmento anterior.....	80
5.4.4. Evaluación del complejo de células ganglionares, la capa de fibras nerviosas peripapilares y la cabeza del nervio óptico mediante SD-OCT..	82
5.5. Tamaño muestral.....	85
5.6. Análisis estadístico.....	85

6. RESULTADOS

6.1. Población estudiada.....	88
6.1.1. Selección de la muestra.....	88
6.2. Características clínicas, funcionales, radiológicas, analíticas, microbiológicas, terapéuticas y calidad de vida del grupo FQ.....	90
6.2.1. Características basales.....	90
6.2.2. Función respiratoria.....	92
6.2.3. Características radiológicas.....	93
6.2.4. Parámetros analíticos.....	93
6.2.5. Tratamiento.....	94
6.2.6. Perfil microbiológico.....	97
6.2.7. Scores de gravedad y calidad de vida.....	97
6.3. Características oftalmológicas en personas con FQ en comparación con controles sanos en el contexto de enfermedad de ojo seco	
6.3.1. Enfermedad de ojo seco y genotipo CFTR en pacientes con fibrosis quística.....	101
6.3.2. Enfermedad de ojo seco e inflamación sistémica en pacientes con fibrosis quística.....	102
6.3.3. Enfermedad de ojo seco y gravedad en fibrosis quística.....	104
6.4. Comparación de parámetros corneales y del segmento anterior entre pacientes con FQ y controles sanos.....	106
6.5. Comparación de valores de tomografía de coherencia óptica (CCG, disco óptico y pCFNR) entre pacientes con FQ y controles sanos.....	108

7. DISCUSIÓN

7.1. Limitaciones y fortalezas.....	114
-------------------------------------	-----

8. CONCLUSIONES.....118

9. ABREVIATURAS.....120

10. BIBLIOGRAFÍA.....124

11. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS

11.1. Publicaciones aval.....	150
11.2. Comunicaciones científicas en congresos.....	151
11.3. Becas.....	152



ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1.....	24
2. Tabla 2.....	37
3. Tabla 3.....	73
4. Tabla 4.....	76
5. Tabla 5.....	83
6. Tabla 6.....	85
7. Tabla 7.....	91
8. Tabla 8.....	92
9. Tabla 9.....	93
10. Tabla 10.....	93
11. Tabla 11.....	94
12. Tabla 12.....	95
13. Tabla 13.....	96
14. Tabla 14.....	97
15. Tabla 15.....	98
16. Tabla 16.....	100
17. Tabla 17.....	102
18. Tabla 18.....	102
19. Tabla 19.....	103
20. Tabla 20.....	104
21. Tabla 21.....	105
22. Tabla 22.....	105

INDICE DE FIGURAS

1. Figura 1.....	19
2. Figura 2.....	22
3. Figura 3.....	23
4. Figura 4.....	45
5. Figura 5.....	49
6. Figura 6.....	51
7. Figura 7.....	53
8. Figura 8.....	54
9. Figura 9.....	57
10. Figura 10.....	59
11. Figura 11.....	77
12. Figura 12.....	79
13. Figura 13.....	80
14. Figura 14.....	80
15. Figura 15.....	81
16. Figura 16.....	82
17. Figura 17.....	89
18. Figura 18.....	101
19. Figura 19.....	103
20. Figura 20.....	107
21. Figura 21.....	108
22. Figura 22.....	110

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrosis quística.

1.1.1. Introducción.

La fibrosis quística (FQ) se origina por mutaciones en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y constituye una de las enfermedades genéticas de mayor prevalencia a escala mundial(1) (2) (3).

La proteína CFTR funciona como un canal de aniones responsable del transporte de cloruro y bicarbonato a través de la membrana apical de las células epiteliales, presentes en las vías respiratorias y en los conductos de diversos órganos epiteliales, entre ellos el páncreas y el intestino, y cuya actividad adecuada resulta esencial para la hidratación y la regulación del pH de las superficies mucosas y de las secreciones epiteliales, procesos fundamentales para la homeostasis y la función normal de los órganos (Figura 1).

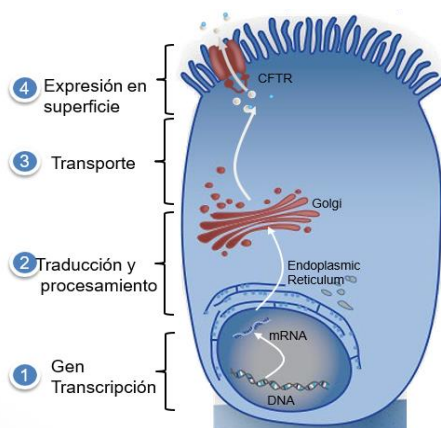


Figura 1. Representación de la proteína CFTR en su estado normal, donde funciona como un canal de cloro en la membrana celular. Extraído de: Rowe SM et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1992-2001; MacDonald KD et al. *Pediatr Drugs.* 2007;9:1-10; Lommatzsch ST et al. *Semin Respir Crit Care Med.*

En la FQ, la disfunción de CFTR perturba este equilibrio, generando un trastorno multiorgánico de elevada complejidad que se caracteriza por enfermedad sinopulmonar crónica con bronquiectasias. Uno de los aspectos clínicamente más relevantes es la insuficiencia pancreática exocrina, presente en un alto porcentaje de los pacientes. Esta alteración conlleva una malabsorción intestinal significativa y contribuye de forma decisiva al desarrollo de deficiencias nutricionales persistentes, con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas (4) (5) (6) (7) (8). Aunque la afectación pulmonar suele manifestarse tras el nacimiento, las alteraciones extrapulmonares, como el daño pancreático y el íleo meconial pueden manifestarse ya en la etapa prenatal. A medida que avanza la edad, muchas personas con FQ desarrollan diabetes asociada a la enfermedad, y un porcentaje reducido presenta riesgo de hepatopatía

grave relacionada con la FQ. La disfunción de CFTR en el conducto sudoríparo provoca una pérdida de sal a través de la piel, utilizada con fines diagnósticos mediante la prueba del sudor, y puede producir deshidratación hiponatémica y alcalosis hipoclorémica. Además, la FQ y sus tratamientos conllevan diversas comorbilidades y complicaciones, como malnutrición, osteoporosis, incremento del riesgo de neoplasias gastrointestinales, trastornos de ansiedad y depresión, pérdida auditiva e insuficiencia renal, en la mayoría de ocasiones vinculada al uso crónico de antibióticos aminoglucósidos (1) (3) (9).

El fenotipo clínico de la FQ muestra una variabilidad sustancial, que va desde enfermedad multiorgánica de inicio temprano hasta manifestaciones oligosintomáticas. Esta variabilidad está determinada en parte por el genotipo de CFTR, que puede traducirse en una pérdida completa de la función o en un grado variable de función residual de CFTR, pero también por genes modificadores de la enfermedad y factores sociales y ambientales, como el entorno doméstico, el nivel socioeconómico individual o la calidad del sistema sanitario(10) (11) (12).

Durante mucho tiempo, la mejora progresiva en la supervivencia de las personas con FQ se basó exclusivamente en el tratamiento de los síntomas mediante soporte nutricional, incluida la sustitución de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles, técnicas de drenaje y limpieza de la vía aérea, fármacos mucoactivos y antibióticos para suprimir la infección, y, en última instancia, el trasplante pulmonar(2) (13). El descubrimiento del gen CFTR en 1989 no solo permitió comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad, sino que también posibilitó el desarrollo de fármacos moduladores de CFTR que utilizan como diana terapéutica el defecto proteico subyacente (14). En un inicio, estos moduladores sólo eran eficaces en un pequeño subgrupo de personas con FQ que portaban la variante poco frecuente G551D, la cual respondía a la monoterapia con el potenciador de CFTR ivacaftor(15). Con la introducción de terapias de combinación doble, que incluían ivacaftor junto con los correctores de CFTR lumacaftor o tezacaftor (16) (17), y, posteriormente, en 2019, la combinación triple de ivacaftor, tezacaftor y un tercer corrector, elexacaftor (12), el tratamiento modulador de CFTR se amplió a un mayor número de pacientes con fibrosis quística, logrando mejoras significativas en la función pulmonar y la calidad de vida.

En este nuevo contexto terapéutico, la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud adquiere una importancia creciente, ya que permite valorar de forma integral el impacto real de la enfermedad y sus tratamientos en la vida diaria de las personas con FQ.

El Cystic Fibrosis Questionnaire Revised(CFQ-R) es un cuestionario específico de calidad de vida para personas con fibrosis quística que evalúa aspectos físicos, emocionales y sociales. Se utiliza tanto en investigación como en práctica clínica para complementar los parámetros fisiológicos y ofrecer una visión más integral del estado del paciente. Resulta útil para complementar las herramientas convencionales a la hora de decidir el momento de inclusión en la lista de trasplante pulmonar. En particular, la escala de funcionamiento físico predice mejor la mortalidad que parámetros tradicionales como

el FEV₁, permitiendo identificar a pacientes con mayor riesgo de fallecer en la lista de espera, incluso con valores similares de función pulmonar(18).

La versión española del cuestionario (CFQ-R 14+) ha sido validada para adolescentes y adultos, demostrando una buena fiabilidad y una adecuada capacidad para discriminar entre distintos niveles de gravedad clínica (19). En España también se ha validado la versión electrónica del cuestionario (e-CFQ-R Teen/Adult) (20), que ha mostrado una alta concordancia con la versión en papel, así como ventajas prácticas como su facilidad de uso, rapidez en la obtención de resultados y menor probabilidad de errores en el registro. Su implementación contribuye a un seguimiento más integral y centrado en el paciente, mejorando la toma de decisiones clínicas y la calidad de la atención.

En este contexto, la versión española del Leicester Cough Questionnaire (LCQ-Sp) se ha validado recientemente como una herramienta fiable, válida y sensible para cuantificar el impacto de la tos en pacientes adultos con FQ. Este cuestionario ha demostrado ser útil para detectar cambios clínicos relevantes, especialmente durante las exacerbaciones, lo que lo convierte en una herramienta complementaria de interés para el seguimiento de estos episodios(21).

Además de contar con herramientas validadas para medir la calidad de vida, como el CFQ-R, es importante tener en cuenta otros factores que también la afectan, como la salud mental.

Un estudio multicéntrico en España reveló que un porcentaje significativo de adultos con FQ presenta síntomas de ansiedad (29.7 %) y depresión (12.2 %), los cuales se asocian de manera independiente con una peor calidad de vida, independientemente de la función pulmonar (22). Estos hallazgos subrayan la importancia de incluir el cribado y abordaje de la salud mental como parte del enfoque integral del paciente con FQ (23)

Estos datos refuerzan la importancia de adoptar un enfoque multidimensional y centrado en el paciente, que contemple no solo las manifestaciones clínicas y funcionales de la FQ, sino también el bienestar psicológico y social.

1.1.2. Epidemiología

La FQ, descrita en 1938 , presenta una distribución geográfica extensa. Aunque se ha observado una mayor prevalencia en poblaciones de ascendencia europea con incidencias estimadas de 1:1,350 a 1:6.000. también se han comunicado tasas de 1:7.500 a 1:15.000 en Brasil, 1:14.000 en personas afro-sudafricanas, 1:10.000 a 1:40.000 en la India y 1:350.000 en Japón (1) (24) En los países desarrollados, la incidencia de nuevos casos en adultos ha disminuido, en parte debido a un mayor uso de pruebas prenatales. Sin embargo, en regiones donde se asumía que la FQ sólo afectaba a individuos de ascendencia europea, la escasa concienciación y la infraestructura diagnóstica limitada retrasaron la identificación de esta enfermedad (25). De esta forma, la presencia de FQ en países del sudeste asiático, centro y

sudamérica, y África se ha reconocido de manera más amplia apenas en la última década, mientras que en muchos otros lugares la incidencia real permanece desconocida (26). Teniendo en cuenta datos provenientes de registros establecidos en economías desarrolladas, se estima que más de 180.000 personas padecen FQ en todo el mundo (Figura 2) (1) (26).

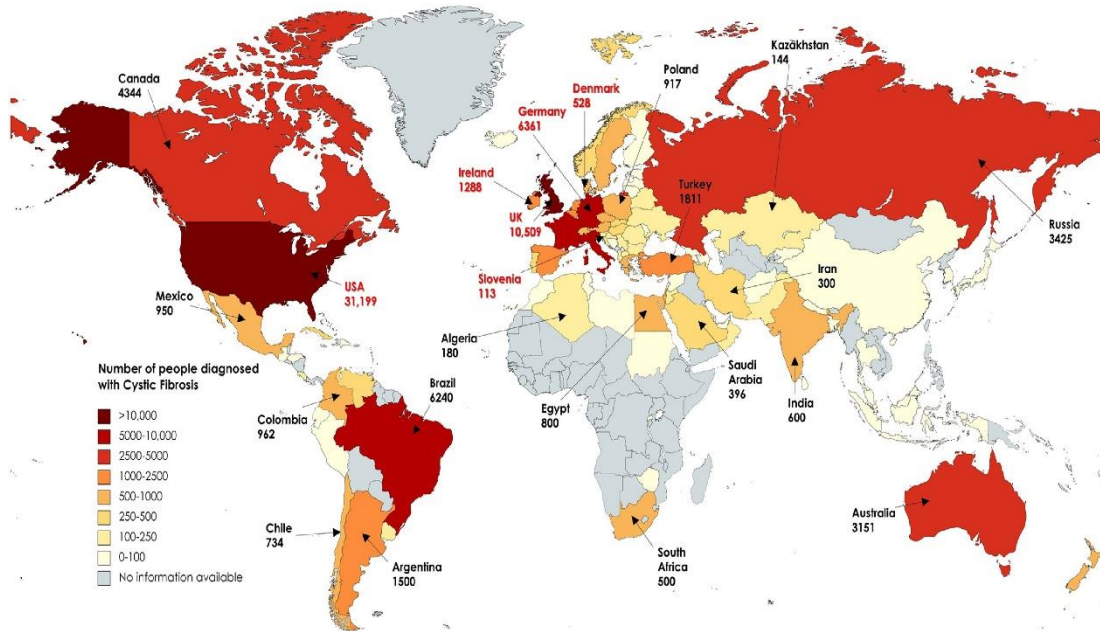


Figura 2. Mapa que representa la prevalencia estimada de pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el mundo. Extraído de: Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022 May 1;21(3):456–62.

En Europa, la prevalencia al nacimiento varía significativamente entre países, con estimaciones que oscilan entre 1 por cada 2.000 a 1 por cada 6.000 recién nacidos vivos en Europa occidental (27) (28). Por ejemplo, en Noruega, la incidencia es de 1/6.500, mientras que en Finlandia es de 1/25.000. Esta variabilidad puede atribuirse a diferencias genéticas, eficacia en los programas de cribado neonatal y calidad de los registros de pacientes.

En España el último registro de 2022 contenía datos de 2.476 pacientes. Según este registro más de la mitad de los casos de pacientes adultos tienen una edad media de 24.22 años (29) (30)

Cabe destacar que, en las últimas décadas, la detección prenatal y el asesoramiento genético han contribuido a modificar la incidencia de nuevos casos en adultos, especialmente en los países con acceso a técnicas de diagnóstico preimplantacional y prenatal.

Finalmente, aunque la FQ continúa considerándose una enfermedad rara en términos epidemiológicos, los avances terapéuticos y el aumento en la supervivencia de los pacientes han dado lugar a un creciente número de adultos que viven con la enfermedad, lo que plantea nuevos desafíos asistenciales y de investigación para las próximas décadas.

1.1.3. Etiopatogenia

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *CFTR*, localizado en 7q31.2 del cromosoma 7 (1) (2). Este gen codifica una glucoproteína de membrana que funciona como un canal de cloro regulado por AMP cíclico, perteneciente a la familia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*). Su expresión se da en los epitelios exocrinos del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario, desempeñando un papel clave en la regulación del transporte de iones y agua. La disfunción del canal *CFTR* altera el movimiento de cloro y bicarbonato a través de la membrana apical de los epitelios, lo que provoca secreciones espesas y deshidratadas, afectando a diversos órganos. En el sistema respiratorio, esta alteración dificulta el aclaramiento mucociliar, favoreciendo la acumulación de moco viscoso y la colonización bacteriana crónica, lo que desencadena una respuesta inflamatoria persistente caracterizada por la presencia de neutrófilos, citocinas y quimiocinas proinflamatorias (31). Se ha observado que la inflamación se inicia en etapas tempranas de la enfermedad, incluso en lactantes asintomáticos. A medida que progresa la patología, la acumulación de neutrófilos en el epitelio de las vías aéreas y la liberación de ADN extracelular, proteasas y especies reactivas de oxígeno generan daño tisular, promoviendo la obstrucción bronquial y el deterioro estructural pulmonar. En estadios avanzados, la inflamación crónica y la infección persistente conducen a una destrucción progresiva del parénquima pulmonar y al desarrollo de insuficiencia respiratoria, principal causa de morbilidad y mortalidad en la FQ (Figura 3) (1) (31)

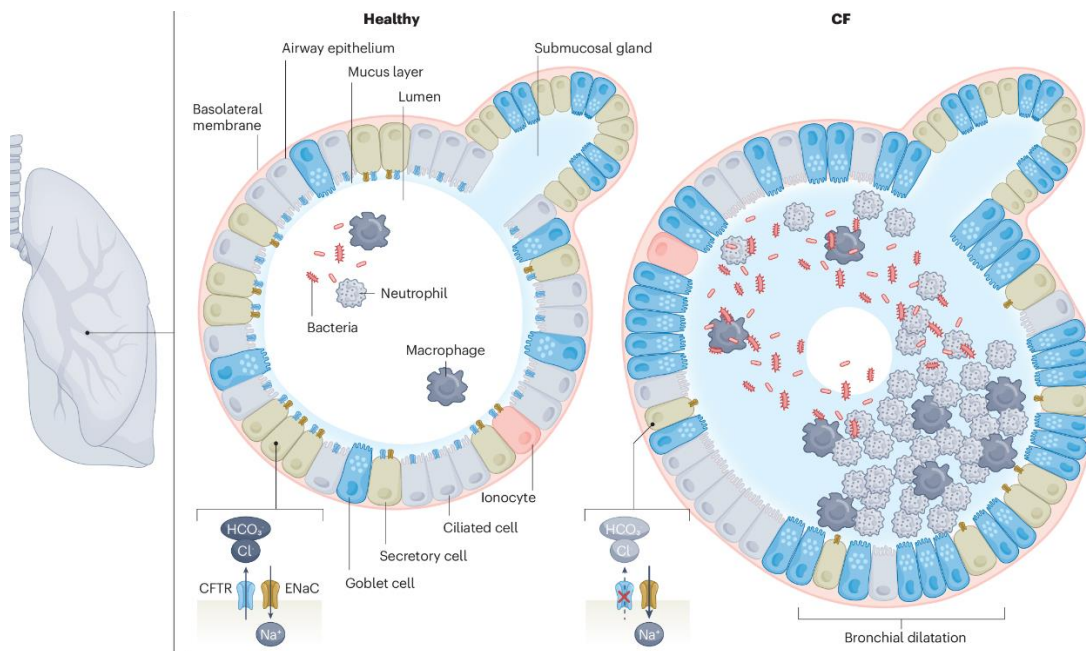


Figura 3. Comparación del epitelio bronquial en un paciente sano (izquierda) y en un paciente con disfunción del *CFTR* (derecha). En el epitelio sano se observa una estructura normal con adecuada hidratación de la superficie. En contraste, el epitelio con disfunción de *CFTR* muestra acumulación de moco denso y presencia de células inflamatorias, características asociadas con la alteración en el transporte de iones. Extraído de: Mall MA, Burgel PR, Castellani C et al. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2024 Aug 8;10(1):53

CFTR

Se han identificado más de 2.000 variantes del gen CFTR, de las cuales al menos varios cientos pueden causar FQ cuando están presentes en ambos alelos (32). La proteína CFTR, conformada por dos dominios de paso de membrana, dos dominios de unión a nucleótidos y un dominio regulador (R), actúa como un canal de cloruro y bicarbonato cuya expresión en numerosos epitelios explica la afectación multiorgánica característica de la FQ(33). La gravedad de la enfermedad puede variar debido a la influencia de genes modificadores como *SLC6A14* y *SLC9A3*.

Tradicionalmente, las mutaciones de CFTR se han clasificado en seis categorías, según su principal mecanismo patogénico (clases I a VI)(Tabla 1) (34). La mutación más frecuente, F508del, pertenece a la clase II y se encuentra en aproximadamente 90% de las personas con FQ de ascendencia europea y en 80% de los casos a nivel mundial. En España está presente en el 28% de los pacientes con FQ (35) (36). Sin embargo, diversas mutaciones pueden compartir rasgos propios de varias clases, por lo que esta clasificación no es estrictamente excluyente.

Tabla 1. Clasificación clásica de las mutaciones del gen CFTR según su impacto en la síntesis, procesamiento y función de la proteína

Clase	Defecto principal	Consecuencia funcional	Ejemplo de mutaciones
I	Falta de síntesis de CFTR	No se produce proteína funcional	G542X, W1282X, R553X
II	Defecto en el procesamiento y tráfico de CFTR	La proteína no alcanza la membrana celular	F508del, N1303K
III	Defecto en la regulación del canal CFTR	La proteína llega a la membrana, pero no se abre correctamente	G551D, S549R
IV	Defecto en la conductancia iónica	La proteína está en la membrana pero tiene menor flujo de iones	R117H, D1152H
V	Reducción de la cantidad de proteína funcional	Se produce menos proteína CFTR funcional	A455E, 3849+10kbC→T
VI	Aumento en la degradación de CFTR en la membrana	Menor estabilidad de la proteína en la membrana celular	4326delTC, Q1412X

Tabla 1. Clasificación clásica de las mutaciones del gen CFTR según su impacto en la síntesis, procesamiento y función de la proteína

Las bases de datos actuales llevan a cabo la clasificación en función de tres categorías principales, que incluyen función mínima, función residual y función de apertura del canal (gating) (17) (37) (38) (39) (40):

- **Función mínima:** Las mutaciones que causan una función mínima o ausencia de función resultan en la no expresión o una expresión extremadamente reducida de la proteína CFTR en la superficie celular. La mutación más conocida en esta categoría es F508del, donde la proteína es mal plegada y no se transporta correctamente a la membrana celular, por lo que no realiza ninguna función de transporte de iones.
- **Función residual:** Las mutaciones que causan función residual permiten que una pequeña cantidad de proteína CFTR llegue a la membrana celular y conserve algo de actividad de transporte de iones, pero no suficiente para que la función sea completamente normal, por lo que tienen una actividad limitada en comparación con la proteína CFTR normal. Sin embargo, los efectos pueden ser menos graves que en los casos de función mínima, dependiendo de la cantidad de proteína CFTR funcional que quede.
- **Función de apertura de canal (gating):** Las mutaciones en esta categoría afectan la apertura del canal CFTR y la capacidad de la proteína para permitir el paso de iones a través de la membrana. Aunque la proteína puede estar correctamente localizada en la membrana celular, la capacidad del canal para abrirse y permitir el paso de cloro y otros aniones está alterada.

En España, el estudio de las mutaciones del gen *CFTR* ha permitido conocer mejor la diversidad genética de la fibrosis quística. Se han identificado numerosas variantes con diferentes frecuencias y distribuciones según la región, lo que aporta información clave para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

El estudio Spectrum of Mutations in the CFTR Gene in Cystic Fibrosis Patients of Spanish Ancestry (Alonso et al., 2006) (41) llevó a cabo una revisión detallada del panorama genético de la fibrosis quística en España. En esta investigación se analizaron 1.954 alelos de pacientes españoles, permitiendo identificar un total de 121 mutaciones diferentes, lo que representa el 96% de los alelos asociados a la enfermedad en esta población. La mutación más frecuente encontrada fue la F508del, presente en el 51.74% de los casos. Otras mutaciones comunes incluyeron G542X, N1303K, 1811 + 1.6kbA > G, R334W, L206W, 711 + 1G > T y Q890X, cada una con una prevalencia superior al 1%. Además, se observó que algunas mutaciones tienen una distribución geográfica específica dentro del país. Por ejemplo, la mutación 2789 + 5G > A es más frecuente en las Islas Baleares, mientras que la 1609delCA se encuentra con mayor incidencia en Aragón.

Esta variedad de mutaciones muestra la complejidad genética de la fibrosis quística y cómo ciertas mutaciones se distribuyen de forma distinta según la región, debido a factores históricos y poblacionales.

Un estudio histórico-genético reveló que la mutación G542X, presente en el 8 % de los casos a nivel nacional, alcanza frecuencias más elevadas en la costa mediterránea (14 %) y las Islas Canarias (hasta 25 %), concentrándose mayoritariamente en regiones como Andalucía, Murcia, Valencia, Cataluña y Canarias. Esta mutación, junto con F508del ,la

más frecuente en el país, comparte un haplotipo raro que sugiere un origen común. Se plantea que F508del ya existía en la península ibérica antes de las invasiones indoeuropeas, mientras que G542X habría sido introducida por los fenicios hace entre 2.500 y 3.000 años (42). Un estudio en 972 pacientes españoles identificó, además de estas mutaciones comunes, 42 variantes adicionales con baja frecuencia, dejando un 21,8 % de los alelos sin caracterizar, lo que evidencia la diversidad genética derivada del mestizaje histórico y del aislamiento de ciertas poblaciones regionales (43). En la Región de Murcia, estudios más recientes identificaron una menor frecuencia de F508del respecto a la media nacional, así como mutaciones poco comunes como A1006E y K710X, exclusivas de esta zona. Además, un alto porcentaje de pacientes murcianos presenta genotipos de alto riesgo, asociados con una evolución clínica más desfavorable (44) (45) .

Estas particularidades genéticas reflejan una menor mezcla regional y subrayan la necesidad de utilizar herramientas diagnósticas adaptadas localmente.

1.1.4. Manifestaciones respiratorias.

La elevada morbimortalidad de la fibrosis quística está principalmente vinculada a la afectación pulmonar y sus complicaciones, determinando en gran medida el pronóstico de la enfermedad (1)

La enfermedad pulmonar en la FQ se caracteriza fundamentalmente por la imposibilidad de eliminar eficazmente el moco de las vías respiratorias. El moco en individuos con FQ presenta una elevada viscosidad y propiedades físicoquímicas alteradas que promueven una afección mucoobstructiva progresiva, con formación de tapones de moco, infección crónica e inflamación, que conlleva daño estructural broncopulmonar y reducción de la función respiratoria (1) (2) (31) (46).

1.1.4.1 Respuesta inflamatoria.

Un factor central en la progresión del daño broncopulmonar en la FQ es la respuesta inflamatoria, la cual se inicia de forma temprana y persiste de manera crónica a lo largo del curso de la enfermedad.

La progresión de la enfermedad mucoobstructiva exacerba la inflamación, en parte debido a la hipoxia epitelial, lo que induce la sobreexpresión local de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MMPs), tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, HMGB1, MMP1 y MMP9 (33). Esta respuesta inflamatoria se caracteriza por una marcada infiltración de neutrófilos y una elevada actividad de elastasa, factores que aceleran el daño estructural temprano y favorecen la aparición de bronquiectasias (1) (2).

La inflamación pulmonar no se limita al tejido respiratorio, ya que induce una respuesta inflamatoria sistémica mediada por moléculas como la interleucina-6 (IL-6). La actividad de IL-6 está regulada por la metaloproteasa ADAM-17 (TACE), que también modula la expresión de TNF- α , una citocina clave en la inflamación crónica. Algunos de los

marcadores de inflamación sistémica presentes en pacientes con FQ son la calprotectina, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (as-PCR)(47), la eosinofilia y neutrofilia periférica (48), la alfa-1 antitripsina (49) y la ferritina. Estos biomarcadores reflejan la activación inmunitaria persistente y se asocian con la progresión del daño pulmonar, la gravedad de la inflamación crónica y el pronóstico de la enfermedad (50).

Diversos estudios han resaltado el papel de los biomarcadores inflamatorios sistémicos en la evaluación de la gravedad en pacientes con bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística.

En primer lugar, el cociente neutrófilo-linfocito (NLR) se ha consolidado como un marcador accesible y económico de inflamación. Su elevación se ha relacionado con un mayor número y gravedad de exacerbaciones, peor función pulmonar y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que lo convierte en una herramienta útil para estratificar el riesgo clínico (51).

Asimismo, se han identificado fenotipos clínicos basados en los niveles de neutrófilos en sangre periférica. Aquellos pacientes con cifras más elevadas muestran una evolución más desfavorable: mayor inflamación sistémica, peor estado nutricional, mayor número de comorbilidades y deterioro de la función pulmonar (52).

En el análisis del registro RIBRON, se clasificaron tres fenotipos clínicos según distintos biomarcadores (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, PCR y hemoglobina). El grupo más grave presentó un perfil inflamatorio más intenso, con peor función pulmonar, desnutrición, mayor frecuencia de exacerbaciones y colonización por *P. aeruginosa*, incluso excluyendo a los pacientes con EPOC (53).

Por otro lado, la proteína C reactiva (PCR), incluso en periodos de estabilidad clínica, se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de exacerbaciones graves, reforzando su utilidad como marcador pronóstico (54).

Finalmente, los niveles bajos de eosinófilos se han vinculado con una evolución más desfavorable: mayor gravedad clínica, peor función pulmonar y más exacerbaciones, por lo que podrían considerarse un biomarcador negativo en el contexto de las bronquiectasias no FQ (55).

Por otra parte, investigaciones in vitro sugieren que algunas citocinas pueden modular la eficacia de los moduladores de CFTR (56). Por ejemplo, la adición de TNF e IL-17 en modelos celulares ha mostrado mejoras en el pH del líquido superficial de las vías respiratorias (57). Sin embargo, la expresión de citocinas inflamatorias varía entre los individuos con FQ, lo que puede influir de manera diferencial en la respuesta a los moduladores. La sobreexpresión de TGF- β 1 reduce la expresión del ARNm de *CFTR* mutado, disminuyendo así la eficacia de los moduladores. Además, TGF- β 1 inhibe la función de los canales BK, reduciendo la salida residual de cloruros a través de la membrana apical.

Diversos estudios también han relacionado la disfunción del canal *CFTR* con alteraciones en la función de las células inflamatorias, como la reducción de la capacidad fagocítica de macrófagos y neutrófilos (58).

A pesar de los avances terapéuticos, la inflamación en la fibrosis quística parece persistir sin un control completo en pacientes tratados con moduladores de *CFTR*, especialmente en aquellos que presentan daño pulmonar estructural avanzado (59). Estudios clínicos han demostrado que los moduladores de *CFTR* reducen la inflamación de las vías respiratorias pero no logran restablecer los niveles fisiológicos tras 12 meses de tratamiento (60) (61) (62) (63), lo que subraya el impacto persistente de la inflamación en estos pacientes.

En este contexto, el tratamiento con azitromicina ha demostrado beneficios inmunomoduladores. Un estudio transversal realizado en adultos con FQ clínicamente estables reveló que los pacientes tratados con azitromicina, a pesar de presentar una forma más severa de la enfermedad, mostraban niveles significativamente más bajos de $\text{TNF-}\alpha$, un marcador clave de inflamación sistémica. Este hallazgo sugiere que la azitromicina podría contribuir a modular la respuesta inflamatoria en la FQ y mejorar ciertos parámetros clínicos, lo que refuerza su papel como tratamiento complementario (64).

Comprender la interacción entre la inflamación pulmonar y sistémica es fundamental para optimizar el tratamiento de la fibrosis quística, mejorar la calidad de vida de los pacientes y desarrollar terapias más efectivas que reduzcan el daño inflamatorio sin comprometer las defensas inmunitarias.

1.1.4.2 Infección bronquial crónica

La depuración mucociliar insuficiente de los patógenos inhalados y los defectos inmunitarios en las células inflamatorias predisponen a las personas con fibrosis quística (FQ) a padecer infecciones crónicas de la vía aérea (65). De hecho, la cronicidad de estas infecciones constituye un rasgo distintivo de la progresión de la enfermedad pulmonar (66). Aunque la erradicación inicial, especialmente de *Pseudomonas aeruginosa*, es un objetivo clínico prioritario en la edad pediátrica, muchos adultos con FQ desarrollan infecciones crónicas causadas por patógenos “clásicos” como *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, el complejo *Burkholderia cepacia* y *Aspergillus fumigatus* (1) (67) (68) (69)

Un estudio español evidenció que la colonización crónica por hongos filamentosos, entre ellos *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* y *Lomentospora prolificans*, no constituye una mera presencia comensal, sino que se asocia significativamente con un deterioro persistente de la función pulmonar (FEV_1 y FVC), un mayor número de hospitalizaciones y una peor calidad de vida, especialmente en los dominios físico y emocional. Asimismo, se observó que la instauración de un tratamiento antifúngico protocolizado, mediante anfotericina B inhalada o azoles orales, puede ralentizar esta progresión clínica, especialmente en pacientes con fibrosis quística avanzada. Estos hallazgos subrayan la relevancia de una detección precoz y un abordaje terapéutico adecuado de estas colonizaciones. (70)

En relación con *S. aureus*, un estudio que analizó aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) en pacientes con FQ en España reveló una alta diversidad genética y fenotípica, con predominio de clones hospitalarios multirresistentes. Aunque la prevalencia de MRSA mostró una ligera disminución entre 2013 y 2021, se asoció con un mayor deterioro de la función pulmonar y un aumento de las exacerbaciones, lo que resalta la necesidad de una vigilancia continua frente a este patógeno (71). De forma similar, en pacientes con bronquiectasias no FQ, la infección crónica por *S. aureus* también se ha asociado con más exacerbaciones, peor función pulmonar y mayor extensión radiológica, lo que sugiere su papel como marcador de gravedad (72).

El uso de métodos de cultivo estándar ofrece una visión limitada de la naturaleza polimicrobiana y biofilm de la infección; sin embargo, las nuevas tecnologías de secuenciación han revelado comunidades microbianas complejas (bacterias, hongos y virus) en las vías respiratorias de individuos con FQ, con una marcada variabilidad interindividual (3). La disbiosis resultante puede propiciar la aparición de patógenos oportunistas, como micobacterias no tuberculosas, o bien la dominancia de patógenos tradicionales de la FQ, escenarios que suelen correlacionarse con un mayor deterioro de la función pulmonar(3,73). Los avances en la comprensión de la genética, epidemiología, fisiopatología y tratamiento de estas infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas se han revisado en detalle en otras fuentes al igual que las nuevas perspectivas sobre la resistencia antimicrobiana (74).

Respecto al impacto de los moduladores de CFTR en las infecciones pulmonares crónicas, diversos estudios observacionales indican que la carga bacteriana de la mayoría de los patógenos disminuye con su uso, aunque no se consigue eliminarla por completo en la mayoría de los casos (75), excepto en algunos individuos con FQ infectados por micobacterias no tuberculosas (76).

1.1.4.3. Exacerbaciones pulmonares.

Las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística (FQ) continúan representando un desafío clínico significativo, a pesar de los avances en el tratamiento con moduladores. Estas exacerbaciones impactan negativamente en la calidad de vida y pueden generar un deterioro progresivo de la función pulmonar (77). En los últimos años, se han realizado múltiples estudios para mejorar su diagnóstico y tratamiento, optimizando la duración de la terapia antibiótica y explorando nuevas estrategias terapéuticas (78) (79).

El diagnóstico de exacerbaciones pulmonares en FQ no cuenta con una definición universalmente aceptada, lo que genera heterogeneidad en su identificación. Habitualmente, se considera la presencia de síntomas respiratorios como tos persistente, cambios en el esputo y disnea, así como el deterioro de la función pulmonar(80) (81). No obstante, en la era de los moduladores CFTR, las manifestaciones pueden ser más sutiles, dificultando la detección temprana. Estudios recientes han evaluado el uso de monitorización domiciliaria con espirometría y seguimiento electrónico de síntomas para mejorar la identificación precoz (82).

Asimismo, estudios con tomografía computarizada de alta resolución han mostrado que el modified Bhalla score permite predecir el riesgo de futuras exacerbaciones en adultos con FQ, mostrando una buena correlación con la función pulmonar y aportando información estructural clave para personalizar el seguimiento y tratamiento (83).

Una clasificación aceptada de las exacerbaciones pulmonares se basa en el tratamiento requerido para controlarlas. Las exacerbaciones se consideran leves a moderadas cuando los pacientes solo requieren antibióticos orales, mientras que se clasifican como graves cuando es necesaria la hospitalización o el uso de antibióticos por vía intravenosa (54). En este contexto, se ha propuesto el fenotipo de “paciente exacerbador frecuente”, definido como aquel que presenta al menos dos exacerbaciones al año o un ingreso hospitalario anual. Este perfil clínico se ha asociado con mayor mortalidad a cinco años, independientemente de la gravedad basal, y con una mayor carga inflamatoria, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, y mayor uso de antibióticos e inmunomoduladores(84).

Se ha observado que los virus respiratorios, en particular el rinovirus, pueden ser un factor desencadenante importante, especialmente en pacientes que reciben moduladores CFTR. Otros factores de riesgo incluyen la exposición a contaminantes ambientales, la falta de adherencia terapéutica y condiciones alérgicas pulmonares como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (79). Durante la pandemia por SARS-CoV-2, surgió la preocupación por el posible impacto del COVID-19 en pacientes con FQ, dado su perfil de riesgo. Sin embargo, un estudio nacional observó una incidencia y mortalidad sorprendentemente bajas en esta población, posiblemente relacionadas con factores como la edad media más joven, el aislamiento temprano, el uso rutinario de medidas de protección y el tratamiento crónico con azitromicina (85). Estos hallazgos refuerzan la importancia de estrategias preventivas y de seguimiento personalizado en pacientes con FQ frente a infecciones respiratorias emergentes.

La prevención de las exacerbaciones es fundamental para frenar el deterioro progresivo de la función pulmonar, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad. En este contexto, los antibióticos inhalados se han consolidado como una estrategia terapéutica clave, especialmente cuando se administran de forma crónica o en pautas intermitentes optimizadas, ya que permiten mantener concentraciones elevadas del fármaco en el pulmón con mínimos efectos sistémicos. Diversos estudios sugieren que esta vía puede reducir la carga bacteriana persistente en las vías respiratorias y, con ello, disminuir la frecuencia de nuevas exacerbaciones. El objetivo terapéutico actual es ambicioso pero claro: alcanzar cero exacerbaciones, lo que representa un cambio de paradigma en el manejo de la fibrosis quística (77).

1.1.4.4 Gravedad

La gravedad de la fibrosis quística se determina por múltiples factores clínicos y radiológicos. Un inicio más temprano de los síntomas suele asociarse con mayor gravedad y progresión acelerada de la enfermedad (3) (86). El número total de exacerbaciones respiratorias es un marcador clave de progresión y deterioro funcional, ya que las exacerbaciones frecuentes se relacionan con mayor daño pulmonar y peor pronóstico (84) (87).

La presencia de bronquiectasias quísticas indica daño estructural avanzado y se asocia con mayor riesgo de exacerbaciones y declive funcional (88). Las escalas radiológicas de Reiff y Bhalla permiten cuantificar la extensión y severidad de las alteraciones pulmonares, siendo útiles para monitorizar la progresión y gravedad de la enfermedad(89).

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) como porcentaje del valor teórico es un parámetro fundamental para la evaluación funcional; valores bajos de FEV₁ se asocian con mayor gravedad y peor pronóstico (90).

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en sus guías sobre el tratamiento de la bronquiectasia en adultos, recomienda una evaluación multidimensional de la gravedad, integrando estos parámetros clínicos, radiológicos y funcionales para una valoración integral y un manejo individualizado del paciente (91)

1.1.5. Estado nutricional.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de alta prevalencia originada por mutaciones en el gen CFTR, cuya proteína regula el transporte de aniones esenciales para la hidratación y el equilibrio del pH en superficies epiteliales de órganos como los pulmones, el páncreas y el intestino. La disfunción del canal CFTR da lugar a un trastorno multiorgánico complejo, entre cuyas manifestaciones destaca la insuficiencia pancreática exocrina, presente en un alto porcentaje de los pacientes. Esta condición compromete la secreción de enzimas digestivas, lo que genera una malabsorción intestinal severa y conlleva un alto riesgo de malnutrición crónica (31).

Aunque la malnutrición ya no es una constante como en décadas anteriores, aún se reportan tasas cercanas al 25–40% en adultos con FQ. Esta situación se asocia a mayor morbimortalidad y pérdida progresiva de calidad de vida (5)

El índice de masa corporal (IMC) es una medida ampliamente utilizada en la práctica clínica para la valoración nutricional. Sin embargo, su limitación radica en que no distingue entre masa grasa y masa magra. Diversos estudios han evidenciado que pacientes con IMC normal pueden presentar una marcada reducción en la masa libre de grasa (FFM), lo que se asocia con deterioro de la función respiratoria, mayor inflamación y peor pronóstico. Por ello, el índice de masa libre de grasa (FFMI) se ha propuesto como un indicador más fiable. En cohortes de adultos con FQ, la prevalencia de desnutrición por FFM alcanza hasta el 49.1%, afectando principalmente a mujeres (6).

La ecografía del cuádriceps recto femoral (QRF) muestra una buena correlación con otros métodos de valoración de la masa magra y la fuerza muscular, así como con la función respiratoria. Además, parámetros como el área muscular del recto anterior (MARA) permiten diferenciar entre pacientes normonutridos y desnutridos según los criterios GLIM, con puntos de corte específicos por sexo (4)

Independientemente de la ingesta dietética, los pacientes con FQ presentan un patrón lipídico alterado caracterizado por niveles bajos de ácidos grasos poliinsaturados esenciales como el ácido linoleico y el DHA. Esta disbiosis lipídica se relaciona con una mayor inflamación sistémica y con peores parámetros de función pulmonar, y se ha propuesto que podría estar directamente vinculada a la disfunción de CFTR y no solo a la malabsorción (7).

1.1.6. Diagnóstico

1.1.6.1 Aproximación diagnóstica y sospecha clínica

El diagnóstico de fibrosis quística (FQ) comienza con una sospecha clínica basada en signos y síntomas compatibles, un resultado positivo en el cribado neonatal, o la detección de padres portadores. Este último caso ocurre con frecuencia tras el diagnóstico de un hermano afectado por la enfermedad (1) (2) (75)

1.1.6.2. Pruebas diagnósticas para confirmar fibrosis quística

Para confirmar o excluir el diagnóstico de FQ se utilizan principalmente la prueba del sudor y el análisis genético de *CFTR*. Si estos resultan inconcluyentes, se recurre a mediciones electrofisiológicas *in vivo* (potencial nasal) o *ex vivo* (corriente intestinal) (92).

a) Prueba del sudor

La prueba del sudor, introducida hace más de 60 años, sigue siendo el método de referencia para diagnosticar FQ. Consiste en la inducción de sudor mediante iontoforesis con pilocarpina, seguida de la medición de cloruros. Los resultados se interpretan de la siguiente manera:

- ≥ 60 mmol/l: Compatible con fibrosis quística.
- 30–59 mmol/l: Resultado intermedio o indeterminado.
- < 30 mmol/l: FQ poco probable (93).

La prueba presenta alta sensibilidad y especificidad cuando se realiza bajo estándares internacionales (94). Sin embargo, puede haber limitaciones como falsos negativos en individuos con mutaciones de función residual y falsos positivos en algunas condiciones no relacionadas con FQ, como el hipotiroidismo congénito o el síndrome de Addison (95).

1.1.6.3. Análisis genético de CFTR

Los análisis genéticos revelan más de 2.000 variantes en *CFTR*. La evaluación genética es fundamental para determinar la idoneidad para el uso de moduladores de *CFTR*, ya que ciertas mutaciones preservan una función residual que se asocia con un curso clínico menos agresivo. Además, permite evitar falsos negativos en individuos con

concentraciones de cloruros en sudor dentro de un rango indeterminado y detectar mutaciones raras que no siempre se identifican con paneles genéticos estándar (96). Asimismo, se ha sugerido que ser heterocigoto para mutaciones en CFTR podría estar implicada en algunos casos de bronquiectasias de causa desconocida en adultos (97).

1.1.6.4. Pruebas electrofisiológicas

Cuando las pruebas anteriores no son concluyentes, se pueden utilizar estudios especializados como:

- Potencial nasal (NPD): Evalúa la actividad del CFTR en el epitelio respiratorio (98).
- Medición de corriente intestinal (ICM): Mide la respuesta del CFTR en tejido rectal(99) .

Estas pruebas, aunque útiles para esclarecer diagnósticos ambiguos, están disponibles solo en centros de referencia (100).

1.1.6.5. Categorías diagnósticas relacionadas con CFTR

La etapa final del proceso diagnóstico de la fibrosis quística (FQ) generalmente consiste en la confirmación o exclusión de la enfermedad. Sin embargo, debido a las limitaciones inherentes a los métodos diagnósticos actuales, la exclusión se clasifica como "FQ poco probable" en lugar de ser definitiva (1).

El diagnóstico final puede clasificarse en tres categorías (2):

1. Fibrosis quística (FQ): Confirmada mediante pruebas diagnósticas concluyentes.
2. Trastorno relacionado con CFTR (CFTR-RD): Alteraciones parciales en CFTR, asociadas a síntomas como bronquiectasias o pancreatitis, pero sin cumplir los criterios completos de FQ.
3. Síndrome metabólico relacionado con CFTR (CRMS): Diagnóstico intermedio tras cribado neonatal positivo y pruebas no concluyentes (101).

Estas categorías permiten un enfoque más preciso, considerando la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad.

1.1.6.6. Diagnóstico por imagen y función pulmonar

La tomografía computarizada (TC) de tórax es fundamental en la FQ para la detección temprana de afectaciones pulmonares, evaluación de la gravedad y seguimiento de la progresión de la enfermedad (102). Aunque la TC ofrece imágenes detalladas del pulmón, su uso repetido puede aumentar la exposición a radiación ionizante. Para minimizar este riesgo, se han desarrollado protocolos de TC de baja dosis, que reducen la radiación manteniendo una calidad diagnóstica adecuada (103).

Además, su uso ha permitido detectar diferencias estructurales relevantes entre sexos, ya que en mujeres con FQ se ha observado una mayor extensión de daño pulmonar en la TC de alta resolución (TCAR), con más atrapamiento aéreo, bronquiectasias quísticas y generaciones bronquiales afectadas, lo que se asocia a peor función pulmonar y mayor número de exacerbaciones (104).

En la FQ, las pruebas de función pulmonar presentan una sensibilidad limitada para detectar daño localizado o alteraciones tempranas en la ventilación pulmonar. Los primeros parámetros en alterarse son los marcadores de hiperinsuflación, como el volumen residual (VR), la relación VR/capacidad pulmonar total (CPT) y los flujos mesoespiratorios (105).

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) continúa siendo el principal parámetro de referencia para evaluar la progresión de la enfermedad, la mortalidad y la gravedad de las exacerbaciones (106)

La prueba de la marcha es un método simple y objetivo para evaluar la desaturación con el esfuerzo, la tolerancia al ejercicio, el grado de incapacidad y la respuesta al tratamiento en pacientes con fibrosis quística (107). En casos de mayor afectación pulmonar, se recomienda también la pulsioximetría nocturna para detectar hipoxemia(108) . Por otro lado, la prueba de ejercicio cardiopulmonar, proporciona una evaluación integral de la capacidad cardiovascular, respiratoria y metabólica, permitiendo identificar los mecanismos de limitación del ejercicio . Esta prueba ofrece información pronóstica valiosa sobre mortalidad y necesidad de trasplante pulmonar, siendo especialmente útil para la monitorización de pacientes de alto riesgo (109). Sin embargo, su aplicación está limitada debido a su complejidad técnica y la necesidad de laboratorios especializados.

1.1.6.7 Comunicación del diagnóstico.

La comunicación del diagnóstico es un momento crucial con implicaciones médicas, emocionales y sociales. Un enfoque adecuado debe incluir(3):

- Información clara y comprensible para los pacientes y sus familias.
- Apoyo psicológico para afrontar el impacto del diagnóstico.
- Derivación a centros especializados con equipos multidisciplinares que incluyen neumólogos, gastroenterólogos, genetistas, nutricionistas y psicólogos.

La atención en estos centros ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida, especialmente con la disponibilidad de moduladores de CFTR, que han transformado el pronóstico de muchos pacientes(110).

1.1.6.8 Estrategias de prevención.

Las estrategias preventivas se dividen en dos niveles (111) :

a) Prevención primaria

Se realiza a través de la evaluación genética de portadores en parejas con riesgo de transmitir la enfermedad. Esto permite decisiones reproductivas informadas, como:

- Diagnóstico preimplantacional: Detección de mutaciones CFTR en embriones antes de la implantación.
- Diagnóstico prenatal: Análisis del ADN fetal mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas.

b) Prevención secundaria

Se lleva a cabo mediante el cribado neonatal, que consiste en la detección precoz en recién nacidos. Este programa se basa en:

- Medición de inmunorreactivo de tripsina (IRT) en sangre.
- Análisis genético adicional si el IRT está elevado.

Este enfoque permite un diagnóstico temprano y la instauración de un tratamiento adecuado, lo que mejora significativamente el pronóstico a largo plazo (112) (113).

Sin embargo, en la era de los moduladores de CFTR, surgen nuevos desafíos:

- El uso de moduladores durante el embarazo puede generar valores atípicos de IRT.
- Algunas mutaciones de función residual pueden dar resultados ambiguos, requiriendo análisis complementarios y un seguimiento exhaustivo (1)

1.1.7. Tratamiento:

Aunque no existe una cura definitiva, los avances en el tratamiento han mejorado significativamente la calidad y esperanza de vida de los pacientes (1)

1.1.7.1. Terapias dirigidas a la proteína CFTR

Uno de los avances más destacados en el tratamiento de la FQ es el desarrollo de moduladores de la proteína CFTR.

Los fármacos moduladores del CFTR constituyen una clase terapéutica dirigida a corregir la disfunción de la proteína CFTR, cuya alteración es la base molecular de la fibrosis quística. Dentro de esta categoría general, se distinguen distintos tipos de compuestos en función de su mecanismo de acción, siendo los más relevantes los potenciadores y los correctores del CFTR.

Los correctores son aquellos moduladores que favorecen el plegamiento adecuado de la proteína CFTR mutada y facilitan su tránsito hasta la membrana celular, donde puede ejercer su función como canal iónico. Están indicados principalmente en mutaciones como la F508del, en las que la proteína sintetizada es degradada prematuramente y no alcanza la superficie celular. Entre los correctores más utilizados se encuentran lumacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

Por su parte, los potenciadores actúan sobre las proteínas CFTR que ya se encuentran en la membrana, aumentando su tiempo de apertura y, por tanto, mejorando el transporte de iones a través del canal. Son especialmente eficaces en mutaciones de tipo disfuncional, como la G551D, en las que la proteína está presente en la membrana pero su actividad está disminuida. El principal representante de este grupo es ivacaftor(15).

Actualmente, los regímenes terapéuticos más efectivos combinan correctores y potenciadores, lo que permite actuar de forma sinérgica sobre diferentes defectos funcionales del CFTR. Ejemplo de ello son combinaciones como Lumacaftor/Ivacaftor (16), Tezacaftor/Ivacaftor (17) o la triple terapia Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor , comercializada como Trikafta® o Kaftrio® en Europa (Tabla 2).

Esta triple combinación ha mostrado eficacia en pacientes con al menos una copia de la mutación F508del, ampliando el espectro de tratamiento a aproximadamente el 90% de la población con FQ. Además, ha demostrado ser segura y eficaz en población pediátrica (114) (115).

Correctores	<ul style="list-style-type: none"> - Favorecen el plegamiento correcto de CFTR. - Facilitan su transporte a la membrana. - Restauran parcialmente su función como canal iónico. 	F508del (homocigotos o heterocigotos con mutación mínima)	Lumacaftor Tezacaftor Elexacaftor Vanzacaftor	<ul style="list-style-type: none"> - Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®) - Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi® / Symdeko®) - Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta® / Kaftrio®) -Vanzacaftor +Tezacaftor+Deutivacaftor (Alyftrek®)
Potenciadores	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan el tiempo de apertura del canal CFTR ya presente en membrana. - Mejoran el transporte de iones. 	G551D y otras mutaciones clase III y algunas clase IV	Ivacaftor Deutivacaftor	<ul style="list-style-type: none"> Ivacaftor en monoterapia (Kalydeco®)

Tabla 2. Resumen moduladores CFTR, combinaciones y nombres comerciales.

En pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar avanzada, es una terapia segura y eficaz, asociada a mejoras sostenidas en la función pulmonar (FEV₁), el estado nutricional (IMC), y una notable reducción de las exacerbaciones e infecciones respiratorias hasta los 30 meses de seguimiento. Además, en pacientes tratados con la triple terapia se observó una disminución significativa en la presencia de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y *Aspergillus sp.*, así como una reducción del uso de oxigenoterapia y del número de pacientes en lista activa de trasplante pulmonar. La mejoría fue más pronunciada en pacientes heterocigotos para F508del, especialmente en función pulmonar y calidad de vida (116).

Un estudio prospectivo realizado en el Hospital Universitario de La Princesa en Madrid analizó cómo el tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor afecta la composición corporal en adultos con fibrosis quística (FQ) portadores de la mutación F508del. Utilizando tomografía computarizada torácica (TC), el estudio observó un incremento significativo en la masa corporal total, particularmente en los compartimentos grasos, incluyendo grasa subcutánea, visceral e intermuscular, tras un año de tratamiento(117).

La triple terapia moduladora del CFTR (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) ha transformado el manejo de la fibrosis quística, mejorando notablemente la supervivencia y calidad de vida. Este avance plantea nuevos retos clínicos y organizativos, como el seguimiento de pacientes más estables, la posible reducción de tratamientos tradicionales y la necesidad de adaptar los equipos multidisciplinares. Aunque no es una cura, supone un cambio de paradigma (118).

Recientemente, la FDA aprobó Vanzacaftor, tezacaftor, y deutivacaftor (Alyftrek), una nueva terapia de combinación triple para pacientes con ciertas mutaciones en el gen CFTR que causan pérdida de función severa, mutaciones de función residual y mutaciones de gating (119) (120) . En un reciente meta-análisis en red, esta combinación demostró ser la más eficaz entre los moduladores CFTR disponibles, superando incluso a elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en la mejora de la función pulmonar, calidad de vida y reducción de cloruro en sudor en pacientes con al menos un alelo F508del. Ambos tratamientos mostraron beneficios clínicos significativos y un perfil de seguridad favorable, sin incremento en eventos adversos graves (121).

1.1.7.2. Tratamientos respiratorios

La acumulación de moco espeso en las vías respiratorias es una característica central de la FQ, lo que conduce a infecciones recurrentes y daño pulmonar progresivo. Las estrategias terapéuticas incluyen (122):

- **Fisioterapia Respiratoria:** Técnicas como la percusión torácica y el drenaje postural ayudan a movilizar y eliminar las secreciones pulmonares(123).
- **Mucolíticos:** Medicamentos como la dornasa alfa (124) y la solución salina hipertónica (125) reducen la viscosidad del moco, facilitando su expulsión.

- **Broncodilatadores:** Fármacos que relajan el músculo liso de las vías respiratorias, mejorando el flujo de aire y aliviando síntomas obstructivos (1) (126) (127).
- **Antibióticos:** Se utilizan para tratar y prevenir infecciones bacterianas pulmonares. Pueden administrarse por vía oral, inhalada (126) o intravenosa, dependiendo de la gravedad y del patógeno involucrado (2). El consenso español de 2015 permitió unificar el manejo de la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística, promoviendo decisiones más precoces y homogéneas en el tratamiento, especialmente tras fallos terapéuticos iniciales (122) (128).

Los antibióticos inhalados como levofloxacino, aztreonam, colistina, tobramicina mejoran la función pulmonar y reducen la carga bacteriana en pacientes con FQ y *Pseudomonas aeruginosa* (129) (130) (131). Aztreonam mostró mayor eficacia, y colistina en polvo fue no inferior a tobramicina.

La elección del tratamiento debe adaptarse a cada paciente según la evidencia clínica y las características del fármaco (132)

1.1.7.3 .Manejo Nutricional y Digestivo

La insuficiencia pancreática es común en la FQ, lo que lleva a malabsorción de nutrientes y deficiencias vitamínicas. Las intervenciones incluyen:

- **Enzimas Pancreáticas:** Suplementos que ayudan en la digestión de grasas y proteínas, mejorando la absorción de nutrientes (133)
- **Suplementos Vitamínicos:** Especialmente de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, cuya absorción está comprometida (134) (135) (136) (137)
- **Dieta Hipercalórica e Hiperproteica:** Tradicionalmente, la dieta en pacientes con fibrosis quística (FQ) ha requerido un alto contenido calórico y proteico para compensar el aumento del gasto energético basal, las pérdidas derivadas de la malabsorción y el catabolismo asociado a la inflamación crónica (138) . Este enfoque nutricional ha sido clave para optimizar el estado nutricional, mejorar la función pulmonar y reducir la morbimortalidad. No obstante, la introducción de moduladores del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) ha supuesto un cambio de paradigma terapéutico (139). Estos fármacos no solo actúan sobre la causa subyacente de la FQ, sino que han demostrado mejoras significativas en el peso corporal, el estado nutricional y la sintomatología digestiva, al reducir la malabsorción y normalizar en parte la función pancreática exocrina. Como consecuencia, el tradicional enfoque hipercalórico podría requerir ajustes individualizados para evitar un exceso ponderal y prevenir riesgos metabólicos emergentes, como la obesidad y el aumento del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes en tratamiento prolongado. Este nuevo escenario exige una revisión del manejo dietético con enfoque dinámico y adaptado a la evolución clínica del paciente.

1.1.7.4. Ejercicio Físico

La actividad física regular es beneficiosa para mejorar la función pulmonar, la fuerza muscular y la calidad de vida en pacientes con FQ. Además, facilita la movilización de secreciones y reduce el riesgo de infecciones respiratorias (140).

1.1.7.5. Trasplante de órganos

En casos avanzados de FQ con insuficiencia pulmonar o hepática severa, el trasplante de pulmón, hígado o páncreas puede ser considerado. Estos procedimientos pueden prolongar la vida y mejorar su calidad, aunque implican riesgos significativos y requieren una evaluación cuidadosa (141).

En pacientes con fibrosis quística trasplantados de pulmón, las infecciones son frecuentes, aunque no constituyen la principal causa de mortalidad posoperatoria. Se observan con mayor frecuencia infecciones por patógenos multirresistentes, citomegalovirus (CMV) y enfermedad fúngica, especialmente por *Aspergillus fumigatus*, esta última asociada a rechazo crónico (142).

Tras el trasplante pulmonar en fibrosis quística, existen dos modelos principales de seguimiento: uno compartido entre el equipo de FQ y el de trasplante, y otro centralizado en el centro de trasplante. La elección depende del contexto clínico, siendo clave una buena coordinación y comunicación entre equipos (143).

1.1.7.6. Avances y futuras perspectivas

La investigación en FQ continúa avanzando, con enfoques prometedores como:

- **Terapias Genéticas:** Estrategias dirigidas a corregir o reemplazar el gen CFTR defectuoso están en desarrollo, con el potencial de abordar la causa raíz de la enfermedad (144).
- **Nanotecnología:** La nanotecnología en la fibrosis quística ofrece nuevas estrategias para mejorar la administración de fármacos, incluyendo nanopartículas lipídicas y poliméricas que optimizan la distribución de antibióticos, moduladores de CFTR y terapias génicas, aumentando su eficacia y reduciendo efectos adversos. Además, los sistemas de liberación controlada e inhaladores basados en nanomateriales permiten una mejor penetración en el moco espeso pulmonar, lo que representa un avance clave en el tratamiento personalizado de la enfermedad (145) (146).

1.2. Enfermedad de ojo seco.

1.2.1. Introducción.

La enfermedad del ojo seco (EOS) es una patología multifactorial caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, lo que genera un proceso inflamatorio crónico y daño en la superficie ocular (147) (148) (149). Esta alteración resulta de la disfunción de las estructuras responsables de la producción y regulación de la lágrima, entre ellas las glándulas lagrimales, las glándulas de Meibomio, la córnea y la conjuntiva (150)

Diversos factores pueden contribuir a la aparición y progresión de la EOS. Entre ellos, se incluyen patologías oculares como la disfunción de las glándulas de Meibomio y la blefaritis, así como enfermedades sistémicas tales como la diabetes mellitus, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (151) (150). Además, la exposición a condiciones ambientales adversas, como baja humedad, contaminación, humo de tabaco y flujo de aire intenso sobre la superficie ocular, pueden agravar la sintomatología (152). Factores relacionados con el estilo de vida, como el uso prolongado de dispositivos electrónicos y lentes de contacto han sido también identificados como desencadenantes de la enfermedad. Asimismo, diversos fármacos tópicos y sistémicos pueden inducir o exacerbar la EOS afectando la producción o estabilidad de la lágrima (152). Recientemente, se ha señalado además la miopía como un posible factor de riesgo emergente en el desarrollo de EOS(153).

A estos factores se suma la creciente evidencia sobre la implicación de procesos inflamatorios persistentes, disfunción neurosensorial e incluso alteraciones del estado psicológico como el estrés, la ansiedad o la depresión, que pueden amplificar la percepción sintomática en ausencia de signos clínicos evidentes (154) (151).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EOS se clasifica en dos grandes subtipos: deficiencia acuosa, caracterizada por una disminución en la producción lagrimal, y ojo seco evaporativo, en el cual se observa una acelerada evaporación de la lágrima debido a alteraciones en la composición lipídica de la película lagrimal. Ambos mecanismos conducen a hiperosmolaridad e inestabilidad de la película lagrimal, lo que perpetúa la inflamación y el daño de la superficie ocular, afectando la función visual y el confort del paciente (150) (152) (155).

Los síntomas más reportados incluyen sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento, fatiga visual y alteraciones en la calidad de la visión (156) . Además del impacto clínico, la EOS tiene repercusiones significativas en la calidad de vida de los pacientes, afectando su bienestar físico y mental (157) . La presencia de EOS, en particular la inestabilidad de la película lagrimal reflejada por un T-BUT reducido, también puede comprometer la precisión de las mediciones queratométricas preoperatorias, afectando al cálculo de la lente intraocular y, en consecuencia, al resultado refractivo postoperatorio(158).

1.2.2. Epidemiología

La EOS constituye una alteración multifactorial de la superficie ocular que se ha convertido en uno de los motivos de consulta más frecuentes en oftalmología. Su prevalencia es elevada en la población general y tiende a incrementarse con la edad, afectando con mayor frecuencia a mujeres, especialmente tras la menopausia. En el contexto español, el estudio *PrevEOS*, uno de los pocos análisis poblacionales de base amplia realizados en Europa, estimó una prevalencia ajustada del 11 % en adultos, con cifras que superan el 20 % en mayores de 65 años (159). Además, identificó una asociación significativa entre EOS y diversas comorbilidades sistémicas frecuentes, como la hipertensión, las dislipemias, la artrosis y los trastornos endocrinos, así como con el uso crónico de determinados fármacos de uso habitual en atención primaria.

Estos hallazgos coinciden con lo descrito en otras regiones del mundo, donde las tasas de prevalencia oscilan ampliamente, entre el 5 % y el 50 %, en función del diseño del estudio y de los criterios diagnósticos empleados, lo que evidencia la necesidad de una mayor homogeneización metodológica (160) (148) (161) (162).

El impacto socioeconómico de la enfermedad también es considerable. La disminución en la productividad laboral y la dificultad para realizar actividades cotidianas han sido ampliamente reportadas, evidenciando la carga global de la EOS en términos de costes sanitarios y reducción del desempeño funcional de los pacientes (163).

1.2.3. Diagnóstico.

Se recomienda un enfoque diagnóstico basado en la combinación de síntomas y signos clínicos, a través del uso de herramientas validadas que permitan una evaluación estandarizada y reproducible (164) (165).

1.2.3.1. Evaluación de síntomas

La evaluación clínica de la enfermedad de ojo seco (EOS) presenta con frecuencia una discordancia entre la intensidad de los síntomas referidos por el paciente y los hallazgos objetivos observados en la exploración. Esta subjetividad sintomática constituye uno de los principales desafíos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica. Un ejemplo especialmente ilustrativo es el de los pacientes con dolor crónico, quienes, según un metaanálisis reciente, presentan síntomas de EOS significativamente más severos que los controles, a pesar de que las diferencias en los signos objetivos, como la producción lagrimal o la estabilidad de la película lagrimal, no siempre alcanzan relevancia clínica (166). Esta disociación ha sido atribuida a un posible mecanismo de hipersensibilidad sensorial compartido entre ambas condiciones, lo que refuerza la hipótesis de que, en determinados perfiles clínicos, la EOS puede expresarse fundamentalmente como un síndrome sensitivo más que como una alteración estructural evidente.

1.2.3.2. Pruebas clínicas y biomarcadores

En el abordaje diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (EOS), las pruebas clínicas y biomarcadores desempeñan un papel esencial para establecer no solo la presencia de la patología, sino también su gravedad y mecanismos subyacentes.

La osmolaridad lagrimal es un biomarcador de gran relevancia clínica: valores superiores a 308 mOsm/L o diferencias mayores de 8 mOsm/L entre ambos ojos sugieren una inestabilidad significativa de la película lagrimal(167) (168) (169). Por otra parte, la tinción de la superficie ocular con fluoresceína o verde de lisamina permite detectar lesiones epiteliales y clasificar su severidad de acuerdo con la escala de Oxford (75). Finalmente, la prueba InflammDry™, basada en la detección de metaloproteinasas de matriz (MMP-9), ofrece información sobre la presencia de inflamación, hallándose estas enzimas elevadas en pacientes con ojo seco moderado a severo (170) (171) .

Además de los test principales utilizados en el diagnóstico de la EOS, existen otras pruebas complementarias que permiten evaluar diferentes aspectos de la fisiopatología lagrimal y de la función glandular. Entre ellas, se incluyen las pruebas de medición del volumen de secreción lagrimal y la evaluación de la disfunción de las glándulas de Meibomio, fundamentales para caracterizar el tipo de EOS y guiar el manejo clínico

El test de Schirmer mide la producción lagrimal colocando una tira de papel en el párpado inferior y evaluando la humectación tras 5 minutos(172). Para reducir la variabilidad, se recomienda realizarlo con los ojos cerrados(173).

Las glándulas de meibomio son responsables de la secreción de meibum, un componente esencial de la capa lipídica de la película lagrimal. La cantidad, calidad y facilidad de expresión del meibum son indicadores clave de la función glandular (174). Su expresibilidad se evalúa generalmente aplicando presión digital a lo largo del párpado, aunque existen procedimientos estandarizados para esta evaluación como la meibografía (175).

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas ha permitido mejorar la precisión y objetividad en la evaluación clínica del ojo seco. Dispositivos como el Keratograph 5M®, LipiView® o las plataformas multitécnica de análisis integran mediciones automatizadas de T-BUT no invasivo, menisco lagrimal, enrojecimiento conjuntival y dinámica parpebral, permitiendo una caracterización más detallada del tipo y la gravedad de la enfermedad (176). Asimismo, técnicas como la meniscometría por tira o la meibografía por infrarrojos han mejorado la visualización estructural de las glándulas de Meibomio. A pesar de estas innovaciones, sigue siendo necesaria una correcta interpretación clínica de los resultados y una integración razonada con los síntomas del paciente para evitar el sobrediagnóstico o la medicalización excesiva

En este escenario diagnóstico, la inteligencia artificial ha emergido como una herramienta complementaria de alto valor. Un reciente metanálisis ha demostrado que los modelos de IA aplicados al diagnóstico de ojo seco, especialmente aquellos basados en imágenes, alcanzan una precisión media del 91.9 %, con sensibilidad y especificidad

superiores al 89 % y 92 %, respectivamente (177). Estas cifras, significativamente superiores a las de muchas pruebas convencionales, posicionan a la IA como un recurso prometedor para mejorar la detección de la enfermedad, optimizar la toma de decisiones clínicas y reducir la variabilidad interobservador.

1.2.3.3. Proceso diagnóstico

El proceso diagnóstico recomendado se basa en la combinación de herramientas estandarizadas que incluyen tanto cuestionarios de síntomas como pruebas clínicas (164).

Un aspecto fundamental del diagnóstico es la clasificación de la EOS en sus dos principales subtipos: EOS evaporativo, asociado a la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), y EOS por deficiencia acuosa, originado por una producción lagrimal insuficiente(165). Sin embargo, muchos pacientes presentan características mixtas, lo que requiere un enfoque diagnóstico detallado para diferenciar las alteraciones predominantes y personalizar el tratamiento.

Adicionalmente, es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar enfermedades con síntomas similares, como la queratoconjuntivitis alérgica o el síndrome del ojo seco inducido por fármacos. En casos donde los síntomas sean severos pero los signos clínicos sean mínimos o inexistentes, se debe considerar la posibilidad de dolor neuropático, ya que este puede influir en la percepción de la enfermedad sin una correlación directa con el daño tisular.

Finalmente, la clasificación de la disfunción de las glándulas de meibomio también sigue criterios bien definidos, estableciendo grados de severidad en función de la secreción glandular, la vascularización del margen palpebral y el grosor de la capa lipídica de la lágrima. Este enfoque permite individualizar las estrategias terapéuticas y mejorar el abordaje clínico de la enfermedad del ojo seco.

1.2.3.3.1. Cribado inicial:

La primera fase consiste en realizar una evaluación clínica orientada a excluir patologías que simulan síntomas de EOS, como conjuntivitis alérgica, blefaritis anterior o posterior, presencia de cuerpos extraños, trastornos de la dinámica palpebral o de exposición ocular.

Esta etapa se basa en una anamnesis dirigida y exploración básica, permitiendo descartar causas secundarias o comorbilidades relevantes antes de proceder con la batería diagnóstica específica.

Evaluación de Síntomas

Una vez descartadas otras causas, se procede a valorar los síntomas del paciente mediante cuestionarios validados. Los instrumentos más recomendados son:

- Ocular Surface Disease Index (OSDI): Evalúa la gravedad de los síntomas y su impacto en la calidad de vida, utilizando una escala de 0 a 100, donde valores superiores a 13 indican la presencia de DED (178) (179).
- DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5): Un cuestionario corto que mide la severidad de los síntomas mediante cinco preguntas clave (180).

Un resultado igual o superior a los puntos de corte justifica avanzar con las pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico.

1.2.3.3.2. Pruebas objetivas de alteración lagrimal

Para confirmar la presencia de EOS según los criterios de TFOS DEWS II, se deben realizar al menos dos de las siguientes pruebas clínicas:

- Tiempo de ruptura de la película lagrimal (T-BUT). El tiempo de ruptura lagrimal (Tear Break-Up Time, T-BUT) constituye un método ampliamente utilizado para la evaluación de la estabilidad de la película lagrimal. Consiste en la aplicación de fluoresceína sódica sobre la superficie ocular para determinar el intervalo que transcurre hasta que se forman rupturas en la película lagrimal (181) (182).

- Osmolaridad lagrimal. La osmolaridad lagrimal es un biomarcador de gran relevancia clínica: valores superiores a 308 mOsm/L o diferencias mayores de 8 mOsm/L entre ambos ojos sugieren una inestabilidad significativa de la película lagrimal (167) (168) (169).

- Tinción de la superficie ocular:

- Se utilizan fluoresceína y verde de lisamina.
- Deben evaluarse la córnea, la conjuntiva y el margen palpebral.
- Se recomienda el uso de escalas validadas, como la escala de Oxford, para objetivar la gravedad de la alteración epitelial.

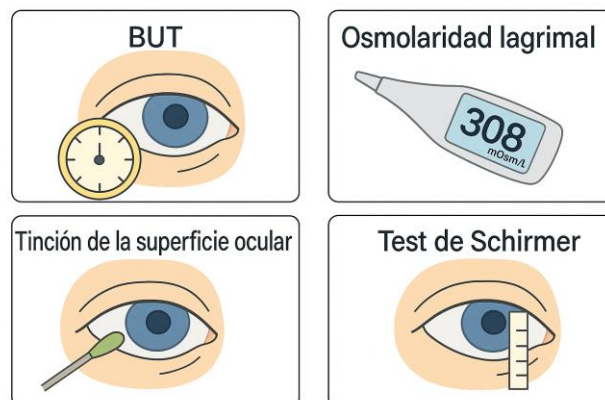


Figura 4. Principales pruebas clínicas para la evaluación del ojo seco. Extraído de: Elaboración propia.

1.2.3.3. Diagnóstico subclasificación etiológica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el síndrome de ojo seco se clasifica en dos grandes subtipos según el componente principal afectado: el ojo seco evaporativo y el ojo seco por deficiencia acuosa. Esta distinción resulta fundamental tanto para el diagnóstico diferencial como para la selección de estrategias terapéuticas individualizadas, ya que cada forma presenta mecanismos patogénicos, manifestaciones clínicas y abordajes específicos.

- Ojo seco evaporativo. Caracterizado por inestabilidad de la película lagrimal, principalmente asociado a disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM).

Pruebas orientadas:

- Meibografía,
- Evaluación cualitativa y cuantitativa del meibum.
- Análisis del espesor de la capa lipídica.

- Ojo seco acuodeficiente. Asociado a una disminución del volumen lagrimal.

Pruebas orientadas:

- Medición de la altura del menisco lagrimal,
- Test de Schirmer (con o sin anestesia),

1.2.4. Enfermedad de ojo seco e inflamación sistémica.

La EOS es una patología multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal, en la que intervienen mecanismos complejos como la inestabilidad lagrimal, la hiperosmolaridad, la inflamación crónica subclínica, el daño epitelial y las alteraciones neurosensoriales. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad localizada, cada vez existe mayor evidencia que demuestra su estrecha asociación con múltiples comorbilidades sistémicas, especialmente enfermedades autoinmunes, endocrinas, metabólicas, infecciosas y psiquiátrica, lo que ha llevado a conceptualizarla como una manifestación ocular de procesos sistémicos de base inflamatoria o inmunitaria (183) (184) (185) (186) (187) (188).

En este contexto, diversos estudios han demostrado que la inflamación desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la EOS, observándose concentraciones elevadas de mediadores inflamatorios en la superficie ocular de los pacientes afectados (189) (190) (191) (192).

En relación con el mecanismo inflamatorio, la hiperosmolaridad de la lágrima promueve la liberación de citoquinas y metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP-9, responsable de la aparición de úlceras corneales e incluso perforaciones (191) (192). La disponibilidad actual de pruebas rápidas para la detección de MMP-9 en la conjuntiva

(170) ha mejorado la aproximación clínica al ojo seco, ofreciendo la posibilidad de ajustar los tratamientos antiinflamatorios de forma más precisa.

En los últimos años, se ha explorado el papel de los recuentos celulares en sangre periférica y sus relaciones, como la relación neutrófilo-linfocito (NLR) y la relación plaqueta-linfocito (PLR), como posibles indicadores de condiciones inflamatorias sistémicas y oculares. Investigaciones recientes han evidenciado que estos marcadores se encuentran elevados en pacientes con EOS, lo que ha llevado a considerar la posibilidad de que la enfermedad tenga una base sistémica (193) (194) (195) (196) (197).

Además, el índice sistémico de inflamación-inmunidad (SII) ha surgido como un biomarcador inflamatorio novedoso, propuesto como un indicador pronóstico en diversas condiciones clínicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cánceres y trastornos autoinmunes (198) (199) (200) (185). En el ámbito oftalmológico, estudios recientes han identificado una relación significativa entre el SII y el glaucoma primario de ángulo abierto (201). No obstante, hasta la fecha, la relevancia clínica del SII en pacientes con EOS no ha sido ampliamente investigada.

Teniendo en cuenta este enfoque, se ha propuesto el uso de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los ácidos grasos omega-3, como una estrategia terapéutica para modular la inflamación sistémica y ocular (202) (203). Su incorporación en el manejo de la EOS refuerza la hipótesis de que la inflamación sistémica juega un papel relevante en el desarrollo y progresión de la enfermedad, y que su modulación a través de estrategias nutricionales podría ser una vía complementaria de tratamiento.

1.2.5. Tratamiento enfermedad de ojo seco .

El tratamiento de la EOS requiere un enfoque individualizado y escalonado, basado en la gravedad clínica y el tipo predominante de disfunción, ya sea por deficiencia acuosa o evaporativa (204) (205) (206). En la mayoría de los casos, ambos mecanismos coexisten en distintos grados, lo que obliga a una evaluación integral de la fisiopatología subyacente.

Las opciones terapéuticas incluyen:

- Sustitutos lagrimales, como el ácido hialurónico, la carboximetilcelulosa y otros polímeros viscoelásticos, utilizados para mejorar la lubricación y la estabilidad de la película lagrimal (207) (208) .
- Suplementos lipídicos en forma de emulsiones y nanoemulsiones, que ayudan a restaurar la capa lipídica y reducir la evaporación (209).
- Agentes osmoprotectores y antioxidantes, como trehalosa, L-carnitina y vitamina A, que protegen las células epiteliales frente al estrés osmótico y oxidativo.

- Hemoderivados. Las terapias basadas en componentes sanguíneos han ganado protagonismo como alternativas emergentes para el tratamiento de la EOS moderada o grave (210) (211). Un metaanálisis en red reciente comparó seis derivados hemáticos y concluyó que el plasma rico en plaquetas (PRP) es particularmente eficaz en la mejoría de los síntomas subjetivos y del daño epitelial (evaluado mediante el OSDI y la tinción corneal), mientras que el suero de cordón umbilical (UCS) mostró una mayor efectividad en casos de deficiencia acuosa, al mejorar significativamente los valores de Schirmer y T-BUT (212).
- Tratamiento antiinflamatorio tópico, como corticoides, ciclosporina A o lifitegrast, empleados para controlar la inflamación de la superficie ocular(213) (214).
- Estrategias de conservación de la lágrima, como la oclusión puntual temporal o permanente, lentes de contacto terapéuticas y el uso de cámaras de humedad o humidificadores(215) (216) .
- Secretagogos, tanto tópicos (diquafosol o rebamipide)(217) como sistémicos (pilocarpina, cevimeлина), que estimulan la producción lagrimal y mucosa.
- Manejo de la disfunción de las glándulas de Meibomio, mediante higiene palpebral, compresas calientes y dispositivos de pulsación térmica. Perfluorohexyloctano (NOV03) es un colirio lipofílico sin conservantes aprobado para tratar el ojo seco evaporativo asociado a disfunción de las glándulas de Meibomio. Actúa reduciendo la evaporación lagrimal al formar una capa estable sobre la película lagrimal (218).
- Otras terapias:
 - o La inmunosupresión sistémica es fundamental en el manejo de diversas enfermedades de la córnea y la superficie ocular de origen autoinmune. Estas patologías, aunque inicialmente atendidas por oftalmólogos generales, requieren un enfoque multidisciplinario y tratamiento especializado debido a su complejidad (219).
 - o Se ha desarrollado un nanosistema multifuncional PHP-DPS@INS que combina insulina con el péptido mitocondrial SS-31 para tratar el ojo seco mediante un enfoque sinérgico antiinflamatorio, antioxidante y reparador mitocondrial (220).
 - o La toxina botulínica tipo A (BTX-A) ha emergido como una estrategia terapéutica complementaria en el manejo de la enfermedad de ojo seco (EOS), particularmente en casos refractarios o con componente evaporativo predominante. Su administración se realiza mediante inyecciones perioculares, habitualmente en el párpado inferior, con el objetivo de reducir el drenaje lagrimal al inhibir parcialmente la contracción del músculo orbicular, favoreciendo así una mayor retención de la lágrima sobre la superficie ocular (221).

1.3. Córnea y segmento anterior del ojo .

1.3.1. Córnea.

La córnea es la estructura transparente y externa del ojo, ubicada en su parte frontal. Su función principal es actuar como una barrera protectora contra agentes externos y permitir el paso de la luz hacia el interior ocular. Además, desempeña un papel esencial en la refracción de la luz, contribuyendo aproximadamente en un 70% al poder óptico del ojo (222). Su forma y transparencia son fundamentales para garantizar una visión nítida.

Desde el punto de vista anatómico, la córnea está compuesta por varias capas especializadas(223). En la superficie se encuentra el epitelio corneal, el cual protege al ojo de agresiones externas y facilita el intercambio de oxígeno y nutrientes. Justo debajo se ubica la membrana de Bowman, que aporta resistencia estructural. A continuación se extiende el estroma, el grueso principal de la córnea, formado por fibras de colágeno organizadas con precisión para preservar la transparencia. Más internamente, la membrana de Descemet actúa como barrera protectora frente a infecciones y lesiones. Finalmente, en la capa más interna, el endotelio corneal regula el equilibrio de líquidos en el tejido, impidiendo la inflamación y manteniendo la transparencia ocular (Figura 4)

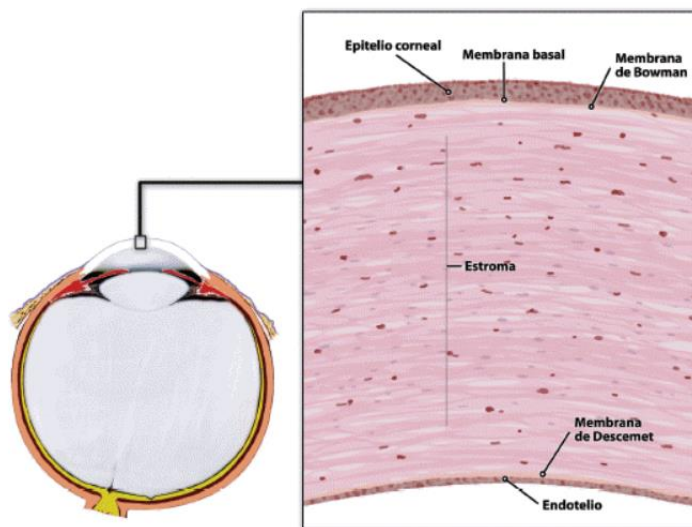


Figura 5. Esquema anatómico de las capas de la córnea: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. **Extraído de:** *Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. Anales Sis San Navarra 2008, vol.31, n.1*

Dentro de las características morfológicas de la córnea, el grosor corneal ha sido objeto de especial interés, no solo como parámetro estructural sino también como indicador de la integridad funcional de sus distintas capas, particularmente del epitelio (224) (225).

La medición del grosor corneal, conocida como paquimetría, cuenta con una sólida trayectoria histórica, con primeras descripciones en los tratados clásicos de óptica fisiológica de Helmholtz y Gullstrand, y una revalorización científica a partir de los años 50 gracias a los estudios de David Maurice (226). A lo largo de las últimas décadas, se han perfeccionado diferentes técnicas para su evaluación, incluyendo métodos ópticos como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la paquimetría mediante cámara de Scheimpflug, así como técnicas ultrasónicas (227) (228). No obstante, la geometría no concéntrica de las superficies anterior y posterior de la córnea humana supone un reto en la definición y precisión de las mediciones centrales. Más allá de su dimensión anatómica, las variaciones en el grosor corneal reflejan cambios fisiológicos y patológicos en la función de la barrera endotelial y en el equilibrio hídrico del tejido. Además, el valor absoluto del grosor corneal es determinante para la correcta estimación de la presión intraocular, siendo clave en el diagnóstico y manejo de patologías como el glaucoma, así como en la detección de diversas enfermedades corneales y sistémicas (229). Asimismo, el grosor corneal ha sido propuesto como posible biomarcador en la progresión de la miopía y en la susceptibilidad a complicaciones como el desprendimiento de retina, lo que subraya su relevancia como parámetro clínico y biométrico de interés (230).

Entre las enfermedades sistémicas que afectan la córnea, se incluyen los trastornos endocrinos, tales como la diabetes mellitus (231), el hipotiroidismo y la enfermedad de Graves (232), los cuales pueden inducir alteraciones en la sensibilidad corneal, cambios en la permeabilidad epitelial y alteraciones en la función lagrimal, favoreciendo la aparición de queratopatía neurotrófica y erosiones epiteliales recurrentes. En la diabetes, por ejemplo, la disfunción del epitelio corneal y la disminución de la inervación sensorial han sido ampliamente documentadas, afectando la reparación del tejido y aumentando el riesgo de ulceraciones corneales (233).

Las enfermedades autoinmunes e inflamatorias también desempeñan un papel relevante en la patogenia de las alteraciones corneales. Patologías como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren se asocian con inflamación crónica de la superficie ocular, generando queratoconjuntivitis seca, queratitis intersticial y en casos graves, perforación corneal (234) (235). Además, condiciones inflamatorias como la granulomatosis con poliangeítis o la sarcoidosis pueden inducir la formación de nódulos corneales y depósitos estromales, comprometiendo la transparencia y función corneal (236).

En el ámbito de las enfermedades infecciosas, múltiples agentes virales y bacterianos han sido implicados en el daño corneal. Virus como el herpes simple y la varicela zóster pueden inducir queratitis necrotizante y cicatrización estromal (237), mientras que infecciones bacterianas como la tuberculosis y la sífilis pueden provocar queratitis intersticial.

Las enfermedades metabólicas y genéticas también pueden generar alteraciones en la estructura y función de la córnea. Patologías como la enfermedad de Wilson, la cistinosis (238) y las mucopolisacaridosis inducen la acumulación de depósitos intracorneales, alterando su transparencia y refringencia. Asimismo, trastornos del tejido conectivo como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos pueden predisponer al desarrollo de ectasias corneales, incluyendo el queratocono(239).

1.3.2. Segmento anterior del ojo

El segmento anterior del ojo constituye una unidad anatómica y funcional de alta complejidad, conformada por la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino y la cámara posterior (240). La córnea, estructura transparente y avascular que cubre la porción más externa del globo ocular, desempeña un papel determinante en la refracción de la luz debido a su curvatura y alto índice de refracción (241) Detrás de la córnea se encuentra la cámara anterior, un espacio lleno de humor acuoso que comunica con la cámara posterior a través de la pupila. Este fluido, producido en gran medida por los procesos ciliares del cuerpo ciliar, circula hacia la cámara anterior para drenar finalmente a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, localizados en el ángulo iridocorneal (242)(Figura 5)

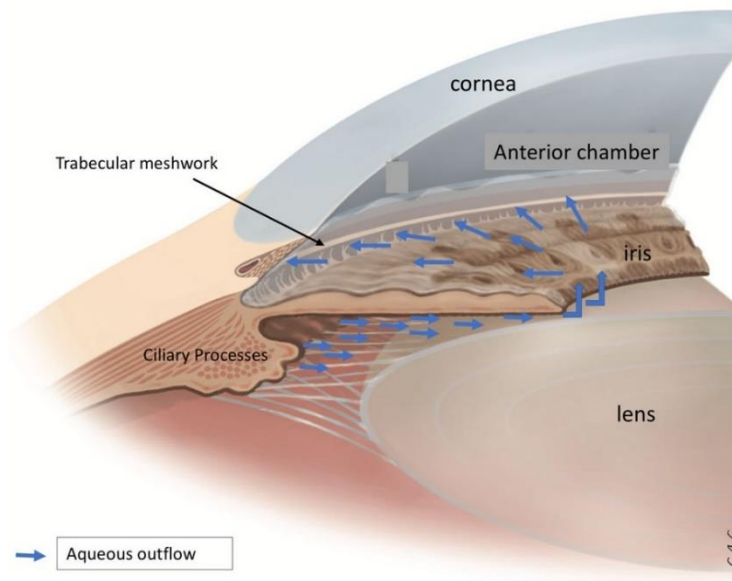


Figura 6. Esquema anatómico del segmento anterior del ojo. Se observa la producción de humor acuoso a nivel de los procesos ciliares y su circulación hacia la cámara anterior, con drenaje a través de la malla trabecular. *Fisiología del Ojo: Aplicación Clínica*, 10ª ed. Elsevier; 2004.

El iris, estructura pigmentada cuyo diafragma central es la pupila, regula la cantidad de luz que ingresa al ojo mediante la acción del músculo esfínter y el músculo dilatador. El cristalino se sitúa inmediatamente detrás del iris, suspendido por las zónulas de Zinn, las cuales se insertan en el cuerpo ciliar. La acomodación se logra gracias a la acción del músculo ciliar que modifica la curvatura del cristalino, contribuyendo a la nitidez de la visión a diferentes distancias(242). Estas relaciones anatómicas garantizan un equilibrio

dinámico que mantiene una presión intraocular estable y un trayecto adecuado del humor acuoso desde su producción hasta su drenaje (241).

Es bien sabido que diversos factores de índole genética, farmacológica y hormonal pueden generar alteraciones en la estructura anatómica de la córnea, la superficie ocular y el segmento anterior del ojo (243) (244) (245). En este contexto, el cierre angular primario (CAP) constituye un grupo de trastornos caracterizados por un contacto o proximidad excesiva entre el iris y la malla trabecular, que impide el drenaje adecuado del humor acuoso a través del ángulo iridocorneal (246). Dicha obstrucción eleva la presión intraocular, ocasionando una disminución del flujo sanguíneo hacia la papila óptica y propiciando daño en los axones de las células ganglionares de la retina.

Esta condición suele asociarse con factores anatómicos predisponentes, como cámaras anteriores poco profundas, desplazamientos anteriores del cristalino y estrechamiento del ángulo iridocorneal. Desde el punto de vista epidemiológico, el CAP es más frecuente en personas de edad avanzada y en ciertas poblaciones, particularmente la asiática, mientras que su manifestación en individuos jóvenes de raza blanca es inusual (246) (247). Aunque se han descrito posibles asociaciones de otras formas de glaucoma con enfermedades sistémicas (p. ej., hipertensión arterial, diabetes, alteraciones tiroideas), la evidencia acerca de una relación específica entre el CAP y trastornos sistémicos concretos permanece limitada o poco concluyente.

Comprender en profundidad los aspectos anatómicos del segmento anterior del ojo, así como los factores fisiopatológicos implicados en el cierre angular primario, resulta esencial para el diagnóstico temprano y la prevención de daños irreversibles en el nervio óptico.

1.3.3. Tomografía corneal (Pentacam™) en la evaluación morfológica del segmento anterior ocular.

La evaluación detallada del segmento anterior del ojo se ha convertido en un componente esencial dentro de la práctica oftalmológica moderna, dado su papel fundamental en el diagnóstico, planificación quirúrgica y seguimiento de diversas patologías oculares. En este contexto, Pentacam™, un sistema de tomografía rotacional basado en el principio de Scheimpflug, representa una herramienta diagnóstica avanzada que permite obtener imágenes tridimensionales de alta resolución de las estructuras del segmento anterior del ojo (248) (249) (250).

La evaluación del segmento anterior del ojo mediante Pentacam™ se refiere a la valoración cuantitativa de las estructuras del segmento anterior, incluyendo la córnea, la profundidad de la cámara anterior (ACD), el ángulo de la cámara anterior (ACA), el volumen de la cámara anterior (ACV) y el diámetro pupilar.

Estas medidas son fundamentales para la toma de decisiones clínicas en cirugía de catarata, cirugía refractiva y evaluación del riesgo de glaucoma (251) (252) (253). Por ejemplo, puede detectar cambios anatómicos tras la facoemulsificación, como el incremento de la ACD y el ACV, así como la ampliación del ACA, los cuales se asocian con

una reducción de la presión intraocular tanto en ojos normotensos como glaucomatosos (254) Asimismo, el Pentacam™ resulta útil en el cribado de cierre angular primario y de sospechosos de cierre angular, mostrando una alta sensibilidad y especificidad para identificar ángulos ocluibles en función de las mediciones de ACD y ACV (252).

Además, el Pentacam™ es valioso en la diferenciación de las ectasias corneales (p. ej., queratocono) frente al astigmatismo miópico elevado, mediante el análisis de parámetros topográficos y tomográficos (255).

En resumen, la evaluación del segmento anterior del ojo mediante Pentacam™ constituye un método sin contacto, automatizado y altamente reproducible para valorar la anatomía del segmento anterior, con amplia utilidad en la práctica de la cirugía de catarata, refractiva y en el manejo del glaucoma.

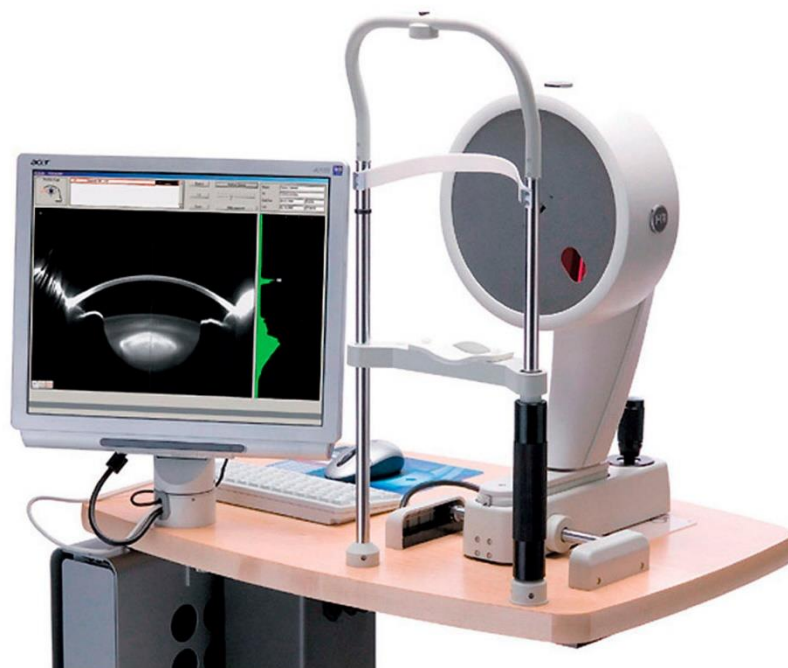


Figura 7. Tomógrafo corneal Pentacam® HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Alemania)

1.4 Glaucoma y evaluación del nervio óptico mediante OCT.

1.4.1. Glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica, compleja y progresiva que, si no se diagnostica y trata de forma temprana, puede conducir a una ceguera irreversible. Su principal característica es la degeneración de las células ganglionares de la retina, acompañada por alteraciones estructurales en la cabeza del nervio óptico, como la

excavación progresiva y el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (pCFNR). A menudo, la enfermedad progresa de manera silenciosa, sin síntomas perceptibles hasta fases avanzadas (256) (257).

1.4.1.1. Prevalencia

Las poblaciones con mayor prevalencia de glaucoma incluyen personas de edad avanzada, afrodescendientes, asiáticos, latinoamericanos y quienes tienen antecedentes familiares de glaucoma. Estos grupos son considerados de alto riesgo debido a la mayor frecuencia y severidad de la enfermedad, así como a la presencia de factores genéticos y comorbilidades asociadas como diabetes tipo 2, miopía, hipertensión arterial, hipotensión, apnea del sueño y uso de corticosteroides, todos ellos reconocidos como factores de riesgo relevante. La prevalencia de glaucoma de ángulo abierto es hasta tres veces mayor en afrodescendientes y latinos respecto a blancos no hispanos, y que los asiáticos presentan mayor riesgo de glaucoma de ángulo cerrado (256).

1.4.1.2 Fisiopatología

Su fisiopatología involucra múltiples mecanismos interrelacionados. Entre ellos destaca la elevación de la presión intraocular (PIO) por disfunción del drenaje del humor acuoso, así como la hipoperfusión vascular, especialmente relevante en el glaucoma de tensión normal. Además, el estrés oxidativo, la neuroinflamación crónica mediada por citoquinas proinflamatorias, y la remodelación patológica de la lámina cribosa contribuyen al deterioro axonal (258) (259). Factores genéticos (como mutaciones en *MYOC*, *OPTN*, *TBK1*) y epigenéticos también influyen en la susceptibilidad individual, subrayando la complejidad del proceso neurodegenerativo glaucomatoso (260).

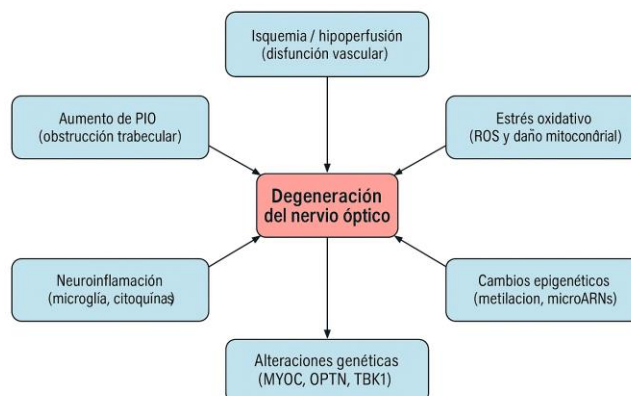


Figura 8. Principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la degeneración del nervio óptico en el glaucoma

Esta diversidad fisiopatológica ha motivado el reconocimiento de distintas formas clínicas de la enfermedad, cada una con implicancias diagnósticas y terapéuticas particulares (256) (261):

- Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA): es la forma más común en la población general. Se caracteriza por un ángulo iridocorneal anatómicamente abierto y una progresión insidiosa del daño del nervio óptico, con o sin elevación de la presión intraocular. Dentro de esta categoría, se incluyen casos de glaucoma de tensión normal, en los que la presión ocular se mantiene dentro del rango fisiológico, lo que sugiere la implicación de mecanismos como la hipoperfusión vascular o la susceptibilidad estructural individual.
- Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC): se produce cuando existe un contacto anómalo entre el iris y la malla trabecular que impide el drenaje adecuado del humor acuoso, lo que puede desencadenar aumentos agudos o crónicos de la presión intraocular. Esta forma es más prevalente en ciertas poblaciones, como la asiática, y suele requerir una intervención precoz para prevenir un deterioro visual rápido(262).
- Glaucoma infantil: constituye una entidad menos frecuente pero de gran relevancia clínica debido a su potencial impacto en el desarrollo visual. Este grupo incluye tanto el glaucoma congénito primario, resultado de anomalías en el desarrollo del sistema de drenaje ocular, como formas secundarias asociadas a malformaciones oculares, síndromes sistémicos o intervenciones quirúrgicas (263).
- Glaucoma normotensivo o glaucoma de tensión normal (NTG): Es una forma de glaucoma de ángulo abierto en la que la presión intraocular (PIO) permanece dentro del rango estadísticamente normal (≤ 21 mm Hg), pero existe daño progresivo del nervio óptico y pérdida de campo visual, indistinguible clínicamente del glaucoma de ángulo abierto clásico (264) (265). A diferencia de otros tipos de glaucoma, los factores de riesgo de NTG incluyen no solo la edad avanzada y antecedentes familiares, sino también factores vasculares como hipotensión arterial, disautonomía, migraña, apnea del sueño, y alteraciones en la perfusión ocular. La literatura destaca la importancia de la disfunción vascular y la autorregulación defectuosa del lecho vascular, así como la presencia de hemorragias en el disco, diabetes, y miopía como factores asociados a progresión estructural (266).
- Glaucomas secundarios: surgen como consecuencia de otras patologías oculares o sistémicas. Entre las causas más frecuentes se incluyen procesos inflamatorios,

traumatismos, neovascularización retiniana, tratamientos farmacológicos, como el uso prolongado de corticoides, o complicaciones de cirugías oculares previas (267).

1.4.1.3 Tratamiento.

El tratamiento del glaucoma depende del tipo y las características del paciente. En el glaucoma primario de ángulo abierto se recomienda como primera línea los análogos de prostaglandinas tópicos por su eficacia y perfil de seguridad; también se emplean betabloqueadores, agonistas alfa-2, inhibidores de la anhidrasa carbónica y, en casos seleccionados, inhibidores de la rho quinasa. La trabeculoplastia láser selectiva (SLT) es una alternativa de primera línea, especialmente en pacientes con baja adherencia o intolerancia a medicamentos, y su eficacia es comparable a la de los fármacos tópicos, con mejor costo-efectividad y bajo riesgo de complicaciones graves (268) (269). Las opciones quirúrgicas para el tratamiento del GPAA incluyen la trabeculectomía, los dispositivos de drenaje (válvulas o tubos), las cirugías mínimamente invasivas (MIGS) y los procedimientos ciclodestructivos. La elección depende del tipo de glaucoma, el grado de severidad y las características individuales de cada paciente (256).

El glaucoma infantil se trata principalmente con cirugía (goniotomía o trabeculotomía), ya que la terapia médica es menos eficaz y con mayor riesgo de efectos sistémicos. El tratamiento precoz es esencial para prevenir daño visual irreversible (270).

En el glaucoma secundario, el tratamiento se dirige tanto a reducir la presión intraocular como a la causa subyacente. En mecanismos de ángulo abierto (glaucoma pigmentario, pseudoexfoliativo, inducido por esteroides), se emplean medicamentos tópicos y cirugía. En glaucomas secundarios neovasculares, uveíticos o de ángulo cerrado, se prioriza el manejo de la enfermedad primaria y la cirugía si el tratamiento médico falla.

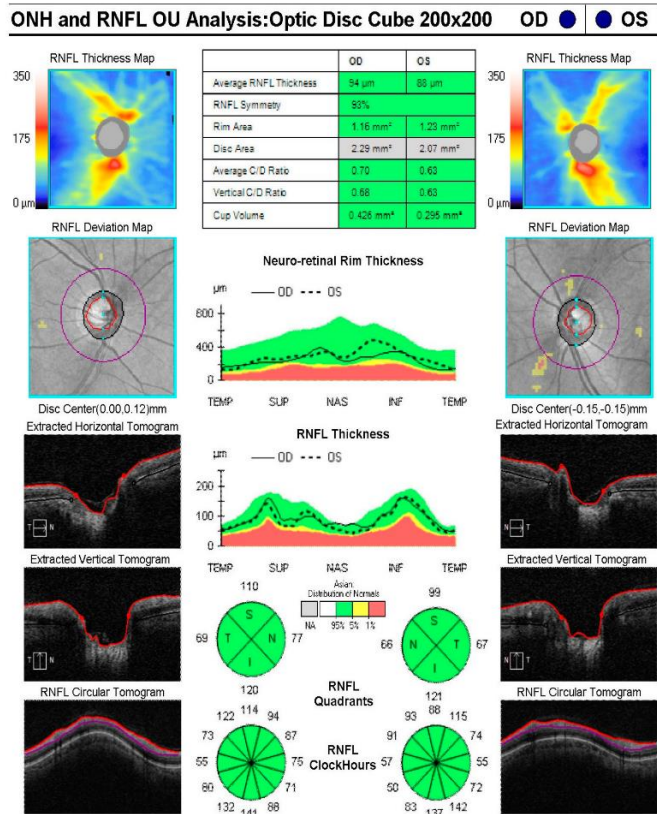
La selección del tratamiento debe individualizarse según el tipo de glaucoma, severidad, edad, comorbilidades y factores de riesgo, con el objetivo de estabilizar la presión intraocular y preservar la función visual (256).

1.4.2 Evaluación estructural del nervio óptico mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) ha transformado el abordaje diagnóstico del glaucoma gracias a su capacidad para obtener imágenes detalladas y automatizadas del nervio óptico y la retina sin contacto directo con el ojo (271) (272) (273).

La evaluación estructural del nervio óptico mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) es fundamental en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, permitiendo la detección precoz y el monitoreo de daño axonal irreversible. La OCT cuantifica el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) (Figura 9), el complejo de células ganglionares maculares (CCG) y parámetros del disco óptico, lo que facilita la identificación de daño glaucomatoso antes de la aparición de defectos campimétricos, especialmente en glaucoma de ángulo abierto y secundario (274) (275) (276).

(a)



(b)

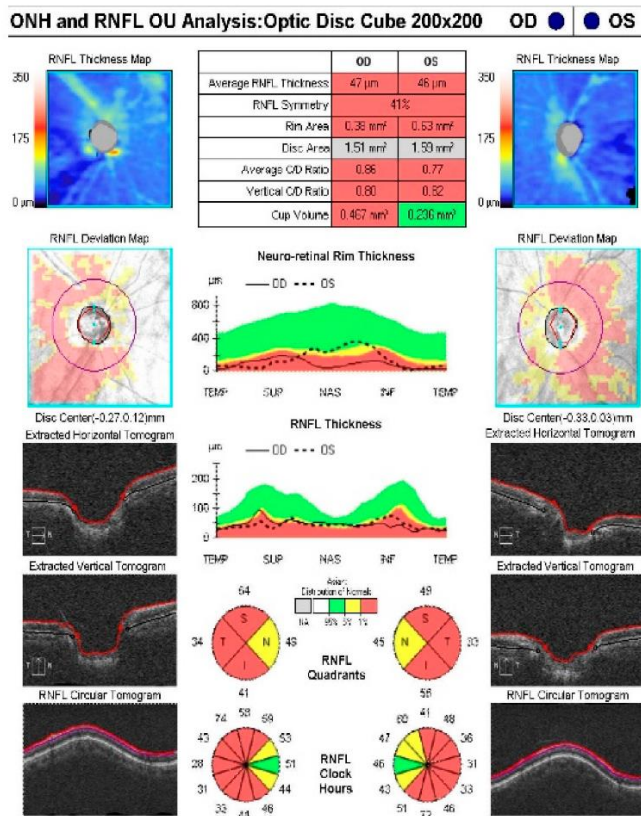


Figura 9 . Informes de resultados de la prueba de pCFNR mediante tomografía de coherencia óptica Cirrus 500 que muestran (a) resultados normales y (b) glaucoma. El rango normal es verde

y el rango anómalo es rojo. pCFNR: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilares; ONH: cabeza del nervio óptico; OU: *oculus unitas* (ambos ojos); OD: *oculus dexter* (ojo derecho); OS: *oculus sinister* (ojo izquierdo); S: superior; N: nasal; I: inferior; T: temporal.

La guías de práctica clínica actuales recomiendan integrar la OCT en la evaluación inicial y el seguimiento de glaucoma primario de ángulo abierto, ya que los cambios estructurales pueden preceder a la pérdida funcional y permiten ajustar el tratamiento de forma más temprana. En glaucomas secundarios (pigmentario, pseudoexfoliativo, inducido por esteroides, neovascular, uveítico y de ángulo cerrado), la OCT ayuda a distinguir patrones de daño, monitorizar progresión y diferenciar entre neuropatía glaucomatosa y otras causas de atrofia óptica (277). En glaucoma pediátrico, aunque existen limitaciones técnicas (cooperación, tamaño ocular), la OCT es útil para documentar daño estructural y guiar el manejo quirúrgico y médico (278).

La OCT debe interpretarse en conjunto con la exploración clínica y pruebas funcionales, ya que resultados fuera del rango normativo no siempre indican enfermedad y pueden variar según el dispositivo y la base de datos utilizada (277). La monitorización secuencial de la OCT permite detectar progresión, optimizar el tratamiento y prevenir pérdida visual irreversible, siendo especialmente relevante en poblaciones de alto riesgo y en etapas preperimétricas.

En la actualidad, El uso de referencias anatómicas como la apertura de la membrana de Bruch (Bruch's membrane opening, BMO), implementado en dispositivos como el Cirrus HD-OCT, mejora la delimitación del borde neuroretiniano al proporcionar un punto de referencia anatómico verdadero y reproducible para el margen externo del tejido del borde (278)(Figura 10). Tradicionalmente, la evaluación clínica del borde neuroretiniano se basaba en el margen del disco óptico, que es variable y puede estar desplazado por extensiones invisibles de la membrana de Bruch, lo que genera inconsistencias y errores en la cuantificación del tejido neural.

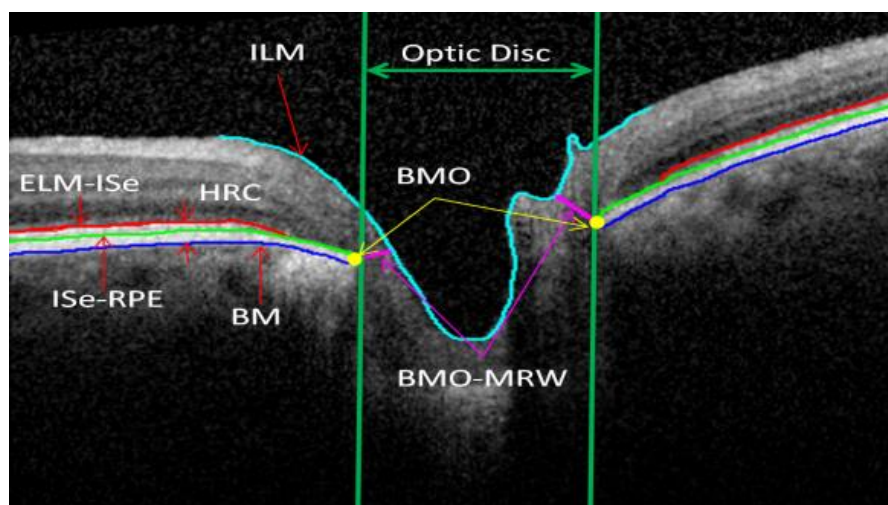


Figura 10. Corte B de OCT de dominio espectral en el que se aprecia la medida de la apertura de la membrana de Bruch (BMO). Extraído de: Hussain. A, Bhuiyan. A, Ramamohanarao. K, Disc segmentation and BMO-MRW measurement from SD- OCT image using graph search and tracing of three bench mark reference layers of retina.

1.5. Fibrosis quística y superficie ocular

La superficie ocular ha suscitado un interés creciente en personas con FQ. Dicha superficie está compuesta por células epiteliales y glandulares cuya función consiste en preservar la película lagrimal. Tanto la conjuntiva como la córnea albergan células caliciformes, las cuales secretan mucina y confieren la estructura necesaria a la lágrima. Varios estudios en modelos animales señalan que córnea y conjuntiva participan en la regulación del volumen lagrimal a través de canales iónicos que actúan como transportadores de solutos y agua (279) (280) (281) (282)..

La relación entre la enfermedad de la superficie ocular y la fibrosis quística se fundamenta en la disfunción del canal CFTR, que afecta el transporte de iones y agua en los epitelios, incluyendo la conjuntiva y la córnea. Esto genera secreciones deshidratadas y una película lagrimal inestable, lo que predispone a síntomas de ojo seco y queratoconjuntivitis sicca (283) Estudios recientes demuestran que los pacientes con fibrosis quística presentan una prevalencia significativamente mayor de alteraciones en el tiempo de ruptura de la película lagrimal (T-BUT) y en la producción lagrimal (Schirmer).

La enfermedad de ojo seco es la afección ocular más frecuentemente descrita en pacientes con FQ, y su origen multifactorial implica alteraciones en cualquier componente de la superficie ocular o de la propia película lagrimal (283) (284).

En la actualidad se ha identificado la expresión de CFTR en el endotelio corneal, el epitelio conjuntival y la glándula lagrimal (282) (284). Existen datos experimentales y modelos computacionales que explican la posible utilidad de compuestos prosecretorios 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 (285) (282) (286) (287) (288).

La inflamación crónica juega un papel central, evidenciada por el aumento de citocinas proinflamatorias como IL-8, IFN- γ , MIP-1 α y MIP-1 β en el fluido lagrimal, las cuales se asocian con la severidad clínica de la fibrosis quística y los hallazgos de ojo seco (289) (290). Además, se ha documentado una mayor expresión de HLA-DR e ICAM-1 en las células epiteliales conjuntivales, lo que indica activación inmunológica local y correlación con la gravedad de la enfermedad (291) (292).

Diversos estudios han evidenciado una reducción en la estabilidad de la película lagrimal en pacientes con FQ, medida mediante el tiempo de ruptura lagrimal, Tear Break up time (T- BUT). En particular, se ha documentado que aquellos con un T- BUT anormal (<10 segundos) presentan una mayor incidencia de blefaritis, caracterizada por

untuosidad visible en la película lagrimal, secreciones lipídicas anormales en los orificios de las glándulas de Meibomio y espuma en los márgenes palpebrales , (293). Estas alteraciones reflejan un posible vínculo entre la función secretora alterada de las glándulas de Meibomio y la inestabilidad lagrimal en los pacientes con FQ.

Por otro lado, la citología de impresión revela metaplasia escamosa y pérdida de células caliciformes en personas con FQ, lo que contribuye a la inestabilidad de la película lagrimal y daño epitelial (294). Aunque la insuficiencia pancreática puede causar deficiencia de vitamina A, incluso con suplementación adecuada persiste una alta incidencia de ojo seco, sugiriendo que la alteración primaria es consecuencia directa de la disfunción epitelial por CFTR (295).

La introducción de las terapias moduladoras del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), especialmente la combinación de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ETI), ha transformado el manejo de la fibrosis quística al abordar directamente el defecto molecular subyacente. Estas moléculas actúan corrigiendo el plegamiento y tráfico del CFTR mutado, lo que resulta en una mejora significativa de la función del canal de cloro en las células epiteliales (296)

El impacto clínico de ETI es evidente en la rápida mejoría de la función pulmonar, estado nutricional, calidad de vida, reducción de exacerbaciones respiratorias y mejoría en las manifestaciones extrapulmonares. Respecto a la enfermedad de la superficie ocular y los síntomas de ojo seco asociados a la fibrosis quística, la literatura médica actual reconoce que la restauración parcial de la función CFTR podría mejorar la hidratación y el equilibrio iónico de la superficie ocular, pero los datos específicos sobre la reversión o mejoría de la disfunción ocular con ETI son limitados y aún no concluyentes (297) La corrección parcial del defecto molecular con ETI puede teóricamente reducir la inflamación y mejorar la secreción lagrimal, pero la normalización completa de la función epitelial ocular no se ha demostrado. Por lo tanto, aunque ETI ha transformado el manejo sistémico de la fibrosis quística, su efecto sobre la enfermedad de la superficie ocular y los síntomas de ojo seco es potencialmente beneficioso pero aún requiere mayor evidencia clínica específica.

Ahora bien, este potencial terapéutico debe sopesarse con el perfil de seguridad oftalmológica: han comenzado a emerger reportes de posibles efectos adversos, en particular el desarrollo de cataratas congénitas en neonatos expuestos durante la gestación (298). En este contexto, resulta prudente incorporar vigilancia oftalmológica y seguimiento estructurado ,especialmente en gestantes y recién nacidos expuestos, mientras se generan datos robustos que clarifiquen el balance beneficio-riesgo de ETI sobre la superficie ocular.

1.6. Fibrosis quística y neuropatía óptica glaucomatosa.

La hipoxemia crónica se asocia directamente con daño al nervio óptico en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como EPOC y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), a través de mecanismos de hipoxia sostenida e intermitente y de inflamación sistémica (299).

En EPOC la hipoxia sostenida induce estrés oxidativo y activa vías inflamatorias, lo que genera disfunción endotelial, daño microvascular y adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas, predisponiendo a neuropatía óptica y glaucoma. En el SAHOS, la hipoxia intermitente produce ciclos repetidos de desaturación y reoxigenación, que incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno, activan el sistema simpático y promueven inflamación sistémica y neuroinflamación, afectando la perfusión y la integridad estructural del nervio óptico (300) (301) (302) (303) (304) .

Ambos tipos de hipoxia, sostenida e intermitente, contribuyen a la activación de microglía y liberación de citocinas proinflamatorias en el sistema nervioso central, exacerbando el daño neuronal y la disfunción visual. El resultado es un mayor riesgo de neuropatía óptica isquémica en estos pacientes (305) (306). En este contexto, la relación entre la pérdida de espesor en la capa de fibras nerviosas retinianas y la hipoxemia está bien documentada en pacientes con SAOS y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (307) (308).

La afectación respiratoria constituye el eje principal de la FQ, presente en más del 95% de los pacientes y principal causa de muerte, sobre todo en fases avanzadas cuando la hipoxia alveolar y la hipoxemia se agudizan (309) (310) (24) (26).

La posible relación entre la fibrosis quística y la enfermedad del nervio óptico se fundamenta en dos mecanismos principales: la hipoxemia crónica y la inflamación sistémica. La hipoxemia crónica, secundaria al deterioro pulmonar progresivo, reduce el aporte de oxígeno a las células ganglionares retinianas y al nervio óptico, lo que se traduce en adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (pCFNR), especialmente en el sector temporal superior (311) (283) (312). La inflamación sistémica, impulsada por la activación persistente de neutrófilos y vías como IL-1 y agrava el daño microvascular y la neurodegeneración ocular, favoreciendo el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (313) (314)

La severidad de la afectación pulmonar y el grado de inflamación sistémica se correlacionan con el grado de daño óptico y retiniano (315)

En conjunto, estas evidencias respaldan la necesidad de abordar la FQ como una entidad multisistémica que no se limita al ámbito pulmonar. Dado que la morbimortalidad de los pacientes con FQ ha aumentado, es pertinente dirigir la atención a potenciales implicaciones oftalmológicas y sistematizar la búsqueda de alteraciones oculares. Este enfoque integrado, apoyado por las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, facilitará el manejo global de una enfermedad que continúa siendo objeto de investigación y desarrollo farmacológico.

2 JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que altera la función de la proteína CFTR, lo que provoca secreciones espesas y deshidratadas en diversos órganos, principalmente en el sistema respiratorio. Sin embargo, su impacto no se limita a estos órganos, ya que la superficie ocular también cuenta con epitelios y glándulas que expresan CFTR, lo que podría predisponer a alteraciones como la enfermedad de ojo seco y cambios en la córnea y la conjuntiva.

Además, la inflamación sistémica crónica y la hipoxia, características de la FQ, podrían afectar la capa de fibras nerviosas retinianas y el nervio óptico, favoreciendo el desarrollo de un posible daño glaucomatoso incipiente. Hasta la fecha, los estudios sobre estos fenómenos son escasos, lo que genera una necesidad de investigación en este ámbito.

Gracias a los avances terapéuticos recientes y a la mejora en la supervivencia de los pacientes con FQ, resulta crucial identificar y tratar de manera temprana las complicaciones oculares. Una evaluación oftalmológica integral permitiría optimizar el seguimiento y manejo de estos pacientes, contribuyendo a preservar su calidad de vida y su pronóstico visual a largo plazo. En este contexto, este estudio se justifica por la necesidad de comprender mejor las alteraciones oftalmológicas en la FQ y su posible impacto en la práctica clínica.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1 Hipótesis 1.

- a. **Hipótesis nula (H0):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) no presentan mayor prevalencia de enfermedad de ojo seco en comparación con el grupo control sano.
- b. **Hipótesis alternativa (H1):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) presentan mayor prevalencia de enfermedad de ojo seco en comparación con el grupo control sano.

3.2. Hipótesis 2.

- a. **Hipótesis nula (H0):** La inflamación sistémica en pacientes con fibrosis quística (FQ) no se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad de ojo seco en comparación con el grupo control sano.
- b. **Hipótesis alternativa (H1):** La inflamación sistémica en pacientes con fibrosis quística (FQ) se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad de ojo seco en comparación con el grupo control sano.

3.3. Hipótesis 3

- a. **Hipótesis nula (H0):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) no presentan alteraciones morfológicas en la córnea ni en el segmento anterior en comparación con el grupo control sano..
- b. **Hipótesis alternativa (H1):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) presentan alteraciones morfológicas en la córnea y/o el segmento anterior en comparación con el grupo control sano.

3.4 Hipótesis 4.

- a. **Hipótesis nula (H0):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) no presentan cambios en el nervio óptico que sugestivos de daño glaucomatoso en comparación con el grupo control sano.
- b. **Hipótesis alternativa (H1):** Los pacientes con fibrosis quística (FQ) presentan cambios en el nervio óptico que sugestivos de daño glaucomatoso en comparación con el grupo control sano.

4. OBJETIVOS CONCRETOS

4.1. Objetivo principal:

Determinar la prevalencia de la enfermedad de ojo seco y de las alteraciones morfológicas en la córnea, el segmento anterior y el nervio óptico en pacientes adultos con fibrosis quística, y analizar la posible asociación entre la inflamación sistémica y la enfermedad de ojo seco. Asimismo, comparar estos hallazgos con los observados en un grupo control sano.

4.2. Objetivos secundarios:

- 4.2.1.** Evaluar si los pacientes con fibrosis quística presentan una prevalencia significativamente mayor de enfermedad de ojo seco en comparación con el grupo control sano, a través de pruebas clínicas y diagnósticas específicas para la enfermedad de ojo seco.
- 4.2.2.** Analizar la relación entre la inflamación sistémica crónica presente en los pacientes con fibrosis quística y la prevalencia de la enfermedad de ojo seco, evaluando parámetros inflamatorios y su correlación con los hallazgos clínicos en la superficie ocular.
- 4.2.3.** Estudiar las alteraciones morfológicas de la córnea y el segmento anterior del ojo en pacientes con fibrosis quística, utilizando tomografía corneal, y compararlas con las observadas en el grupo control sano, para determinar diferencias significativas.
- 4.2.4.** Evaluar la presencia de cambios en el nervio óptico que sugieran un daño glaucomatoso en pacientes con fibrosis quística, utilizando métodos de evaluación clínica y técnicas de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT), y comparar los resultados con los de individuos sanos.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Diseño del estudio

Estudio clínico-observacional transversal, con reclutamiento de los pacientes de forma secuencial y prospectiva cuando acudieron a consulta externa para realizar su visita de estudio anual. Los pacientes con FQ son seguidos en la Unidad de FQ del Hospital Regional Universitario de Málaga de forma periódica siguiendo las guías de práctica clínica habitual. Se disponía de una historia clínica detallada y digitalizada desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del estudio. En ella se recogían de forma prospectiva, desde el momento de iniciar el seguimiento del paciente en la unidad, todas las variables recomendadas para su diagnóstico y seguimiento por las normativas SEPAR y normativas internacionales de FQ (31) (2). Los pacientes fueron remitidos posteriormente al servicio de oftalmología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM) para una completa exploración oftalmológica, incluyendo pruebas que evalúan la superficie ocular, polo posterior y otras complementarias como tomografía de coherencia óptica para el análisis del nervio óptico y tomas de muestras de conjuntiva bulbar. Además, se seleccionó a un grupo control compuesto por dos personas sanas de similar edad y sexo por cada paciente del grupo de fibrosis quística. Fueron reclutados por los investigadores del HRUM.

5.2. Población de estudio

Se incluyeron pacientes con FQ seguidos de forma continuada en la consulta monográfica de fibrosis quística del HRUM durante el periodo comprendido entre octubre de 2021 y abril de 2022. Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y que firmaron el consentimiento informado se seleccionan de forma secuencial y prospectiva. A todos ellos se les extrajo una muestra sanguínea en el momento de la inclusión en el estudio para estudio de biomarcadores de inflamación sistémica. A continuación, los pacientes fueron citados en las consultas de oftalmología del mismo hospital. Todos los participantes recibieron la información previa detallada (Anexo 1) sobre el propósito del estudio y firmaron el consentimiento informado (Anexo 2) antes de participar en el mismo.

Para el grupo control se seleccionaron voluntarios sanos, sin antecedentes personales de enfermedades sistémicas, neurológicas ni oftalmológicas. Se estableció un emparejamiento por edad (± 2 años) y sexo en una proporción 2:1 (controles: pacientes).

5.2.1. Criterios de inclusión del grupo FQ:

- Edad comprendida entre 18 y 60 años.
- 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.

- Diagnóstico confirmado de FQ según criterios clínicos, bioquímicos y genéticos establecidos por guías europeas y nacionales (1) (317) (318).
- 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).
- Capacidad para acudir a consulta de forma ambulatoria y colaborar en las pruebas oftalmológicas.
- Entender el objetivo del estudio, leer la hoja de información al paciente (Anexo 1) y firmar el consentimiento informado (Anexo 2).

5.2.2. Criterios de exclusión del grupo FQ y grupo control:

- Asistencia a la consulta de FQ sin cumplir los criterios de inclusión.
- Presencia de ametropía superior a ± 5 dioptrías.
- Antecedentes de cirugía ocular, traumatismos oculares o enfermedades oftalmológicas previas.
- Uso de tratamiento tópico o sistémico que pudiera alterar la superficie ocular (retinoides, antihistamínicos, corticoide oral etc.).
- Trastornos físicos o psíquicos importantes que impidan al paciente seguir el protocolo.
- Mujeres embarazadas.
- Alergia a la tropicamida.

5.2.3. Aspectos éticos.

Se aplicaron los principios éticos recogidos en la última revisión de la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de buena práctica clínica. Se incluyeron sólo aquellos sujetos que aceptaron 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 contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica Provincial de Málaga (código: 1760-N-21, fecha de aprobación 28 de octubre de 2021) (Anexo 3).

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

5.3. Evaluación clínica y respiratoria (Tabla 4)

5.3.1. Variables clínicas y demográficas

Para cada paciente se recogieron datos demográficos básicos, incluyendo edad, sexo, estado civil, nivel educativo y situación laboral en el momento de la evaluación.

5.3.2. Evaluación neumológica clínica, funcional, radiológica, inflamatoria y de gravedad.

5.3.2.1. Evaluación neumológica clínica y funcional.

Se documentó la edad al momento del diagnóstico de fibrosis quística, así como peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

Se evaluó la disnea basal mediante la escala Medical Research Council modificada (mMRC) (Anexo 4) (319)

Se llevó a cabo la clasificación de los pacientes con fibrosis quística en función de 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 (Tabla 3) (2) (37).

Tipo de función	Resumen funcional	Ejemplos de mutaciones
Función mínima	No se expresa CFTR funcional o lo hace en niveles muy bajos.	F508del, G542X, N1303K
Función residual	Se expresa una pequeña cantidad de CFTR funcional, con actividad limitada.	A455E, R117H, D1152H
Función de apertura (gating)	El canal CFTR está en la membrana, pero no se abre adecuadamente para permitir el paso de iones.	G551D, S549N, G1349D

Tabla 3 .Clasificación funcional de las mutaciones del gen CFTR y ejemplos representativos.

Se registraron las comorbilidades presentes utilizando el índice de comorbilidad de Charlson(320).

En cuanto a la función pulmonar, se realizó espirometría simple y forzada (FEV₁, FVC y FEV₁/FVC), empleando el equipo Jaeger Oxycon Pro (Erich Jaeger, Alemania), siguiendo las guías técnicas internacionales. Los valores fueron expresados como porcentaje del valor teórico de referencia, ajustado por edad, sexo y talla, según estándares mediterráneos (321) (309).

La prueba de marcha de seis minutos (6MWT) se aplicó de acuerdo con la normativa establecida por la American Thoracic Society (322), registrándose la saturación de oxígeno basal y post-ejercicio.

Se tuvieron en cuenta las 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 diferenció entre leve-moderada, aquellas que precisaron solo tratamiento antibiótico oral y grave aquellas que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso (80) (54).

5.3.2.2 Evaluación radiológica.

Se efectuó tomografía computarizada torácica de alta resolución y las imágenes fueron valoradas mediante las escalas de Bhalla (323) (Anexo 5) y Reiff (89) (Anexo 6), utilizadas para cuantificar el daño pulmonar estructural en FQ.

5.3.2.3 Perfil microbiológico.

Para caracterizar el perfil microbiológico respiratorio, se revisaron retrospectivamente los cultivos de esputo obtenidos en los últimos 12 meses. Se recogieron los aislamientos microbiológicos registrados en dicho intervalo, identificando los patógenos más

frecuentes. Estos aislamientos fueron registrados prospectivamente durante el seguimiento clínico rutinario de los pacientes. La infección bronquial crónica (IBC) se definió como el aislamiento del mismo microorganismo en al menos el 50% de los cultivos disponibles en ese periodo. Asimismo, se documentó el primer aislamiento registrado de cada patógeno a lo largo de la historia clínica del paciente, considerándolo como colonización inicial.

5.3.2.4 Parámetros analíticos e inflamatorios.

Se extrajo sangre venosa para el análisis de leucocitos totales, neutrófilos, eosinófilos, ferritina, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y alfa-1 antitripsina. Estas determinaciones se realizaron en el laboratorio del hospital Regional Universitario de Málaga siguiendo los protocolos del Sistema Sanitario Público Andaluz (325).

A partir de estos biomarcadores, se construyó un índice compuesto de inflamación sistémica (Inflammatory Score) basado en deciles, siguiendo la metodología de Bonaccio et al. (326) (Anexo 7)

5.3.2.5 Tratamiento.

Respecto al tratamiento, se documentaron tanto las terapias específicas dirigidas a la disfunción del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) como las medidas respiratorias, nutricionales y de soporte. Se detallaron los fármacos prescritos, su forma de administración y el uso crónico de determinadas terapias inhaladas y orales, incluyendo broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos, suplementos vitamínicos y enzimas pancreáticas. También se recogió el uso de oxigenoterapia domiciliaria, ventilación mecánica no invasiva y participación en programas de rehabilitación respiratoria. La prescripción de azitromicina crónica se consideró como tratamiento inmunomodulador de mantenimiento.

5.3.2.6 . Índices de gravedad y calidad de vida.

Con el objetivo de caracterizar de forma exhaustiva la gravedad clínica, la afectación funcional respiratoria y el impacto subjetivo de la enfermedad en la calidad de vida, se emplearon distintas herramientas validadas. La combinación de escalas clínicas, cuestionarios autoadministrados e índices multidimensionales permitió obtener una visión integral del estado respiratorio y del bienestar percibido de los pacientes.

La estratificación de la gravedad de la enfermedad respiratoria se realizó mediante la aplicación de tres índices clínicos ampliamente utilizados y validados en el contexto de las bronquiectasias: FACED, E-FACED y BSI (Bronchiectasis Severity Index).

El índice FACED (Anexo 8) integra cinco variables clave: FEV₁ (% del valor teórico), edad, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, extensión radiológica (número de lóbulos afectados) y grado de disnea según la escala mMRC. Este sistema permite clasificar a los pacientes en tres categorías de gravedad (leve, moderada o grave) en función de la puntuación obtenida (327). La versión E-FACED (Anexo 9) añade una sexta variable: el número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones respiratorias en el año previo,

lo que mejora su valor predictivo para eventos clínicamente relevantes (328). Por su parte, el índice BSI (Bronchiectasis Severity Index) (Anexo 10), emplea un enfoque más amplio que incorpora además la frecuencia de exacerbaciones, el índice de masa corporal, la comorbilidad y el uso de antibióticos de mantenimiento, proporcionando una estimación precisa del riesgo de mortalidad y de hospitalización a medio plazo (329).

Con el objetivo de valorar el impacto sintomático respiratorio percibido por los pacientes, se administró el COPD Assessment Test (CAT) (Anexo 11). Aunque fue desarrollado inicialmente para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), su uso ha sido validado en otras patologías respiratorias crónicas, incluidas las bronquiectasias y la fibrosis quística (FQ). Este cuestionario autoadministrado consta de 8 ítems que abordan aspectos como la tos, la expectoración, la disnea, la limitación en la actividad física, el sueño o el nivel de energía, proporcionando una puntuación total entre 0 y 40. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es el impacto sintomático percibido por el paciente (330).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario específico CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) (Anexo 12) en su versión para adultos. Este instrumento mide múltiples dimensiones del bienestar físico, emocional y funcional en pacientes con FQ. Las puntuaciones se presentan como media \pm desviación estándar (DE) para cada uno de los dominios: capacidad física, limitaciones de rol, vitalidad, estado emocional, aislamiento social, imagen corporal, problemas de alimentación, carga del tratamiento, percepción de la salud, problemas de peso, síntomas respiratorios y síntomas digestivos (20).

Los cuestionarios fueron autocompletados por los pacientes durante su visita clínica, con supervisión del personal sanitario en caso necesario, garantizando la comprensión y completitud de las respuestas.

Parámetro evaluado	Descripción	Método / Instrumento
Variables demográficas	Edad, sexo, estado civil, nivel educativo, situación laboral	Entrevista clínica estructurada / Historia clínica
Disnea	Grado de disnea percibido en la vida diaria	Escala modificada del Medical Research Council (mMRC)(319)
Edad al diagnóstico, peso, talla e IMC	Datos clínicos básicos y estado nutricional actual del paciente	Historia clínica / Medición directa / Cálculo IMC = peso (kg) / talla ² (m ²)
Genotipo CFTR	Clasificación según efecto fenotípico y tipo de mutación	Análisis genético según guías europeas y nacionales (17) (37) (38) (39) (40)
Comorbilidades	Evaluación de patologías asociadas y estimación de riesgo	Índice de comorbilidad de Charlson (320).
Función respiratoria	FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC (% del valor teórico ajustado)	Espirometría (Jaeger Oxycon Pro)(321) (309)
Prueba de marcha de seis minutos (6MWT)	Distancia recorrida, SatO ₂ basal y post-ejercicio	Normativa American Thoracic Society (322)
Número de exacerbaciones en el último año	Diferenciando leve/moderada (oral) y grave (IV)	Registro clínico
Tandas de tratamiento antibiótico	Antibiótico oral e intravenoso, corticoide oral	Registro clínico
Urgencias por exacerbación respiratoria	Número de visitas a urgencias en el último año	Registro clínico
Evaluación radiológica	Grado de afectación pulmonar estructural	TCAR torácica, escalas de Bhalla y Reiff(289) (89).
Perfil microbiológico	Primera colonización, infección bronquial crónica	Cultivo de esputo (91)
Biomarcadores inflamatorios	Leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, ferritina, PCR, fibrinógeno, A1AT	Análisis sanguíneo en laboratorio hospitalario Hospital Regional Universitario de Málaga.
Índice inflamatorio total (Inflammatory Score)	Compuesto por deciles de los cuatro biomarcadores seleccionados	Metodología basada en Bonaccio et al. (INFLA-score, estudio Moli-sani) (326)
Tratamiento	Terapia con moduladores, medidas nutricionales y de soporte respiratorio	Registro clínico
Índices de gravedad y calidad de vida	FACED, E-FACED, BSI, CAT, CFQ-R	Registro clínico (327,329,330) (20)

Tabla 4 Parámetros clínicos, funcionales, radiológicos y analíticos en pacientes con FQ. Se detallan los métodos de medición y los instrumentos utilizados. **Abreviaturas:** mMRC: *modified Medical Research Council* (escala de disnea); IMC: índice de masa corporal; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁/FVC: cociente FEV₁ sobre FVC; SatO₂: saturación de oxígeno; ATS: *American Thoracic Society*; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; PCR: proteína C reactiva; A1AT: alfa-1 antitripsina; IV: intravenoso; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; FACED: índice FACED de bronquiectasias; E-FACED: FACED extendido; BSI: *Bronchiectasis Severity Index*; CAT: *COPD Assessment Test*; **INFLA-score**: puntuación compuesta de inflamación sistémica (según Bonaccio et al.).

5.4. Evaluación oftalmológica.

La valoración oftalmológica se realizó en el Servicio de oftalmología del mismo centro hospitalario. Todas las exploraciones fueron efectuadas por un mismo equipo de oftalmólogos, bajo condiciones de iluminación estandarizadas y con equipos calibrados.

5.4.1. Evaluación oftalmológica general:

La agudeza visual se midió en condiciones fotópicas mediante optotipo ETDRS (ETDRS, Zeiss Meditec AG, Alemania), colocados a una distancia estandarizada de 4 metros (331)(Figura 11). La prueba se realizó monocularmente (ojo derecho e izquierdo por separado) con la mejor corrección óptica disponible. La agudeza visual se registró en escala decimal y logMAR. Esta variable cuantifica la capacidad visual central y se considera fundamental para establecer el estado funcional de la visión.

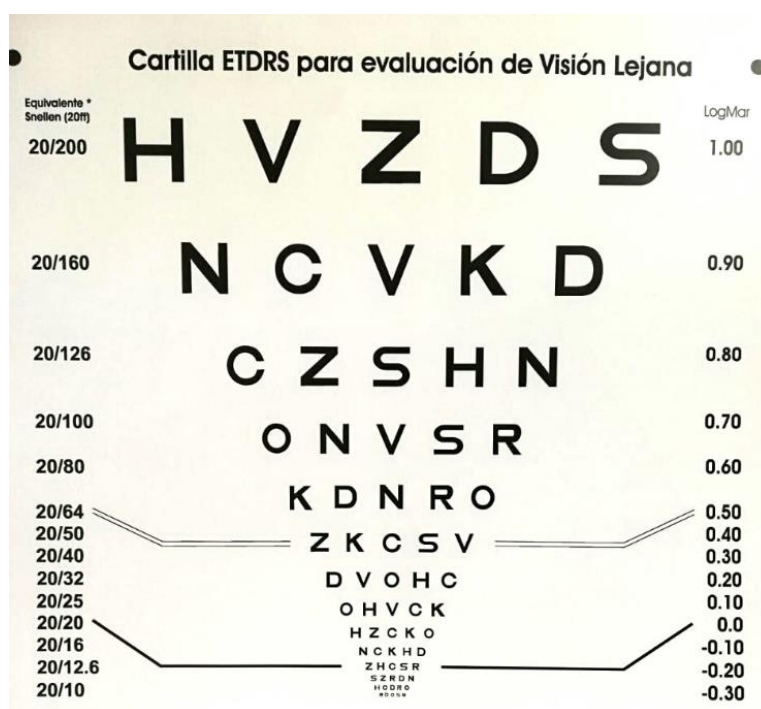


Figura 11. Cartilla ETDRS para evaluación de visión lejana.

Optotipo estandarizado utilizado para la medición de la agudeza visual en escala logMAR. Cada línea contiene cinco letras con progresión logarítmica del tamaño, espaciado proporcional entre caracteres y correspondencia con la escala Snellen. Fuente: Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. *New visual acuity charts for clinical research*. Am J Ophthalmol. 1982 Jul;94(1):91–96.

La evaluación refractiva se realizó en dos fases. En primer lugar, se llevó a cabo la refracción objetiva mediante autorrefractómetro automático (VISU REF®, Zeiss, Alemania), con el fin de estimar de forma preliminar el defecto refractivo del paciente (miopía, hipermetropía y/o astigmatismo). Posteriormente, se completó la refracción subjetiva utilizando una caja de pruebas de lentes y montura de ensayo, ajustando la potencia dióptrica de forma personalizada en función de la respuesta visual del paciente(332).

Este procedimiento permitió determinar la mejor agudeza visual corregida (MAVC), la cual se utilizó como base para el resto de la evaluación oftalmológica.

La exploración con lámpara de hendidura permitió una evaluación sistemática del segmento anterior (párpados, pestañas, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris y cristalino(SL 220, Zeiss, España) (333).

La exploración del fondo de ojo se realizó mediante oftalmoscopia indirecta con lente Volk SuperField® en lámpara de hendidura (SL 220, Zeiss), tras dilatación farmacológica de la pupila con tropicamida al 1%. Esta técnica permite una visualización detallada del polo posterior con buena magnificación y campo amplio.

Durante la exploración se evaluaron sistemáticamente la mácula, en busca de alteraciones estructurales o signos de edema; los vasos retinianos, valorando su calibre, tortuosidad y posibles signos de retinopatía; y la papila óptica, prestando especial atención a la forma, color y bordes, así como a la excavación fisiológica, con el objetivo de descartar edema de papila, palidez o signos de neuropatía óptica.

La presión intraocular fue evaluada mediante tonometría de aplanación de Goldmann, el método de referencia en práctica clínica habitual (334).Para ello, se utilizó un tonómetro de aplanación acoplado a la lámpara de hendidura (SL 220, Zeiss) Previamente a la medición, se aplicó anestesia tópica y fluoresceína sódica para facilitar la visualización de los meniscos y garantizar la precisión de la lectura.

5.4.2 Evaluación de la superficie ocular:

La evaluación de la enfermedad de ojo seco (EOS) se realizó siguiendo las recomendaciones del Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II), que propone un abordaje diagnóstico basado en síntomas subjetivos y hallazgos clínicos objetivos. Se aplicó un protocolo estructurado que incluyó pruebas validadas para cuantificar tanto la afectación sintomática como los parámetros funcionales de la superficie ocular (164).

Cuestionario Ocular Surface Disease Index (OSDI) (Anexo 13): Es un cuestionario validado diseñado para cuantificar la gravedad de los síntomas de ojo seco y su impacto en la calidad de vida del paciente. Consta de 12 ítems que exploran síntomas oculares, limitaciones funcionales y factores ambientales, proporcionando una puntuación total de 0 a 100, donde valores más altos indican mayor severidad. Se considera patológico cuando su valor es por encima de 13 puntos (178). Su aplicación es rápida y sencilla,

permitiendo evaluar de forma subjetiva la presencia y el grado de disfunción de la superficie ocular, así como monitorizar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

Test de Schirmer tipo I (ST1) (Figura 12): El test de Schirmer es una prueba diagnóstica utilizada para cuantificar la producción lagrimal y evaluar la presencia de ojo seco. El Schirmer tipo I mide la secreción lagrimal total (basal y refleja), ya que se realiza sin anestesia tópica, permitiendo la acción de los estímulos reflejos. En cambio, el Schirmer tipo II evalúa exclusivamente la secreción basal. Se consideran valores menores de 10 mm como indicativos de hiposecreción lagrimal (335).



Figura 12. Test de Schirmer I para la evaluación de la secreción lagrimal basal.

Evaluación de la producción basal de lágrima mediante el test de Schirmer I sin anestesia tópica. Las tiras de papel de filtro se colocan en el fondo de saco conjuntival inferior durante cinco minutos con los ojos cerrados.

El *Tear Break-Up Time* (T-BUT) (Figura 13) es una prueba diagnóstica utilizada para evaluar la estabilidad de la película lagrimal. Consiste en medir el intervalo de tiempo transcurrido entre el último parpadeo completo del paciente y la aparición de la primera área de ruptura o discontinuidad en la película lagrimal. Para ello, se instila fluoresceína sódica en el saco conjuntival y se observa la superficie ocular mediante lámpara de hendidura con filtro de luz azul cobalto. Un T-BUT inferior a 10 segundos se considera patológico y es indicativo de inestabilidad de la película lagrimal, característica de las formas evaporativas del síndrome de ojo seco(164).

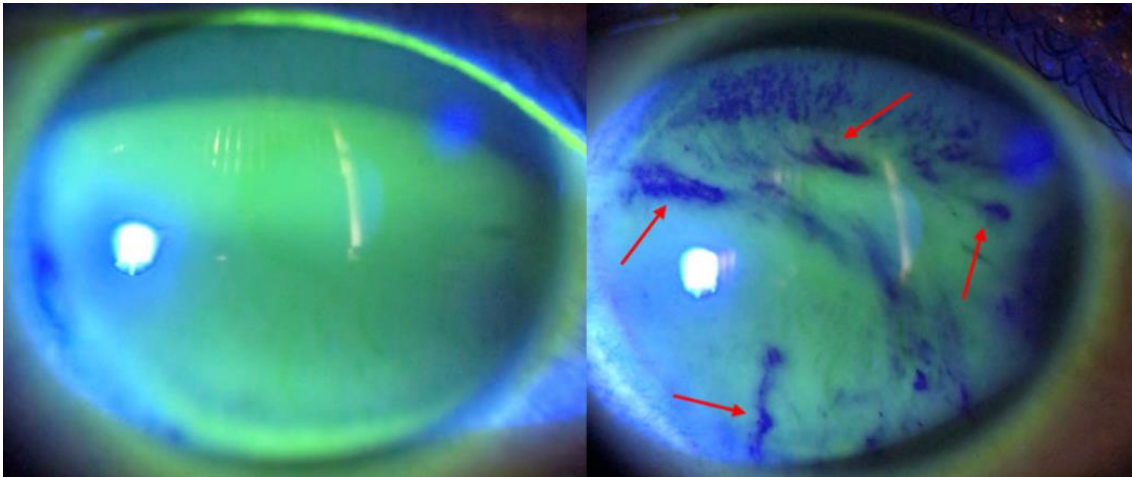


Figura 13. Documentación gráfica del tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT).

En la imagen izquierda se aprecia la distribución homogénea de la fluoresceína al inicio de la evaluación. En la imagen derecha se identifican áreas oscuras, marcadas con flechas rojas, que corresponden a puntos de ruptura de la película lagrimal por evaporación. *Extraído de: Mercado, A. (2020). Las lágrimas y sus padecimientos. Revista Digital Universitaria, 21.*

La tinción con fluoresceína permite evaluar de forma cualitativa y semicuantitativa el daño epitelial en la superficie ocular, específicamente en la córnea y la conjuntiva. La escala de Oxford clasifica este daño en seis grados, de 0 a 5, en función de la cantidad y distribución de las áreas teñidas, comparándolas con un patrón de referencia estandarizado. Esta escala se utiliza ampliamente en la evaluación clínica del síndrome de ojo seco y otras alteraciones de la superficie ocular (336) (Anexo 14).

Test InflammDry™ (Quidel, USA) (Figura 14, figura 15) :Es una prueba diagnóstica rápida y no invasiva que detecta la presencia de metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) en la lágrima, un marcador de inflamación ocular asociado a la disfunción de la superficie ocular y, especialmente, al ojo seco inflamatorio. Mediante una técnica inmunocromatográfica, permite identificar concentraciones de MMP-9 iguales o superiores a 40 ng/mL en pocos minutos, facilitando la caracterización del componente inflamatorio de la enfermedad y orientando las decisiones terapéuticas hacia tratamientos inmunomoduladores (337).



Figura 14. Dispositivo InflammDry® para detección cualitativa de MMP-9 en lágrima humana.



Figura 15. Toma de muestra con el test InflammDry® mediante contacto con la conjuntiva palpebral inferior para detección de MMP-9

5.4.3. Evaluación del segmento anterior:

Para la evaluación del segmento anterior del ojo y de la córnea, se utilizó Pentacam™ Typ 70700 (Oculus Systems, Alemania), un tomógrafo basado en tecnología de cámara rotatoria de Scheimpflug que permite la adquisición de imágenes tridimensionales de alta resolución mediante escaneos ópticos no invasivos. Esta tecnología captura múltiples cortes del segmento anterior mediante una rotación de 360° alrededor del eje visual, generando reconstrucciones precisas de la córnea, la cámara anterior, el iris y el cristalino anterior. Su principal ventaja reside en la capacidad de obtener medidas automáticas, reproducibles y detalladas de parámetros anatómicos clave, como el grosor corneal central y periférico, la curvatura y elevación corneal anterior y posterior, la profundidad y el volumen de la cámara anterior, así como el ángulo iridocorneal (248) (338) (339) (340).

Estas mediciones son fundamentales tanto para la evaluación estructural de la córnea como para la caracterización integral del segmento anterior. Además, el Pentacam™ permite mejorar la interpretación clínica de la presión intraocular, especialmente en casos con córneas delgadas o atípicas, y estimar el riesgo de cierre angular, lo cual resulta de especial interés en poblaciones con predisposición anatómica a glaucoma de ángulo estrecho o en contextos prequirúrgicos, como en cirugía refractiva o implante de lentes intraoculares.

La información cuantitativa relativa a estos parámetros fue extraída de la pantalla "Anterior Chamber Analysis" del software Pentacam™ (Figura 16)

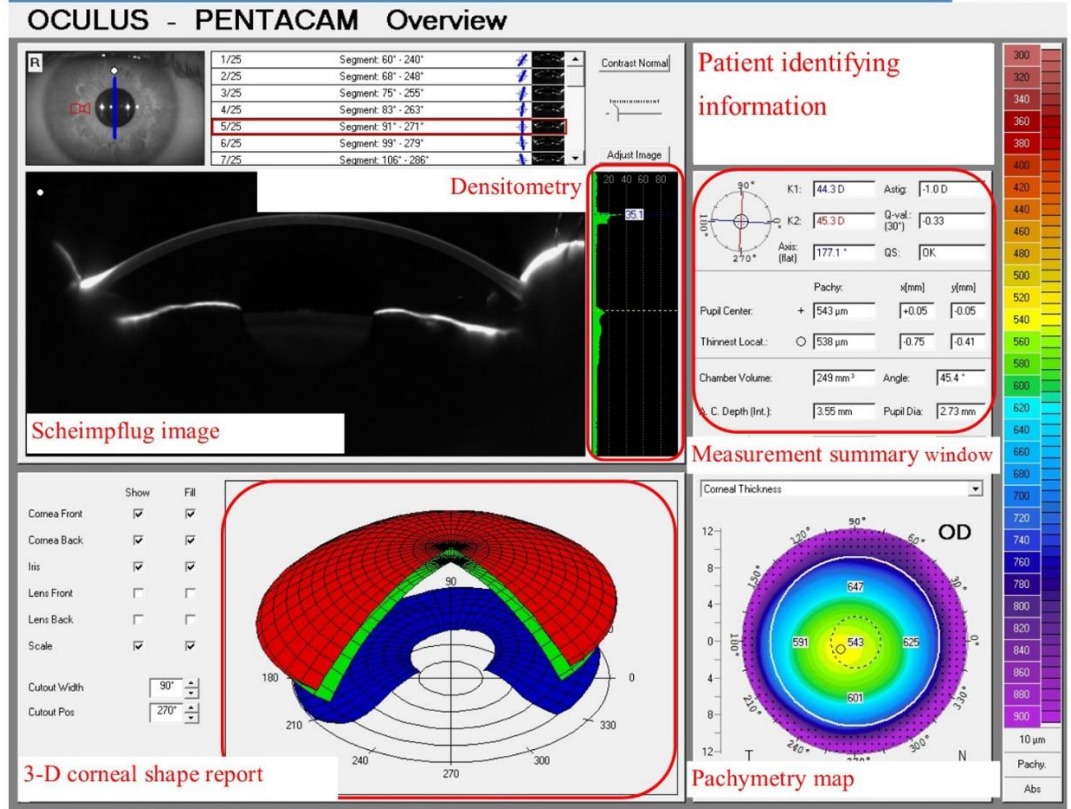


Figura 16. Pantalla de resumen del software Pentacam™ (Oculus Optikgeräte GmbH) Se visualizan parámetros clave del segmento anterior como grosor corneal central (CCT), espesor mínimo (TP), volumen y profundidad de la cámara anterior (ACV y ACD), junto con mapas topográficos y de paquimetría

Este examen permitió la obtención de los siguientes parámetros biométricos: espesor corneal central (CCT), espesor en el punto más delgado de la córnea (TP), volumen de la cámara anterior (ACV), ángulo de la cámara anterior (ACA) y profundidad de la cámara anterior (ACD) (Tabla 5).

Parámetro	Descripción
CCT (Central Corneal Thickness)	Grosor corneal central. Útil para interpretar la presión intraocular y evaluar biomecánica corneal.
TP (Thinnest Point)	Espesor en el punto más delgado de la córnea. Relevante en estudios de ectasia y en el análisis estructural corneal.
ACV (Anterior Chamber Volume)	Volumen de la cámara anterior. Indicador anatómico de riesgo para cierre angular.
ACA (Anterior Chamber Angle)	Ángulo de la cámara anterior. Evalúa la amplitud del ángulo iridocorneal.
ACD (Anterior Chamber Depth)	Profundidad de la cámara anterior. Factor clave en la valoración del segmento anterior y planificación quirúrgica.

Tabla 5. Parámetros biométricos del segmento anterior evaluados mediante Pentacam™. Se incluyen medidas estructurales clave de la córnea y la cámara anterior, relevantes para el análisis del estado ocular en pacientes con fibrosis quística. Abreviaturas: CCT: grosor corneal central (Central Corneal Thickness); TP: espesor en el punto más delgado (Thinnest Point); ACV: volumen de la cámara anterior (Anterior Chamber Volume); ACA: ángulo de la cámara anterior (Anterior Chamber Angle); ACD: profundidad de la cámara anterior (Anterior Chamber Depth).

5.4.4. Evaluación del complejo de células ganglionares, la capa de fibras nerviosas peripapilares y la cabeza del nervio óptico mediante SD-OCT.

La exploración estructural de la retina y del nervio óptico se realizó mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), utilizando el equipo Cirrus HD-OCT (modelo 500, Carl Zeiss Meditec, Alemania). Este dispositivo emplea tecnología Spectral Domain OCT (SD-OCT), que permite obtener imágenes tomográficas de alta resolución axial (5 μ m) y gran velocidad de adquisición (27.000 A-scans por segundo), lo que garantiza una excelente calidad de imagen y una representación precisa de las estructuras retinianas (341) (342). Estas características son especialmente relevantes en el estudio del glaucoma, ya que permiten detectar cambios estructurales sutiles asociados a daño axonal incipientes(343) (344) .

La SD-OCT facilita la visualización detallada y la cuantificación automatizada del grosor retiniano, la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y el complejo de células ganglionares (CCG), así como el análisis tridimensional de la cabeza del nervio óptico.

Estos parámetros son fundamentales para la detección y monitorización de la neuropatía glaucomatosa (345) (346) (347).

Se emplearon los protocolos:

Macular Cube 512 × 128: realiza un escaneo en cubo de 6 × 6 mm centrado en la fóvea, con 128 líneas de escaneo horizontales y 512 puntos A-scan por línea. Este protocolo permite analizar el complejo de células ganglionares (CCG), que incluye la capa de células ganglionares, la capa plexiforme interna y la capa de fibras nerviosas internas a nivel macular. Dado que más del 50 % de las células ganglionares se concentran en el área macular, su análisis resulta especialmente sensible para detectar daño glaucomatoso en fases tempranas (348) (349).

Optic Disc Cube 200 × 200: genera un cubo de 6 × 6 mm centrado en el disco óptico, compuesto por 200 líneas de escaneo con 200 puntos por línea. Este protocolo evalúa la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL), permitiendo obtener medidas sectoriales y globales de su grosor. Se prestó especial atención al cuadrante temporal superior, una región anatómicamente vulnerable que puede presentar adelgazamiento en el contexto de glaucoma de inicio temprano (350) . Adicionalmente, este protocolo ofrece parámetros cuantitativos del disco óptico, como el área del anillo neural (*rim*), el área del disco, la relación excavación/disco (*cup-to-disc ratio*) y el volumen de la excavación, todos ellos útiles para caracterizar el daño estructural glaucomatoso (351).

Parámetro evaluado	Descripción	Método / Instrumento
Agudeza visual (MAVC).	Mejor agudeza visual corregida con optotipos logMAR.	Optotipos ETRS (Zeiss Meditec AG, Alemania)(331).
Refracción	Refracción objetiva y subjetiva.	Autorrefractómetro VISU REF (Zeiss, Alemania) Caja de lentes de prueba y montura de ensayo (332)
Exploración del segmento anterior(córnea y cámara anterior) y posterior (retina y nervio óptico)	Evaluación mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura. Oftalmoscopia indirecta con lente.	SL 220 (Zeiss, España), lente Volk SuperField® (333)
Presión intraocular (PIO).	Medición de la presión intraocular	Tonometría de aplanación de Goldmann (334).
Síntomas de ojo seco.	Cuestionario Ocular Surface Disease Index (OSDI).	OSDI validado, puntuación total 0–100 (178).
Producción lagrimal (Schirmer tipo I).	Cuantificación de la secreción lagrimal total (basal + refleja).	Test de Schirmer sin anestesia, papel filtro estandarizado. (335)
Estabilidad de la película lagrimal (T-BUT).	Tiempo de ruptura de la película lagrimal.	Fluoresceína + lámpara de hendidura con luz azul cobalto(164) .
Daño epitelial corneal y conjuntival.	Valoración mediante tinción con fluoresceína y escala Oxford.	Escala de 0 a 5 grados según afectación (336).
Inflamación ocular (MMP-9)	Detección cualitativa de MMP-9 en lágrima	Test InflammDry™ (Quidel, USA), positivo ≥ 40 ng/mL (337)
Segmento anterior (biometría y morfología).	Grosor corneal central, volumen y profundidad de cámara anterior, ángulo camerular.	Tomografía de Scheimpflug (Pentacam™, Oculus Systems, Alemania)(248) (338) (339) (340).
Segmento posterior (retina y nervio óptico).	Análisis del complejo de células ganglionares (CCG) y capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL).	OCT Cirrus HD-OCT, modelo 500 (Zeiss), protocolos Macular Cube 512 × 128 y Optic Disc Cube 200 × 200.(341) (342,343) (344) (345) (346) (347)

Tabla 6. Pruebas oftalmológicas realizadas para la evaluación funcional, estructural e inflamatoria del ojo en pacientes con fibrosis quística. Se detallan los parámetros analizados, los métodos empleados y los dispositivos utilizados .**Abreviaturas:** MAVC: mejor agudeza visual corregida; OSDI: *Ocular Surface Disease Index*; ST1: Schirmer tipo I; T-BUT: *Tear Break-Up Time*; MMP-9: metaloproteinasa de matriz 9; CCT: *Central Corneal Thickness*; TP: *Thinnest Point*; ACV: *Anterior Chamber Volume*; ACA: *Anterior Chamber Angle*; ACD: *Anterior Chamber Depth*; GCC: *Ganglion Cell Complex*; pRNFL: capa de fibras nerviosas peripapilares; OCT: *Optical Coherence Tomography*.

5.5 Tamaño muestral:

El cálculo del tamaño muestral se estableció en base al contraste de hipótesis para muestras independientes. Dada la diferente variabilidad de las variables del estudio, se asumió 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 fue de 48 pacientes y para el grupo control de 96 (EPIDAT 3.1.).

5.6 Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico IBM SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) para Windows. Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables cualitativas y como media \pm desviación estándar o medianas (rangos intercuartílicos) para las variables cuantitativas, según la distribución de los datos. La distribución de las variables se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y los datos cuantitativos mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera.

Se desarrolló un índice inflamatorio total basado en los principios estadísticos descritos por Bonifaccio et al. para el INFLA-score en el estudio Moli-sani (326) Para ello, se seleccionaron cuatro biomarcadores de inflamación sistémica: eosinófilos, neutrófilos, proteína C reactiva y alfa-1-antitripsina. Cada variable se dividió en deciles: los deciles más altos recibieron una puntuación de 1 a 4, mientras que los deciles más bajos recibieron una puntuación de -4 a -1. El quinto y sexto decil se asignaron con puntuación 0. La puntuación total del índice inflamatorio se obtuvo sumando las puntuaciones asignadas a cada biomarcador.

Las correlaciones entre el T-BUT y la puntuación inflamatoria total se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Asimismo, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante para evaluar los factores asociados con el T-BUT. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

6. RESULTADOS

6.1 Población estudiada.

El estudio incluyó un total de 143 participantes, distribuidos en dos grupos: 45 personas con diagnóstico confirmado de fibrosis quística (FQ) y 98 individuos sanos que formaron el grupo control. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad (33.4 ± 9.7 años en el grupo FQ frente a 32.5 ± 9.6 años en el grupo control; $p = 0.573$) y sexo (proporción de varones: 55.6 % en el grupo FQ versus 50.0% en el grupo control; $p = 0.537$), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

6.1.1 Selección de la muestra.

Durante el periodo comprendido entre octubre de 2021 y abril de 2022, se seleccionó un total de 64 pacientes que acudieron a consulta especializada para su revisión anual programada en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Regional Universitario de Málaga. La Unidad de FQ de dicho hospital realiza un seguimiento periódico de estos pacientes conforme a las recomendaciones de las guías clínicas nacionales e internacionales disponiendo de una historia clínica digitalizada y exhaustiva desde el diagnóstico inicial. En ella se recogen de forma sistemática y prospectiva todas las variables clínicas, funcionales y analíticas necesarias para el diagnóstico y monitorización de la enfermedad.

En una primera fase, fueron excluidos 12 pacientes: cinco por no cumplir los criterios de inclusión, cinco por rechazar su participación y dos por imposibilidad de garantizar el seguimiento, ya que se trataba de pacientes con dificultades para la movilidad geográfica. Los 52 pacientes restantes fueron remitidos al Servicio de Oftalmología del mismo centro, donde se les realizó una evaluación oftalmológica integral. Esta incluyó el estudio de la superficie ocular, el segmento posterior, pruebas complementarias como la tomografía de coherencia óptica (OCT) para análisis estructural del nervio óptico, y la obtención de muestras conjuntivales para estudio microbiológico.

En esta segunda fase, se excluyeron 7 participantes adicionales por los siguientes motivos: dos por presentar un defecto refractivo superior a 5 dioptrías, dos por antecedentes de cirugía refractiva mediante técnica LASIK, uno por la presencia de drusas en el nervio óptico, uno por diagnóstico de degeneración marginal pelúcida y uno por falta de colaboración durante la realización de la OCT.

Finalmente, 45 pacientes con fibrosis quística cumplieron todos los criterios y fueron incluidos en el análisis definitivo (Figura 7). Adicionalmente, se seleccionó un grupo control compuesto por sujetos sanos, emparejados por edad y sexo en proporción 2:1 respecto al grupo FQ, reclutados por los investigadores en el mismo centro hospitalario.

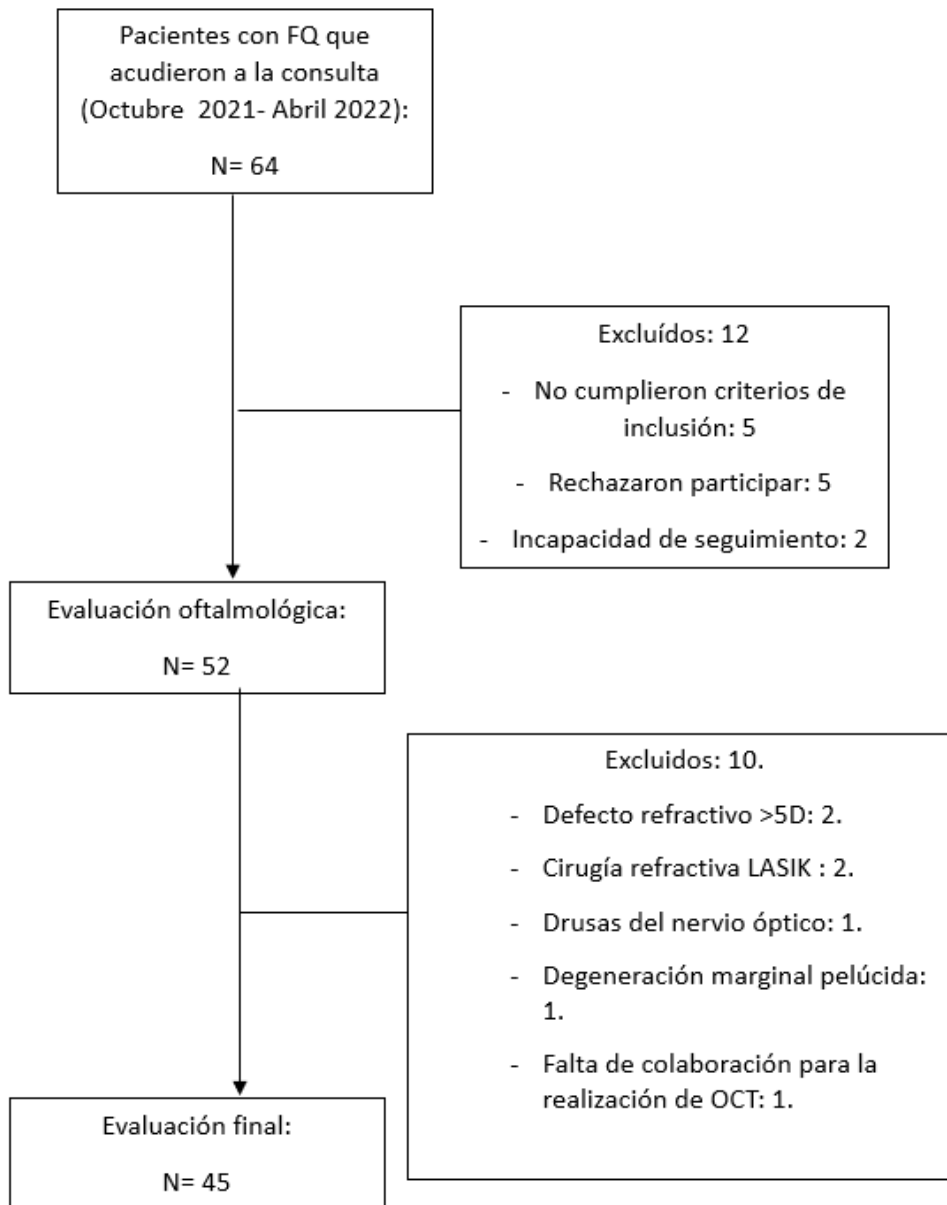


Figura 17. Diagrama de selección de candidatos del estudio.

6.2. Características clínicas, funcionales, radiológicas, analíticas, microbiológicas, terapéuticas y de calidad de vida del grupo FQ.

6.2.1. Características basales.

La tabla 7 resume las principales características demográficas, clínicas, funcionales, radiológicas, analíticas y terapéuticas de los 45 pacientes adultos con fibrosis quística incluidos en el estudio.

La edad media de los participantes fue de 33.4 ± 9.7 años, con una ligera predominancia del sexo masculino (55.6 %). En cuanto a los parámetros antropométricos, la talla media fue de 166.0 ± 9.8 cm y el peso medio de 66.2 ± 19.1 kg, correspondiendo a un índice de masa corporal (IMC) de 23.7 ± 5.8 kg/m².

La edad media de inicio de los síntomas se situó en 5.8 ± 11.1 años. Durante el año previo a la inclusión en el estudio, la media de exacerbaciones fue de 1.3 ± 1.7 episodios por paciente, diferenciándose entre exacerbaciones graves (20 % de los pacientes) y leves/moderadas (48.9 %).

Respecto a las mutaciones del gen CFTR, el 42.2 % de los pacientes fueron heterocigotos para la mutación F508del, el 24.4 % homocigotos, y el 33.3 % presentaron otras combinaciones de mutaciones, incluyendo variantes de función mínima, residual y de apertura de canal.

Desde el punto de vista analítico, se observaron niveles medios de inflamación sistémica moderados, con una concentración media de proteína C reactiva (PCR) de 9.5 ± 14.1 mg/L y de fibrinógeno de 327.2 ± 90.0 mg/dL. Asimismo, el recuento leucocitario medio fue de 7548 ± 2438 células/ μ L.

Estos datos proporcionan una caracterización integral de la muestra estudiada, permitiendo contextualizar los resultados de las evaluaciones oftalmológicas realizadas en el trabajo.

Características basales	FQ (n=45)
Edad (años)	33.4±9.7
Sexo, M, n (%)	25 (55.6)
Altura (cm)	166.0±9.8
Peso (kg)	66.2±19.1
IMC (kg/m ²)	23.7±5.8
Tabaquismo (%)	6.7 (3)
Edad de inicio de síntomas (años)	5.8±11.1
Total exacerbaciones en el año previo	1.3±1.7
Exacerbaciones graves	FQ (n=9) 1 exacerbación: n=4 2 exacerbaciones: n=3 ≥3 exacerbaciones: n=2
Exacerbaciones leves/moderadas	FQ (n=22) 1 exacerbación: n=11 2 exacerbaciones: n=5 ≥3 exacerbaciones: n=6
CFTR variante – Otra/Otra	15 (33.3)
• Variante función mínima	11 (24.4)
• Variante función residual	3 (6.6)
• Variante apertura de canal	1 (2.2)
CFTR variante – Heterocigotos F 508del	19 (42.2)
• Variante función residual	5 (11.1)
CFTR variante – Homocigotos F 508del	11 (24.4)

Tabla 7. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes con fibrosis quística.
Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; IMC: índice de masa corporal.

6.2.2. Función respiratoria.

Los valores funcionales respiratorios reflejaron un deterioro moderado de la función pulmonar, con un FEV₁ medio del 56.7 ± 23.4 % y una FVC media del 66.5 ± 19.4 %, manteniéndose una relación FEV₁/FVC preservada (81.6 ± 15.5 %). Los niveles de saturación de oxígeno al inicio y al final de la prueba de marcha fueron, respectivamente, del 96.9 ± 2.0 % y del 94.0 ± 6.2 % (Tabla 8).

Función respiratoria	FQ (n=45)
FEV ₁ (L/s)	2.01±0.96
FEV ₁ (%)	56.7±23.4
FVC (L/s)	2.93±1.11
FVC (%)	66.5±19.4
FEV ₁ /FVC (%)	81.6±15.5
Test broncodilatador positivo (%)	6.7 (3)
Test de la marcha 6 minutos.	
Saturación basal de oxígeno (%)	96.84±1.94
Saturación de oxígeno al inicio del test (%)	96.91±1.96
Saturación de oxígeno al final del test (%)	93.89±4.58
Frecuencia cardíaca basal (lpm)	84.33±16.65
Frecuencia cardíaca final del test (lpm)	109.87±19.21
Disnea basal (BODE)	1.11±0.49
Disnea final (BODE)	1.13±0.50
Borg basal	0
Borg final	2.27±1.44
Distancia total (m)	474.22±75.34

Tabla 8. Parámetros funcionales respiratorios y resultados de la prueba de marcha de seis minutos en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto Borg: escala de esfuerzo percibido de Borg.

6.2.3. Características radiológicas.

En el apartado radiológico, los pacientes presentaron un grado moderado de afectación estructural, con puntuaciones medias en las escalas de Reiff y Bhalla de 5.3 ± 5.0 y 14.8 ± 6.2 , respectivamente (Tabla 9).

Características radiológicas	
Parámetro	FQ (n=45)
Escala Reiff	5.3 ± 5.0
Escala Bhalla	14.8 ± 6.2
Bronquiectasias quísticas, sí (%)	60 (27)
Número de lóbulos afectados (%)	
Ninguno	13.3 (6)
Uno	6.7 (3)
Dos	8.9 (4)
Tres	4.4 (2)
Cuatro	17.8 (8)
Cinco	13.3 (6)
Seis	35.6 (16)

Tabla 9. Hallazgos radiológicos en pacientes con fibrosis quística (FQ): puntuaciones de las escalas de Reiff y Bhalla, y extensión de bronquiectasias. *Abreviaturas:* FQ: fibrosis quística.

6.2.4. Parámetros analíticos

Desde el punto de vista analítico, se observaron niveles medios de inflamación sistémica moderados, con una concentración media de proteína C reactiva (PCR) de 9.5 ± 14.1 mg/L y de fibrinógeno de 327.2 ± 90.0 mg/dL. Asimismo, el recuento leucocitario medio fue de 7548 ± 2438 células/ μ L (Tabla 10).

Parámetros analíticos	FQ (n=45)
Recuento leucocitario (células/ μ L)	7548 ± 2438
Recuento neutrófilos (células/ μ L)	4340.88 ± 2131.19
Neutrófilos (%)	55.4 ± 12.0
Recuento eosinófilos (células/ μ L)	249.19 ± 199.91
Eosinófilos (%)	3.7 ± 2.8
Ferritina (ng/mL)	48.2 ± 32.6
Fibrinógeno (mg/dL)	327.2 ± 90.0
PCR (mg/L)	9.5 ± 14.1
Alfa-1 antitripsina (mg/dL)	138.3 ± 27.8

Tabla 10. Parámetros analíticos inflamatorios y de perfil hematológico en pacientes con fibrosis quística (FQ). *Abreviaturas:* FQ: fibrosis quística; PCR: proteína C reactiva.

6.2.5. Tratamiento.

En relación con el tratamiento, más de la mitad de los pacientes (53.3 %) recibían terapia moduladora de CFTR con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, aunque con una media de tiempo desde el inicio de tratamiento de 4.4±6.3 meses mientras que un 20 % estaban en tratamiento con tezacaftor/ivacaftor y un 2.2 % con ivacaftor en monoterapia. Además, el 55.6 % de los pacientes recibían azitromicina de forma crónica como tratamiento adyuvante (Tablas 11 y 12).

Tratamiento respiratorio, nutricional y de soporte	FQ (n=45)
SABA (%)	93.3 (42)
SAMA (%)	4.4 (2)
LABA (%)	48.9 (22)
LAMA (%)	4.4 (2)
Combinación LABA-LAMA (%)	17.8 (8)
Broncodilatadores nebulizados (%)	6.7 (3)
Esteroides inhalados (%)	46.7 (21)
Azitromicina (%)	55.6 (25)
Montelukast (%)	4.4 (2)
Mucolíticos orales (%)	13.3 (6)
Corticoide oral crónico (%)	13.3(6)
Antibiótico nebulizado (%)	75.6 (34)
Suero salino hipertónico nebulizado (%)	28.9 (13)
Dornasa alfa nebulizado (%)	42.2 (19)
Rehabilitación respiratoria (%)	100 (45)
Oxígeno domiciliario (%)	26.7 (12)
Ventilación mecánica no invasiva (%)	2.2 (1)
Enzimas pancreáticas (%)	77.8 (35)
Vitamina A (%)	75.6 (34)
Vitamina E (%)	84.4 (38)
Vitamina D (%)	91.1 (41)
Otras vitaminas (%)	2.1 (1)
Estatinas (%)	77.8 (35)
IECAs (%)	6.7 (3)
IBP (%)	42.2 (18)

Tabla 11. Tratamiento respiratorio, nutricional y de soporte en pacientes con fibrosis quística .
Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; SABA: agonistas β 2 de acción corta; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta; LABA: agonistas β 2 de acción larga; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción larga; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento con moduladores CFTR		FQ (n=45)
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor		
- n (%)		24 (53.3)
- Tiempo de tratamiento (meses)		4.44±6.3
Tezacaftor/Ivacaftor		
- n (%)		9 (20)
- Tiempo de tratamiento (meses)		4.17±9.71
Ivacaftor		
- n (%)		1 (2.2)
- Tiempo de tratamiento (meses)		99

Tabla 12. Tratamiento con moduladores CFTR en pacientes con fibrosis quística . Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

En la tabla 13 se comparan parámetros clínicos, bioquímicos, genéticos y radiológicos entre pacientes con fibrosis quística en tratamiento con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) y aquellos sin dicho tratamiento.

Parámetro	Tratados con ETI (n=24)	No tratados con ETI (n=21)	Valor p
Neutrófilos	53.31±13.34	57.88±10.06	0.207
Eosinófilos	4.58±2.90	2.66±2.26	0.017
PCR	11.75±18.19	6.83±6.70	0.228
Alfa-Antitripsina	137.25±32.62	139.52±21.82	0.788
Fibrinógeno	318.64±90.60	363.72±87.53	0.379
SCORE Total (sin fibrinógeno)	0.25±4.88	-0.67±4.25	0.509
Sexo, hombre %	14 (58.3)	11 (52.4)	0.688
Edad, años	31.58±10.24	35.52±8.68	0.556
Edad diagnóstico, años	7.17±13.62	9.57±12.52	0.543
Talla (cm)	166.33±10.90	165.67±8.67	0.823
Peso (kg)	64.93±16.74	67.55±21.82	0.652
IMC	23.20±4.51	24.19±6.98	0.569
Tabaquismo (%)	2 (8.3)	1 (4.8)	0.559
Edad Síntomas	4.58±11.78	7.19±10.45	0.440
Expectoración Habitual (%)	15 (62.5)	13 (61.9)	0.967
Exacerbaciones en el año previo			
– Leves	0.96±1.16	0.86±1.24	0.778
– Graves	0.54±1.10	0.15±0.81	0.171
Nº Visitas urgencias en el año previo	0.50±1.10	0.14±0.49	0.480
Nº Ingresos en el año previo	0.29±0.69	0.10±0.44	0.268
Tanda Corticoide Oral en el año previo	0.21±0.59	0.05±0.22	0.223
Bronquiectasias Quísticas (%)	19 (79.2)	8 (38.1)	0.005
Nº Lóbulos Afectados	4.50±2.04	3.19±2.18	0.024
	5.5 [3.25–6]	4 [1–5]	
REIFF	6.88±5.29	3.81±4.32	0.044
BHALLA	13.21±6.07	16.67±6.06	0.061

Tabla 13. Comparación de parámetros clínicos, bioquímicos, genéticos y radiológicos entre pacientes con fibrosis quística en tratamiento con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) y aquellos sin dicho tratamiento. El tiempo medio de tratamiento con ETI fue de 4.44 meses. Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; A1AT: alfa-1-antitripsina; IMC: índice de masa corporal; ETI: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

6.2.6. Perfil microbiológico.

Con respecto al perfil microbiológico, la tabla 14 resume los hallazgos microbiológicos más relevantes obtenidos a partir de cultivos de esputo recogidos prospectivamente durante los últimos 12 meses en una cohorte de pacientes adultos con fibrosis quística (FQ) (n=45). Se detallan las tasas de colonización inicial por distintos patógenos respiratorios, así como la prevalencia de infección bronquial crónica (91).

Perfil microbiológico respiratorio	FQ (n=45)
Cultivos Espudo últimos 12 m, sí (%)	91.1 (41)
Primera colonización	
<i>Pseudomonas</i> (%)	77.8 (35)
<i>S. Aureus</i> (%)	86.7 (39)
<i>S. Maltophilia</i> (%)	35.6 (16)
<i>Achromobacter</i> (%)	20 (9)
<i>H. Influenzae</i> (%)	46.7 (21)
<i>Aspergillus</i> (%)	42 (19)
<i>Candida</i> (%)	33.3 (15)
<i>Scedosporium</i> (%)	0
Infección Bronquial Crónica (%)	64.4 (29)

Tabla 14. Perfil microbiológico respiratorio en pacientes con fibrosis quística (FQ). Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; IBC: infección bronquial crónica; col.: colonización; n: número de pacientes; %: porcentaje.

6.2.7. Scores de gravedad y calidad de vida

Para valorar de forma integral la gravedad de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística incluidos en el estudio, se aplicaron diversos índices y cuestionarios validados. En cuanto a los índices de gravedad, el valor medio del score FACED fue de 1.93 ± 1.67 y el del E-FACED de 2.07 ± 1.62 . El índice BSI (Bronchiectasis Severity Index) presentó una media de 4.45 ± 3.92 . La evaluación de los síntomas respiratorios mediante el test CAT (COPD Assessment Test) mostró una puntuación media de 10.46 ± 6.94 .

Respecto a la calidad de vida, el CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) arrojó puntuaciones globalmente satisfactorias, destacando valores superiores al 70 % en la mayoría de los dominios evaluados (Tabla 15).

Parámetro	FQ (n=45)
SCORE FACED	1.93±1.67
SCORE E-FACED	2.07±1.62
SCORE BSI	4.45±3.92
CAT	10.46±6.94
CFQ-R	
Capacidad física	65.83±25.31
Limitaciones de rol	87.51±13.12
Vitalidad	72.55±20.40
Estado emocional	82.42±15.33
Aislamiento social	72.22±14.36
Imagen corporal	68.43±21.07
Problemas de alimentación	89.21±19.34
Carga del tratamiento	65.65±19.91
Percepción de la salud	73.38±20.24
Problemas de peso	72.59±36.44
Síntomas respiratorios	72.95±18.17
Síntomas digestivos	80.49±19.42

Tabla 15. Scores clínicos de gravedad y de calidad de vida en pacientes con fibrosis quística. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; FACED: Forced expiratory volume, Age, Colonization, Extension, Dyspnea; E-FACED: Expanded FACED; BSI: Bronchiectasis Severity Index; CAT: COPD Assessment Test; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised.

6.3. Características oftalmológicas en personas con fibrosis quística en comparación con controles sanos en el contexto de la enfermedad de ojo seco.

En los pacientes con fibrosis quística (FQ), se observaron diferencias significativas en varios parámetros relacionados con la superficie ocular respecto a los controles sanos (Tabla 16). El eje del cilindro presentó distribución diferente ($p = 0.011$), aunque de escasa relevancia clínica. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) fue ligeramente mejor en el grupo FQ ($p = 0.041$).

Los hallazgos más relevantes se relacionan con una mayor disfunción de la película lagrimal en los pacientes con FQ: el T-BUT fue significativamente más bajo tanto en valor absoluto como en la proporción de pacientes con T-BUT <10 s ($p = 0.001$). Asimismo, el test de Schirmer 1 mostró menor producción lagrimal en el grupo FQ ($p = 0.001$ para valor continuo y $p = 0.009$ para <10 mm).

En cuanto a sintomatología subjetiva, aunque el porcentaje de pacientes con OSDI >13 no difirió significativamente, la puntuación media fue más baja en FQ ($p = 0.026$). Sin embargo, la distribución de los síntomas visuales mostró diferencias notables ($p < 0.001$), con mayor frecuencia de síntomas molestos o limitantes en el grupo FQ. Finalmente, el 60 % de los pacientes con FQ presentaron inflamación ocular detectable mediante el test Inflammadry.

Parámetro	FQ (n = 45)	Control (n = 98)	Valor p
Esfera (D)	-0.90 ± 2.17	-1.27 ± 1.97	0.318
Cilindro (D)	-0.75 ± 0.69	-0.76 ± 0.71	0.947
Eje del cilindro (grados)	82.8 ± 52.6	110.1 ± 58.7	0.011
Equivalente esférico (D)	-1.17 ± 2.16	-1.66 ± 2.00	0.191
MAVC (logMAR)	1.01 ± 0.06	1.04 ± 0.10	0.041
PIO (mmHg)	17.6 ± 2.8	17.6 ± 2.6	0.926
T-BUT <10 s, n (%)	25 (55.6)	25 (25.5)	0.001
T-BUT (s)	9 [8–17.5]	17 [9.5–21]	0.001
ST1 <10 mm, n (%)	18 (40.0)	19 (19.4)	0.009
ST1 (mm)	11 [4.5–24]	18.5 [11–29.3]	0.001
OSDI >13, n (%)	9 (20.0)	30 (30.6)	0.186
OSDI (puntuación)	7.6 ± 8.7	11.9 ± 13.8	0.026
Síntomas visuales, n (%)			<0.001
• Ninguno o fatiga episódica leve	26 (57.8)	86 (87.8)	
• Episódicos, molestos y/o limitantes	14 (31.1)	9 (9.2)	
• Crónicos y/o constantes, limitantes	5 (11.1)	2 (2.0)	
• Constantes y/o posiblemente discapacitantes	0 (0.0)	1 (1.0)	
Oxford	1.33 ± 0.64	1.29 ± 0.67	0.691
Oxford >0, n (%)	11 (24.4)	17 (17.3)	0.321
Test Inflammadry positivo (MMP-9 >40 ng/ml), n (%)	24 (60.0)	–	–

Tabla 16. Características oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística (FQ) frente a controles sanos en el contexto de enfermedad de ojo seco. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; AVMC: agudeza visual mejor corregida; PIO: presión intraocular; SE: equivalente esférico; T-BUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal; ST1: test de Schirmer 1; OSDI: índice de enfermedad de la superficie ocular; MMP-9: metaloproteinasa de matriz 9; D: dioptrías; logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución. Nota: Los datos cuantitativos se expresan como media ± desviación estándar (DE) o mediana [rango intercuartílico].

La figura 18 ilustra las diferencias observadas entre el grupo con FQ y el grupo control en relación con las pruebas utilizadas para evaluar la enfermedad de ojo seco, así como el porcentaje de individuos con resultados patológicos en cada grupo.

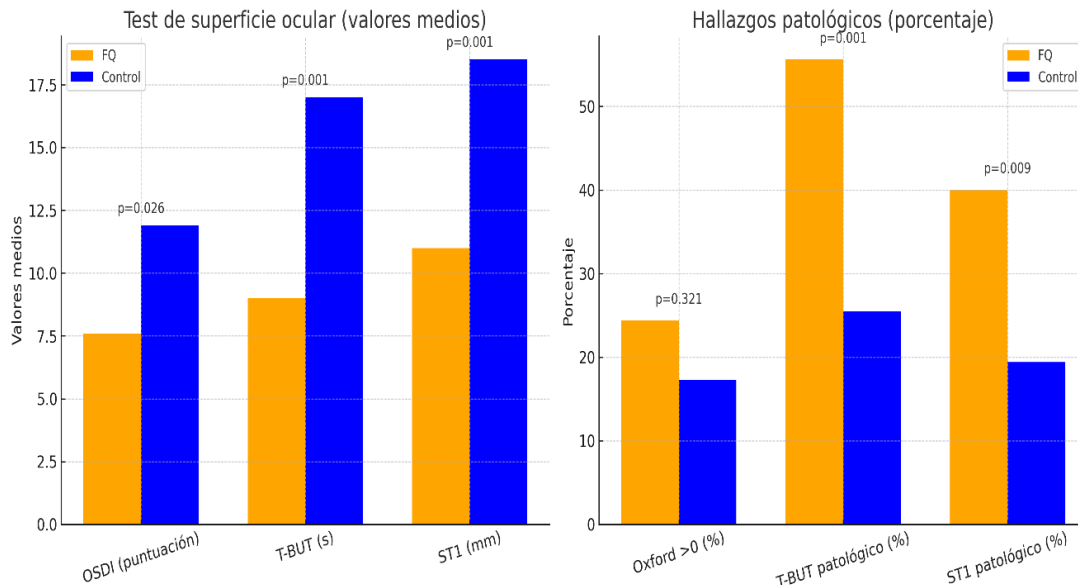


Figura 18. Comparación de los valores medios obtenidos en las pruebas de superficie ocular (OSDI, T-BUT y ST1) entre pacientes con FQ y controles sanos, así como del porcentaje de resultados patológicos en cada grupo. Se observan diferencias estadísticamente significativas en T-BUT y ST1, tanto en valores continuos como en proporciones patológicas. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; OSDI: índice de enfermedad de la superficie ocular; T-BUT: tiempo de ruptura de la película lagrimal; ST1: test de Schirmer 1.

6.3.1 Enfermedad de ojo seco y genotipo CFTR en pacientes con fibrosis quística (Tabla 17)

Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos genéticos, el análisis de los parámetros de superficie ocular mostró que los pacientes con genotipo Otra/Otra presentaron mayores valores de T-BUT, con medias de 14.27 ± 7.45 s, frente a los grupos heterocigoto F508del (11.00 ± 6.14 s) y homocigoto F508del (10.09 ± 5.13 s) ($p = 0.203$).

La secreción lagrimal mostró una tendencia similar: el grupo Otra/Otra presentó los valores más altos en el test de Schirmer (15.24 ± 9.99 mm), seguidos del grupo heterocigoto 508del (14.22 ± 9.17 mm) y homocigoto 508del (12.58 ± 8.85 mm), sin diferencias significativas ($p > 0.05$).

En cuanto a los síntomas, medidos mediante el cuestionario OSDI, el grupo homocigoto F508del reportó mayor afectación subjetiva (11.06 ± 8.71), frente a los grupos heterocigoto (5.29 ± 6.63) y Otra/Otra (7.93 ± 7.39) ($p = 0.216$).

FQ	Otra/Otra (n=15)	Heterocigoto F508del (n=19)	Homocigoto F508del (n=11)	P value
T-BUT (s)	14.27±7.45	11.00±6.14	10.09±5.13	0.203
Schirmer (mm)	15.24±9.99	12.58±8.85	14.22±9.17	0.597
OSDI	7.93±7.39	5.29±6.63	11.06±8.71	0.216

Tabla 17. Comparación de los parámetros clínicos de superficie ocular según el perfil genético CFTR en pacientes con fibrosis quística. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal; OSDI: Ocular Surface Disease Index.

6.3.2. Enfermedad de ojo seco e inflamación sistémica en pacientes con fibrosis quística.

En el grupo de pacientes con fibrosis quística se identificó una alta prevalencia de signos compatibles con enfermedad de ojo seco, reflejando una alteración en la estabilidad y función de la película lagrimal.

Estos hallazgos fueron analizados en relación con los biomarcadores de inflamación sistémica recogidos en la analítica de sangre periférica.

A pesar de que las diferencias no alcanzaron significación estadística, los pacientes con T-BUT patológico presentaron valores más elevados del inflammatory score total, con medias de 1.64 ± 5.41 frente a -0.90 ± 7.21 en aquellos con T-BUT normal ($p = 0.371$). Esta tendencia también se observó en la versión ajustada sin fibrinógeno, con valores de 0.80 ± 4.20 frente a -1.40 ± 4.82 respectivamente ($p = 0.109$) (Tabla 18).

FQ	T-BUT Normal	T-BUT Patológico	P value
SCORE Total	-0.90±7.21	1.64±5.41	0.371
SCORE Total sin fibrinógeno	-1.40±4.82	0.80±4.20	0.109

Tabla 18. Comparación del índice inflamatorio total y del índice ajustado sin fibrinógeno según la estabilidad de la película lagrimal (T-BUT) en pacientes con fibrosis quística. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal; SCORE total: índice inflamatorio compuesto.

En consonancia con estos hallazgos, en el análisis de correlación lineal se observó una correlación inversa significativa entre el T-BUT y el índice inflamatorio en personas con fibrosis quística (Figura 19). Del mismo modo, se evidenció una correlación inversa significativa entre el T-BUT y los eosinófilos ($r = -0.338$; $p = 0.023$).

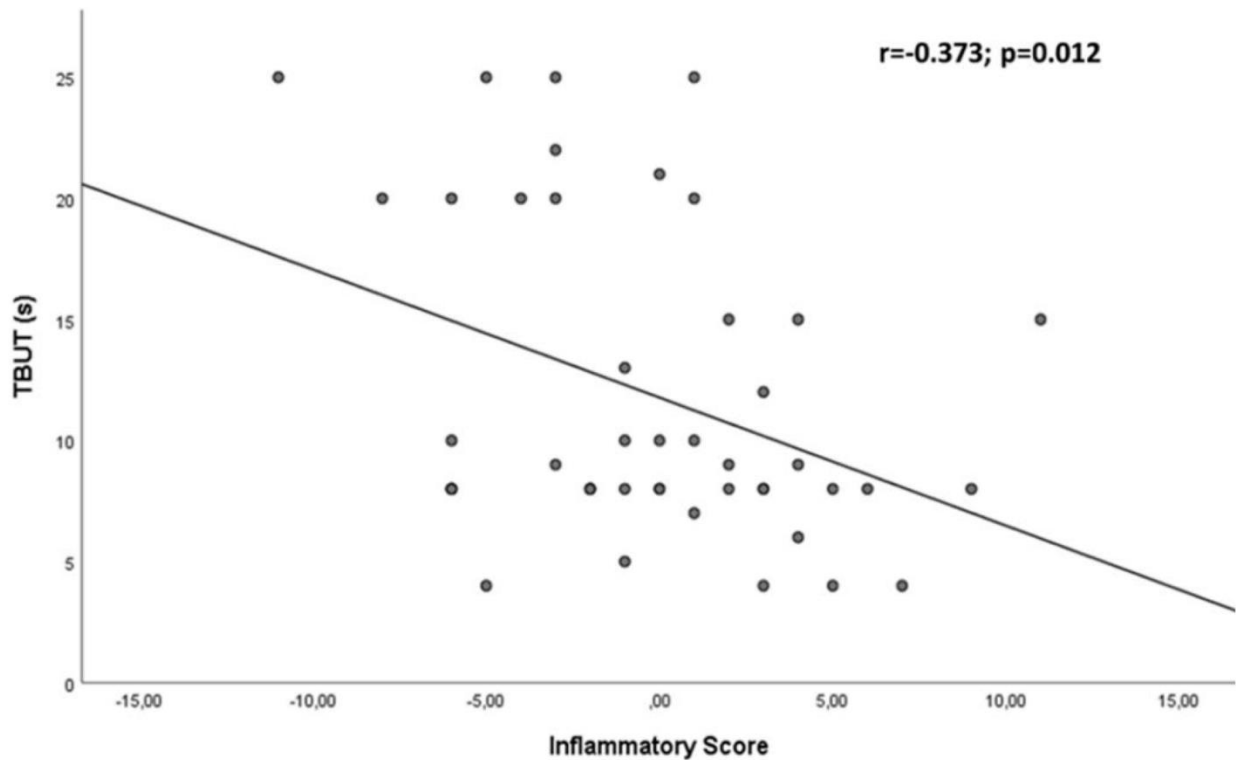


Figura 19. Correlación entre el *inflammatory score* (IS) y el tiempo de ruptura lagrimal (*Tear Break-Up Time*, T-BUT). Abreviatura: T-BUT, *tear break-up time*.

Además, el análisis de regresión lineal mostró nuevamente una correlación significativa entre el T-BUT y el *inflammatory score*, ajustada por variables de confusión como la edad, el sexo, el tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y el tratamiento con azitromicina [-0.869 – (-0.052); IC 95 %, $p = 0.028$] (Tabla 19).

Variable independiente	Coefficiente Beta	Coefficiente Beta estandarizado	IC del 95 %	Valor p
Inflammatory score	-0.461	-0.324	[-0.869 ; -0.052]	0.028
Edad (años)	0.130	-0.046	[-0.069 ; 0.328]	0.194
Sexo (masculino, %)	-0.599	-0.046	[-4.425 ; 3.047]	0.741
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (sí, %)	-2.921	-0.227	[-6.683 ; 0.842]	0.125
Azitromicina (sí, %)	1.342	0.104	[-2.411 ; 5.095]	0.474

Tabla 19 Resultados del análisis de regresión lineal que evalúa la asociación entre el tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT) y el *inflammatory score*, ajustado por edad, sexo, tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y tratamiento con azitromicina. Se presentan los coeficientes Beta no estandarizados, los coeficientes Beta estandarizados, los intervalos de confianza (IC) del 95 % y los valores p . Abreviaturas: IC : intervalo de confianza.

6.3.2.1. Índice inflamatorio sistémico en función del genotipo CFTR en pacientes con fibrosis quística

Se evaluó la relación entre el perfil genético CFTR y el estado inflamatorio sistémico en pacientes con fibrosis quística, utilizando el *inflammatory score* total y su versión ajustada sin fibrinógeno (Tabla 20).

Los pacientes con genotipo Otra/Otra presentaron los valores más elevados del SCORE total (2.67 ± 3.51), seguidos de los heterocigotos F508del (1.80 ± 7.79), mientras que los homocigotos F508del mostraron valores negativos (-2.13 ± 4.45), lo que sugiere una carga inflamatoria sistémica menor en este último grupo ($p = 0.357$).

Al excluir el fibrinógeno del cálculo, la tendencia se mantuvo: el grupo Otra/Otra mostró un SCORE medio de 0.87 ± 3.96 , los heterocigotos -0.05 ± 5.47 y los homocigotos -1.82 ± 3.37 , sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.338$).

FQ	Otra/Otra	HeterocigotoF508del	HomocigotoF508del	p
Score Total	2.67 ± 3.51	1.80 ± 7.79	-2.13 ± 4.45	0.357
Score Total Sin Fibrinógeno	0.87 ± 3.96	-0.05 ± 5.47	-1.82 ± 3.37	0.338

Tabla 20. Comparación del *inflammatory score* total y ajustado (sin fibrinógeno) entre pacientes con fibrosis quística según su perfil genético CFTR. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Abreviaturas: FQ: fibrosis quística; CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

6.3.3. Enfermedad de ojo seco y gravedad en pacientes con fibrosis quística.

Con el objetivo de explorar la posible relación entre la afectación oftalmológica y la gravedad de la enfermedad respiratoria en pacientes con fibrosis quística, se analizó la asociación entre el tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT) e indicadores de gravedad, como el número de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias en el año previo. Los pacientes fueron clasificados según la presencia de T-BUT normal o patológico, y se compararon los parámetros respiratorios entre ambos grupos (Tabla 21).

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número total de exacerbaciones respiratorias entre pacientes con T-BUT normal y T-BUT patológico (1.42 ± 1.87 vs. 1.19 ± 1.65 ; $p = 0.666$), se identificó una tendencia hacia una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios en el grupo con T-BUT normal (0.42 ± 0.84 vs. 0.04 ± 0.20 ; $p = 0.065$). Esta diferencia también se reflejó en la proporción de pacientes con al menos un ingreso (21.1% vs. 3.8% ; $p = 0.070$).

	T-BUT Normal (n=19)	T-BUT Patológico (n=26)	p
Nº de Ingresos	0.42±0.84	0.04±0.20	0.065
Exacerbaciones Totales	1.42±1.87	1.19±1.65	0.666
Exacerbaciones Graves	0.53±0.96	0.27±0.83	0.342
Exacerbaciones Leves	0.89±1.29	0.92±1.13	0.938
Exacerbaciones (%)	9 (47.4)	14 (53.8)	0.668
Ingresos (%)	4 (21.1)	1 (3.8)	0.070

Tabla 21. Comparación del número de ingresos hospitalarios, exacerbaciones respiratorias y su distribución por gravedad entre pacientes con T-BUT normal y T-BUT patológico en el ojo derecho. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar o n (%), según corresponda. Abreviaturas: T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal; FQ: fibrosis quística.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas, radiológicas ni funcionales entre los pacientes con T-BUT normal y T-BUT patológico. Sin embargo, se identificó una tendencia hacia una edad de inicio más tardía de la fibrosis quística en el grupo con T-BUT patológico (7.92 ± 13.83 años vs. 2.89 ± 4.69 años; $p = 0.094$) (Tabla 22).

	T-BUT normal (n=19)	T-BUT patológico (n=26)	p
Edad Inicio FQ	2.89±4.69	7.92±13.83	0.094
Nº Exacerbaciones	1.42±1.87	1.19±1.65	0.666
Bronquiectasias Quísticas (%)	11 (57.9)	16 (61.5)	0.805
REIFF	5.32±4.84	5.27±5.22	0.976
Bhalla	15.42±5.82	14.38±6.61	0.588
FEV ₁	52.21±23.15	57.00±24.02	0.908

Tabla 22. Comparación de la edad de inicio de la enfermedad, número de exacerbaciones, presencia de bronquiectasias quísticas, índices radiológicos (Reiff y Bhalla) y función pulmonar (FEV₁) entre pacientes con T-BUT normal y T-BUT patológico. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar o n (%), según corresponda. Abreviaturas: T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal; FQ: fibrosis quística; REIFF y Bhalla: puntuaciones radiológicas; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para explorar la asociación entre el tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT) y diversos criterios clínicos de gravedad respiratoria en pacientes con fibrosis quística. Las variables independientes incluyeron la edad de inicio de los síntomas, el número total de exacerbaciones, la presencia de bronquiectasias quísticas, la puntuación en las escalas radiológicas de Reiff y Bhalla, y el FEV₁ (% del valor teórico). Ninguna de las variables incluidas en el modelo mostró una asociación estadísticamente significativa con el T-BUT, aunque se observaron algunas tendencias, como una posible reducción del T-BUT en pacientes con bronquiectasias quísticas (B = -2.421; p = 0.185) o con mayor número de exacerbaciones (B = -0.384; p = 0.567), estas no alcanzaron relevancia estadística (Tabla 23).

Variable	B	Error estándar	Beta	t	Sig.	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
(Constante)	15.871	6.372		2.491	0.017	2.971	28.770
Edad inicio síntomas (años)	0.041	0.105	-0.071	0.392	0.698	-0.254	0.171
Exacerbaciones totales	-0.384	0.667	-0.102	-0.577	0.567	-1.734	0.965
Bronquiectasias quísticas	-2.421	2.747	-0.185	-0.881	0.384	-8.981	3.140
Puntuación REIFF (0-18)	-0.234	0.249	-0.181	-0.940	0.353	-0.739	0.270
Índice de Bhalla (0-25)	0.175	0.228	0.168	0.767	0.448	-0.287	0.637
FEV ₁ (%)	0.056	0.061	-0.202	-0.915	0.368	-0.180	0.068

Tabla 23. Análisis de regresión lineal múltiple entre el tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT) como variable dependiente y distintos criterios de gravedad respiratoria como variables independientes. Se presentan los coeficientes no estandarizados (B), errores estándar, coeficientes estandarizados (Beta), valores t, significación (Sig.) y los límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95 %. Abreviaturas: T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

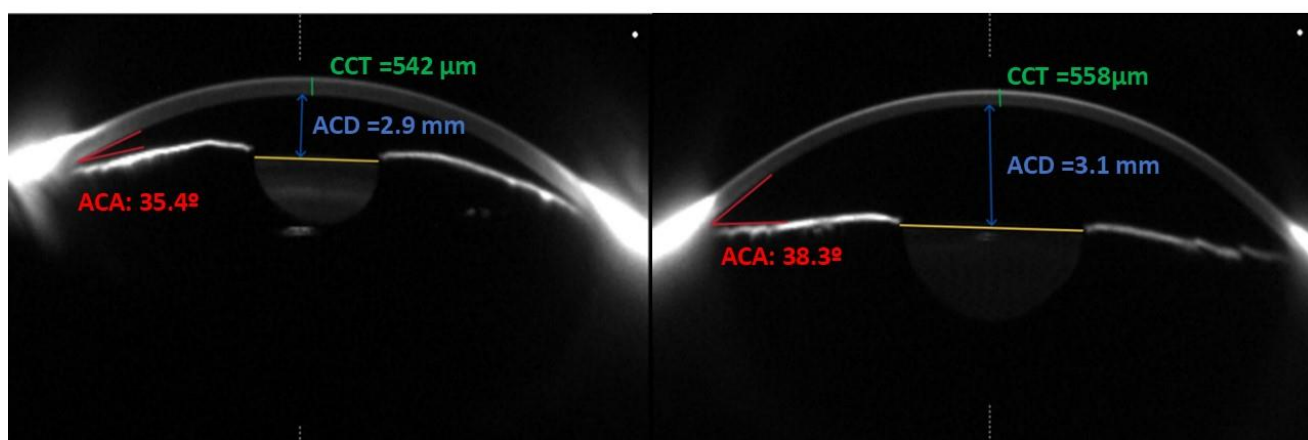
6.4. Comparación de parámetros corneales y del segmento anterior entre pacientes con fibrosis quística y controles sanos.

Las características de la córnea y del segmento anterior del ojo mostraron diferencias entre el grupo con fibrosis quística y el grupo control, destacando diferencias estadísticamente significativas en el espesor corneal central (542.2 µm frente a 557.5 µm; p = 0.009), el espesor corneal mínimo (538.2 µm frente a 554.4 µm; p = 0.006), el volumen de la cámara anterior (160.2 mm³ frente a 175.1 mm³; p = 0.034), la profundidad de la cámara anterior (2.9 mm frente a 3.1 mm; p = 0.051) y el ángulo iridocorneal (35.4° frente a 38.3°; p = 0.011) (Tabla 24).

	FQ (n=45)	Control (n=98)	Valor p
K1 (D)	43.7±2.2	43.1±1.3	0.058
K2 (D)	44.1±1.6	43.9±1.4	0.604
ECC (μm)	542.2±33.2	557.5±31.6	0.009
ECM (μm)	538.2±33.4	554.4±31.7	0.006
VCA (mm ³)	160.2±40.3	175.1±38.0	0.034
PCA (mm)	2.9±0.4	3.1±0.4	0.051
ACA (degrees)	35.4±6.9	38.3±5.9	0.011

Tabla 24. Comparación de parámetros corneales y del segmento anterior entre el grupo con FQ y el grupo control. K1 y K2 corresponden a la queratometría en los meridianos más plano y más curvo, respectivamente; ECC indica el espesor corneal central; ECM, el espesor corneal mínimo; VCA, el volumen de la cámara anterior; PCA, la profundidad de la cámara anterior; y ACA, el ángulo de la cámara anterior.

La figura 20 muestra una representación gráfica de las medidas del segmento anterior obtenidas mediante imágenes de Scheimpflug con Pentacam™. Se comparan personas con fibrosis quística con un grupo control, destacando las diferencias en el espesor corneal, la profundidad de la cámara anterior y el ángulo de la cámara anterior.



a. Cystic fibrosis

b. Control

Figura 20. Comparación de los parámetros del segmento anterior entre el grupo con fibrosis quística (a) y el grupo control (b). **Abreviaturas:** CCT: Corneal central thickness o espesor corneal central (542.2 μm frente a 557,5 μm; $p = 0.009$); ACD: Anterior Chamber Depth profundidad de la cámara anterior (2.9 mm frente a 3.1 mm; $p = 0.051$); ACA: ángulo de la cámara anterior (35.4° frente a 38.3°; $p = 0.011$).

La figura 21 muestra imágenes de Scheimpflug obtenidas con el sistema Pentacam™ para comparar las estructuras del segmento anterior en 6 personas con fibrosis quística

y 6 individuos del grupo control. Estas imágenes ofrecen una comparación visual detallada de parámetros oculares clave, incluido el ángulo iridocorneal.

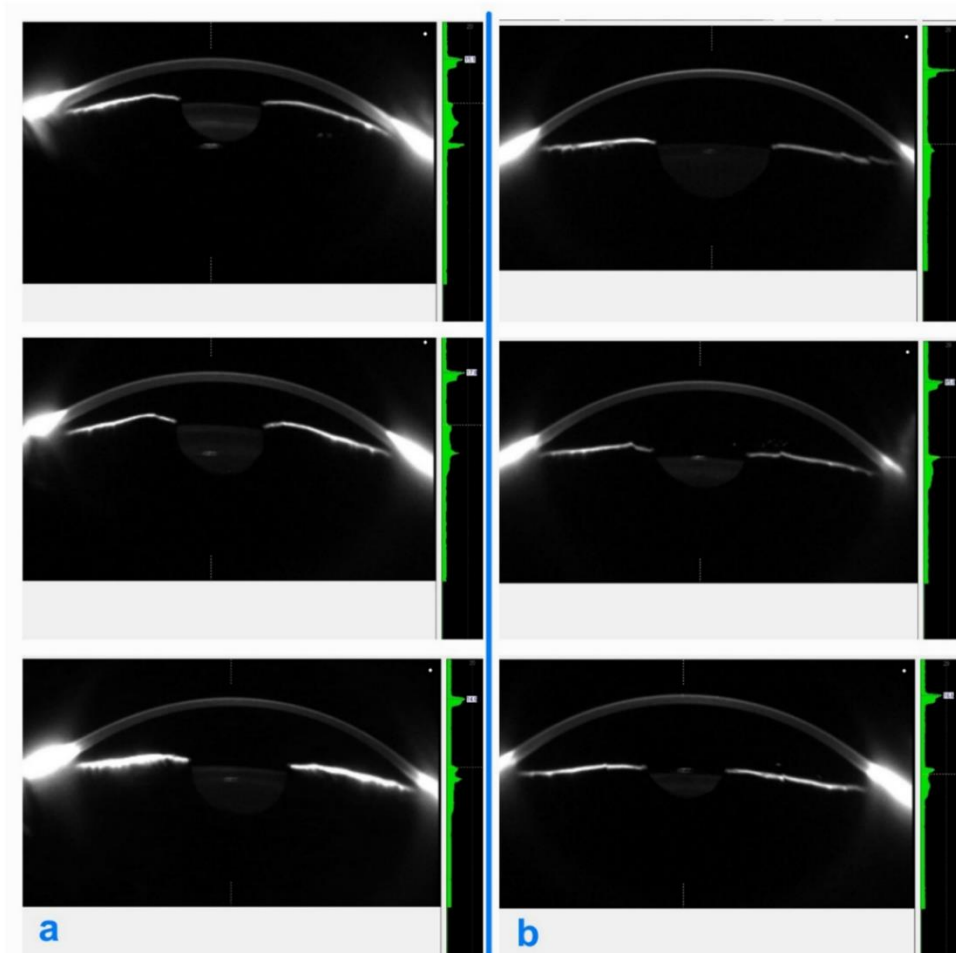


Figura 21. Imágenes de Scheimpflug obtenidas con el sistema Pentacam™ que muestran el segmento anterior de seis pacientes, evidenciando un ángulo iridocorneal más estrecho en el grupo con fibrosis quística (a) en comparación con el grupo control (b), medido a 203° en ojo izquierdo (OS).

6.5. Comparación de valores de tomografía de coherencia óptica : complejo de células ganglionares (CCG), disco óptico y capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar (pCFNR) en pacientes con fibrosis quística y controles sanos.

Las personas con fibrosis quística presentaron un área del disco óptico mayor en comparación con el grupo control (1.9 mm² frente a 1.7 mm²; $p = 0.036$), un menor grosor mínimo del complejo de células ganglionares (CCG) (79.3 μm frente a 82.1 μm ; $p = 0.020$) y un menor grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar en el sector superotemporal (117.1 μm frente a 130.6 μm ; $p = 0.002$) (Tabla 25).

Parámetro	FQ (n = 45)	Control (n = 98)	Valor p
Área del disco (mm ²)	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.3	0.036
Área del borde (mm ²)	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.2	0.498
Relación copa/disco media	0.42 ± 0.19	0.40 ± 0.17	0.550
Relación copa/disco vertical	0.40 ± 0.19	0.37 ± 0.16	0.379
Volumen de la copa (mm ³)	0.15 ± 0.17	0.12 ± 0.15	0.379
CCG promedio (μm)	84.3 ± 5.7	84.1 ± 5.7	0.890
CCG mínimo (μm)	79.3 ± 7.5	82.1 ± 6.1	0.020
CCG IT (μm)	84.6 ± 6.0	84.6 ± 6.5	0.984
CCG ST (μm)	82.3 ± 7.2	83.1 ± 5.6	0.447
pCFNR promedio (μm)	93.5 ± 14.8	94.6 ± 9.1	0.602
pCFNR superior (μm)	117.7 ± 20.2	121.6 ± 15.2	0.249
pCFNR temporal (μm)	62.8 ± 10.3	65.6 ± 12.7	0.201
pCFNR mínimo (μm)	121 ± 22.5	122.4 ± 15.9	0.708
pCFNR nasal (μm)	67.9 ± 17.5	69.8 ± 13.3	0.485
pCFNR ST (μm)	117.1 ± 26.0	130.6 ± 22.4	0.002
pCFNR IT (μm)	126.8 ± 22.3	128.7 ± 22.7	0.643

Tabla 25. Comparación de parámetros estructurales maculares y del nervio óptico obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) entre el grupo con fibrosis quística y el grupo control.

Abreviaturas: OCT: tomografía de coherencia óptica; CCG: complejo de células ganglionares; pCFNR: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar; IT: inferotemporal; ST: superotemporal.

La Figura 22 muestra la imagen de OCT de disco óptico y pCFNR, que ilustra una disminución en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (pCFNR) en una persona con fibrosis quística (a) en comparación con un control sano emparejado por edad y sexo (b).

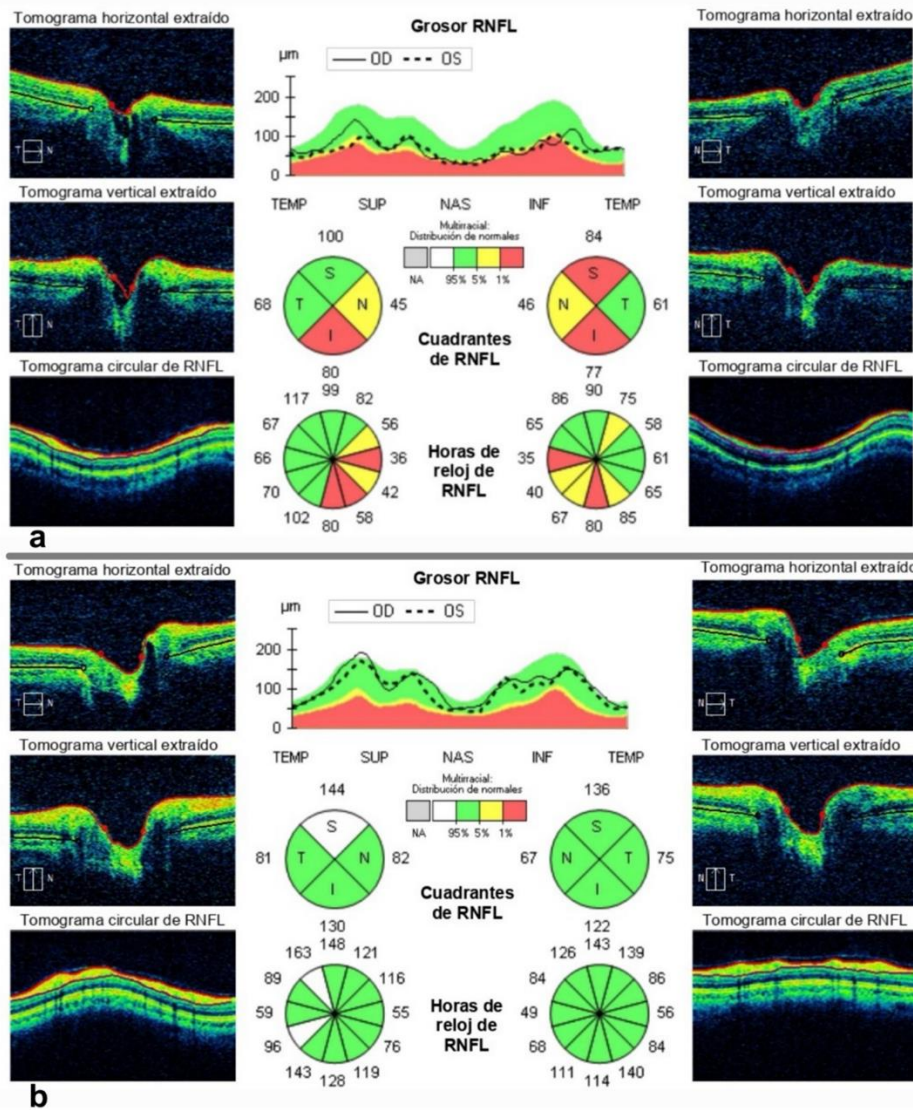


Figura 22. Disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (pCFNR) en un paciente con fibrosis quística (a), en comparación con un control sano emparejado por edad y sexo (b). **Abreviaturas:** CF: fibrosis quística; pCFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; ONH: cabeza del nervio óptico.

7. DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestra muestra apuntan a una mayor prevalencia EOS en personas con FQ frente a controles sanos, en línea con los escasos datos publicados hasta la fecha (311). En el grupo con FQ, tanto el tiempo de ruptura lagrimal (T-BUT) como el volumen de secreción lagrimal (Schirmer) fueron significativamente inferiores a los del grupo control, lo que sugiere un mecanismo mixto, evaporativo y acuodeficiente, como causa principal de la EOS.

En relación con el componente acuodeficiente del ojo seco, CFTR se expresa en las células ductales de la glándula lagrimal. Su disfunción impide la secreción de cloruro y agua en respuesta a estímulos fisiológicos, lo que condiciona una reducción del volumen lagrimal (279).

Por su parte, el componente evaporativo puede vincularse a la disfunción de CFTR en los epitelios de la superficie ocular (conjuntiva y córnea), lo que altera el transporte transepitelial de cloruro y agua, desestabiliza la película lagrimal y acelera su ruptura, favoreciendo una mayor evaporación (283) (284) (352) (285).

A la luz de estos resultados, la disfunción genética de CFTR, expresada en glándula lagrimal, córnea y conjuntiva, podría reducir la secreción y desestabilizar la película lagrimal, favoreciendo la inflamación y el daño crónico de la superficie ocular. Este planteamiento se ve respaldado por el alto porcentaje de pruebas InflammDry™ positivas en el grupo con FQ.

Un hallazgo de especial interés es la discordancia entre pruebas objetivas y sintomatología referida: los resultados del OSDI obtenidos en el grupo con fibrosis quística (FQ) se situaron en el rango normal, lo que indica síntomas mínimos o despreciables de EOS. Este hallazgo sugiere que, pese a posibles alteraciones subclínicas de la superficie ocular, el impacto percibido sobre la calidad de vida sería limitado. Cabe destacar que los pacientes con mayor puntuación en OSDI, es decir, más sintomáticos, correspondieron mayoritariamente al genotipo homocigoto F508del. En coherencia con estos datos, los valores obtenidos en la escala de calidad de vida CFQ-R fueron globalmente satisfactorios, reforzando la concordancia entre la valoración sintomática específica ocular y la percepción global de calidad de vida. Asimismo, la evaluación de los síntomas respiratorios mediante el test CAT (COPD Assessment Test) evidenció un impacto sintomático bajo-moderado en el grupo de personas con FQ. La escasez de síntomas manifiestos podría explicar, al menos en parte, la ausencia de protocolos de cribado sistemático de EOS en la práctica clínica de personas con FQ. No obstante, la identificación precoz sigue siendo crítica, especialmente antes de cirugías oculares y, de forma muy relevante, antes de cirugía de córnea o faco-refractiva, donde una EOS no diagnosticada puede alterar la queratometría y topografía, sesgar el cálculo de la potencia de la LIO y comprometer la calidad visual posoperatoria. En estos escenarios, reconocer y tratar el ojo seco de forma preoperatoria es determinante para optimizar los resultados y reducir retratamientos (353) (354). Además, la introducción de nuevos tratamientos ha incrementado la esperanza de vida de las personas con FQ; en consecuencia, es previsible que la EOS, como condición crónica y relacionada con la edad, gane peso clínico con el paso del tiempo y que un número creciente de estos

pacientes requiera cirugía de catarata, lo que refuerza aún más la necesidad de un cribado y manejo preoperatorio sistemático de la EOS.

Resulta llamativo que los controles sanos presentaran puntuaciones OSDI más altas que la cohorte con FQ. Una hipótesis plausible es que, en el contexto de enfermedades sistémicas graves, la percepción de los síntomas oculares quede minimizada por otros síntomas más limitantes (p. ej., disnea, fatiga crónica, infecciones recurrentes), generando un sesgo de minimización del malestar ocular. Además, el OSDI es un instrumento subjetivo susceptible a efecto suelo/techo, variabilidad estacional y factores ambientales (uso de pantallas, humedad ambiental), por lo que su discordancia con las pruebas objetivas no es excepcional.

Se evaluó si el genotipo modula la expresión del ojo seco en fibrosis quística, analizando estabilidad y secreción lagrimal, junto con la sintomatología, para detectar diferencias entre los principales grupos.

Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos genéticos, los resultados obtenidos permiten identificar tendencias de interés clínico. En relación con la estabilidad lagrimal, los pacientes con genotipo Otra/Otra mostraron los valores más elevados de T-BUT, con medias superiores a las registradas en los grupos heterocigoto y homocigoto F508del. Este hallazgo sugiere que la presencia de la mutación F508del, especialmente en homocigosis, podría asociarse con una mayor inestabilidad de la película lagrimal.

La secreción lagrimal, medida mediante el test de Schirmer, presentó un comportamiento paralelo. El grupo Otra/Otra alcanzó las cifras más altas de producción lagrimal, seguido por los heterocigotos y, finalmente, los homocigotos F508del, que mostraron los valores más reducidos. Esta tendencia refuerza la hipótesis de que la alteración funcional de CFTR, característica de la mutación F508del, podría repercutir en una menor capacidad secretora de las glándulas lagrimales, en línea con la afectación glandular exocrina descrita en la fibrosis quística. Estos hallazgos, aunque preliminares, plantean la posibilidad de considerar la estratificación oftalmológica en función del genotipo CFTR como línea de investigación futura.

Con respecto a la relación entre gravedad respiratoria (exacerbaciones, ingresos, urgencias, bronquiectasias quísticas, puntuaciones radiológicas de Reiff/Bhalla y FEV₁ %) y EOS, los resultados obtenidos sugieren que, en esta cohorte, la inestabilidad de la película lagrimal no se explica de forma independiente por los marcadores de gravedad respiratoria medidos. La falta de potencia (tamaño muestral y variabilidad interindividual) y el diseño transversal podrían haber enmascarado asociaciones sutiles. Sería recomendable validar estos resultados en muestras más amplias y con seguimiento longitudinal.

La disfunción de CFTR a nivel pulmonar compromete el aclaramiento mucociliar, facilita la colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos y desencadena una respuesta inflamatoria exacerbada (64). La asociación previamente descrita entre

inflamación sistémica y eosinofilia en personas con FQ respalda un papel importante de la inflamación sistémica en esta enfermedad (55).

La EOS está estrechamente relacionada con la inflamación sistémica, especialmente en el contexto de enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. En estos trastornos, la disfunción inmunológica sistémica induce infiltración de células T y liberación de citocinas proinflamatorias en las glándulas lagrimales y la superficie ocular, lo que reduce la producción de lágrimas y perpetúa la inflamación local (355) (356) (357).

Además, la inflamación sistémica puede amplificar la respuesta inflamatoria ocular, generando un microambiente proinflamatorio caracterizado por niveles elevados de interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) y activación de vías como NF- κ B, tanto en el epitelio corneal como en la conjuntiva (357) (358) (359) .

En este marco, y pese a que el mecanismo propuesto es razonable, no hay estudios que vinculen de forma directa la inflamación sistémica con la EOS específicamente en personas con FQ. En los hallazgos obtenidos en nuestra muestra, además de la asociación entre T-BUT y eosinófilos periféricos, observamos una correlación inversa entre T-BUT y el inflammatory score sistémico: puntuaciones más altas se asociaron con tiempos de ruptura más cortos. Este patrón sugiere una participación directa de la inflamación sistémica en la fisiopatología de la EOS en FQ y reviste especial importancia para la posible utilización de biomarcadores y scores inflamatorios en el diagnóstico y la monitorización de pacientes con EOS.

El desarrollo de tecnologías de imagen del segmento anterior, como Pentacam™, ha contribuido de manera sustancial a la identificación y comprensión de las vías implicadas en el glaucoma de ángulo cerrado (256) (360) . La asociación entre el cierre angular primario y factores anatómicos, incluyendo cámara anterior estrecha, hipermetropía y determinantes genéticos, ha sido ampliamente documentada (361) (362). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que aplica una evaluación del segmento anterior mediante Pentacam™ en personas con fibrosis quística (FQ). En comparación con los controles, el grupo con FQ mostró una reducción significativa del grosor corneal central (CCT) y del punto corneal más delgado, aunque ambos parámetros se mantuvieron dentro de los rangos clínicamente normales. Estos hallazgos sugieren que las personas con FQ pueden presentar córneas intrínsecamente más delgadas, un fenotipo con posibles consecuencias biomecánicas: la disminución del grosor corneal puede infraestimar la presión intraocular (PIO) y reducir la resistencia estructural de la córnea, aumentando así el riesgo de glaucoma, incluso en presencia de valores normales de PIO, como se observó en nuestra cohorte de FQ. Cabe destacar que las córneas delgadas se han relacionado con una mayor susceptibilidad a daño del nervio óptico de manera independiente a la elevación de la PIO, lo que subraya la necesidad de una vigilancia estrecha del glaucoma en la FQ.

En este escenario, resulta razonable considerar que, en pacientes con FQ, el daño en el nervio óptico pueda estar influido en mayor medida por las alteraciones morfológicas del segmento anterior , como el menor grosor corneal, la profundidad reducida de la cámara anterior y el ángulo iridocorneal más estrecho, que por la hipoxia sistémica

crónica. De hecho, en nuestra cohorte, los resultados de la prueba de la marcha de seis minutos mostraron que los pacientes no presentaban desaturación significativa, lo que refuerza la hipótesis de que la hipoxia no constituye el principal mecanismo implicado en el daño estructural glaucomatoso observado. Por el contrario, los factores anatómicos oculares, junto con la posible infraestimación de la presión intraocular en córneas delgadas, parecen desempeñar un papel más determinante en la susceptibilidad glaucomatosa en personas con FQ.

Aunque no existen estudios que relacionen directamente las mutaciones de CFTR con la morfología del segmento anterior ni con el riesgo de glaucoma, la expresión de CFTR en córnea, conjuntiva y epitelio trabecular abre la puerta a la hipótesis de que determinados genotipos de CFTR puedan condicionar la biomecánica corneal y la dinámica del humor acuoso, influyendo indirectamente en la susceptibilidad glaucomatosa.

Este hallazgo abre una línea de investigación interesante: el riesgo glaucomatoso en FQ podría ser el resultado de una interacción entre determinantes anatómicos (córneas delgadas, ángulo estrecho), determinantes genéticos (mutaciones de CFTR) y factores inflamatorios, más que de la hipoxia sistémica. En consecuencia, la vigilancia oftalmológica de estos pacientes debería priorizar la caracterización estructural del segmento anterior, la monitorización estrecha del nervio óptico y, potencialmente, la estratificación del riesgo en función del genotipo CFTR.

En conclusión, nuestro trabajo evidencia una mayor prevalencia de EOS en FQ con un patrón mixto (acuodeficiente-evaporativo) apoyado por T-BUT y Schirmer patológicos e InflammDry™ frecuentemente positivo. Además, hallamos una asociación inversa entre T-BUT y el índice inflamatorio sistémico, lo que sugiere que la inflamación periférica contribuye a la inestabilidad lagrimal. En el ámbito glaucomatoso, los datos apuntan a una susceptibilidad estructural mediada por rasgos morfológicos del segmento anterior (córneas más delgadas, ACD menor y ACA más estrecho) más que por hipoxia, coherente con la ausencia de desaturación en la 6MWT. Observamos, asimismo, tendencias relacionadas con el genotipo CFTR (peor estabilidad y secreción lagrimal en F508del, especialmente en homocigosis) que plantean una posible modulación genética del fenotipo ocular. Estos hallazgos respaldan protocolos de cribado oftalmológico sistemático en FQ que integren evaluación de superficie ocular, Pentacam™ y OCT, así como líneas de investigación centradas en la interacción CFTR–inflamación–morfología para refinar la estratificación de riesgo y orientar intervenciones preventivas y terapéuticas personalizadas.

7.1 Limitaciones y fortalezas.

Como en todo estudio clínico, los resultados deben interpretarse a la luz de ciertas restricciones metodológicas y operativas.

Dado que el presente trabajo se realizó en personas con fibrosis quística, una enfermedad de baja prevalencia, y se llevó a cabo en un único centro, el número de sujetos finalmente reclutados resultó limitado. Esta restricción condiciona la potencia

estadística del análisis, ya que con una muestra más amplia sería posible detectar diferencias más sutiles y obtener estimaciones más robustas y generalizables. Además, la estratificación por genotipo (F508del homocigoto, F508del heterocigoto y otros) dio lugar a subgrupos de tamaño muy reducido, lo que limita la solidez de los resultados y reduce la capacidad de identificar posibles asociaciones relevantes. En variables clave, como la EOS, se observaron tendencias sugestivas, pero no se alcanzaron resultados robustos.

Por otro lado, algunos procedimientos diagnósticos utilizados, como las pruebas de superficie ocular, pueden estar influidos por factores ambientales (humedad, temperatura) y por la variabilidad interobservador, pese a haberse seguido protocolos estandarizados y consensuados internacionalmente.

Una limitación relevante del estudio es la duración relativamente breve de la exposición a elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) en el momento de la recogida de datos. Al tratarse de un estudio en vida real iniciado coincidiendo con la disponibilidad de moduladores CFTR de alta eficacia, solo aproximadamente la mitad de los participantes estaba recibiendo ETI y, además, durante un periodo corto y heterogéneo entre sujetos. Esta circunstancia redujo aún más el tamaño efectivo de los subgrupos y, en consecuencia, la capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas. Adicionalmente, la corta exposición dificulta captar efectos que pueden requerir una latencia mayor (p. ej., cambios estructurales en superficie ocular o en biomarcadores inflamatorios), y es susceptible a factores de confusión propios del contexto real (adherencia, ajustes de dosis, concomitantes). Se precisan estudios longitudinales, idealmente multicéntricos y con seguimiento prolongado, que permitan evaluar el impacto sostenido de ETI sobre la superficie ocular, caracterizar trayectorias temporales y explorar relaciones dosis–respuesta.

A pesar de las limitaciones descritas, este trabajo presenta varias fortalezas que refuerzan su validez y relevancia científica. Constituye el primer estudio publicado que analiza de manera integral la afectación oftalmológica en adultos con fibrosis quística, combinando la evaluación de la EOS con técnicas de tomografía corneal mediante Pentacam™ y tomografía de coherencia óptica tanto macular como del nervio óptico. La inclusión de un grupo control compuesto por 98 sujetos sanos aporta solidez a las comparaciones y permite diferenciar con mayor precisión las alteraciones atribuibles a la fibrosis quística de aquellas derivadas de la variabilidad propia de la población general. Asimismo, el trabajo integra los hallazgos oftalmológicos con variables clínicas y biológicas, en particular la inflamación sistémica, lo que aporta una perspectiva de interés para comprender la influencia del estado inflamatorio global en la superficie ocular y en el tejido neuroretiniano. La aplicación de protocolos estandarizados, como los criterios TFOS DEWS II, junto con la homogeneidad en la ejecución de las pruebas diagnósticas, garantiza la consistencia de las mediciones y la reproducibilidad de los resultados. Finalmente, el carácter de estudio en vida real y su realización en el contexto de la introducción de moduladores CFTR de alta eficacia otorgan una aplicabilidad clínica inmediata, apoyando la importancia de incorporar la evaluación oftalmológica en el seguimiento habitual de los pacientes con fibrosis quística.

En conjunto, estas fortalezas confieren a los resultados una evidencia preliminar de gran interés y justifican la necesidad de estudios multicéntricos y longitudinales que consoliden la evidencia generada.

8. CONCLUSIONES

- 8.1.** Los pacientes con FQ presentan una mayor prevalencia de EOS, tanto de componente acuodéficiente como evaporativo, con una tendencia a mayor gravedad en el genotipo F508del homocigoto. La inestabilidad de la película lagrimal podría relacionarse con la eosinofilia periférica y la inflamación sistémica.
- 8.2.** En el segmento anterior, las personas con FQ muestran córneas más delgadas, menor profundidad de cámara anterior y ángulo iridocorneal más estrecho, con presiones intraoculares dentro de la normalidad. Además, se objetivan alteraciones del nervio óptico compatibles con daño glaucomatoso incipiente. En conjunto, estos hallazgos apuntan a un posible mecanismo de cierre angular y a la biomecánica corneal como factores más determinantes del daño del nervio óptico que la hipoxia respiratoria previamente postulada.
- 8.3.** Considerando, además, la mejoría en la esperanza y calidad de vida de las personas con FQ, se refuerza la necesidad de un cribado oftalmológico sistemático y completo, especialmente en el periodo preoperatorio de cualquier cirugía ocular, optimizando la evaluación de superficie ocular, biometría y cálculo de LIO, así como la estratificación del riesgo glaucomatoso.

9. ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
6MWT	Prueba de marcha de seis minutos
A1AT	Alfa-1 antitripsina
ACA	Ángulo de la cámara anterior
ACD	Profundidad de la cámara anterior
ACV	Volumen de la cámara anterior
ADAM-17 (TACE)	Metaloproteasa TNF- α converting enzyme
ATS	American Thoracic Society
BMO	Apertura de la membrana de Bruch
BODE	Índice BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise)
BSI	Bronchiectasis Severity Index
BTX-A	Toxina botulínica tipo A
CAT	COPD Assessment Test
CCG	Complejo de Células Ganglionares
CCT	Grosor corneal central (Central Corneal Thickness)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CFTR-RD	Trastorno relacionado con CFTR (CFTR-Related Disorder)
CPT	Capacidad pulmonar total
CRMS	Síndrome metabólico relacionado con CFTR (CFTR-Related Metabolic Syndrome)
DEQ-5	Dry Eye Questionnaire-5
DGM	Disfunción de las glándulas de Meibomio
DHA	Ácido docosahexaenoico
E-CFQ-R	Versión electrónica del CFQ-R
E-FACED	FACED extendido
ELX/TEZ/IVA (ETI)	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (triple terapia)
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (optotipos)
FACED	Índice de gravedad de bronquiectasias (FEV1, Age, Chronic Pseudomonas, Extension, Dyspnea)
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis quística
FVC	Capacidad vital forzada
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPAC	Glaucoma primario de ángulo cerrado
HLA-DR	Antígeno leucocitario humano DR
HMGB1	High Mobility Group Box 1
IA	Inteligencia artificial
IBC	Infección bronquial crónica
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95 %

ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
ICM	Medición de corriente intestinal (Intestinal Current Measurement)
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IL	Interleucina (p. ej., IL-6, IL-1 β)
INFLA-score	Índice compuesto de inflamación sistémica
LABA	Agonista β 2 de acción larga
LAMA	Antagonista muscarínico de acción larga
LCQ-Sp	Leicester Cough Questionnaire (versión española)
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MARA	Área muscular del recto anterior
MIGS	Cirugías mínimamente invasivas de glaucoma
MMP-9	Metaloproteinasa de matriz 9
mMRC	Modified Medical Research Council (escala de disnea)
MRSA	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
NLR	Relación neutrófilo/linfocito
NOV03	Perfluorohexyloctano (colirio lipofílico)
NPD	Diferencia de potencial nasal (Nasal Potential Difference)
NTG	Glaucoma de tensión normal (Normal-Tension Glaucoma)
OD	Ojo derecho (oculus dexter)
OS	Ojo izquierdo (oculus sinister)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OU	Ambos ojos (oculus unitas)
pCFNR	Capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares
PCR	Proteína C reactiva
PCR-as	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
PIO	Presión intraocular
PLR	Relación plaqueta/linfocito
pRNFL	Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (\equiv pCFNR)
PRP	Plasma rico en plaquetas
QRF	Cuádriceps recto femoral
SAHOS	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
SatO₂	Saturación de oxígeno
SD-OCT	Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
SE	Equivalente esférico
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SII	Índice sistémico de inflamación-inmunidad
SLT	Trabeculoplastia láser selectiva
ST1	Test de Schirmer tipo I

T-BUT	Tiempo de ruptura lagrimal (Tear Break-Up Time)
TC	Tomografía computarizada
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TP	Espesor en el punto más delgado de la córnea (Thinnest Point)
UCS	Suero de cordón umbilical (Umbilical Cord Serum)
VR	Volumen residual

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2024 Aug 8;10(1):53.
2. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693–707.
3. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023 June 6;329(21):1859–71.
4. Sánchez-Torralvo FJ, Porrás N, Ruiz-García I, Maldonado-Araque C, García-Olivares M, Girón MV, et al. Usefulness of Muscle Ultrasonography in the Nutritional Assessment of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2022 Aug 17;14(16):3377.
5. Contreras-Bolívar V, Oliveira C, Porrás N, García-Olivares M, Girón MV, Sánchez-Torralvo FJ, et al. Assessment of body composition in cystic fibrosis: agreement between skinfold measurement and densitometry. *Nutr Hosp*. 2022 Mar 29;39(2):376–82.
6. Contreras-Bolívar V, Oliveira C, Ruiz-García I, Porrás N, García-Olivares M, Sánchez-Torralvo FJ, et al. Handgrip Strength: Associations with Clinical Variables, Body Composition, and Bone Mineral Density in Adults with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2021 Nov 16;13(11):4107.
7. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006 Aug;96(2):343–9.
8. García-García E, López-Siguero JP, Oliveira C, Pérez-Ruiz E, García JM, Pérez-Frías J, et al. [Carbohydrate metabolic changes in cystic fibrosis]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Nov 13;113(16):601–3.
9. Padilla-Galo A, Plata-Ciésar AJ, Oliveira C. [Secondary amyloidosis with renal involvement in an adult patient with cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol*. 2010 Nov;46(11):614–5.
10. Freckelton I. Cystic Fibrosis and the Law: The Ramifications of New Treatments. *J Law Med*. 2024 June;31(2):217–24.
11. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Dec;1214:57–69.
12. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015 Jan;16(1):45–56.
13. Kimple AJ, Senior BA, Naureckas ET, Gudis DA, Meyer T, Hempstead SE, et al. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022 Sept;12(9):1089–103.
14. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1193–208.
15. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72.

16. Zhang W, Zhang X, Zhang YH, Strokes DC, Naren AP. Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients homozygous for Phe508del-CFTR. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2016 Apr;52(4):229–37.
17. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013–23.
18. Solé A, Pérez I, Vázquez I, Pastor A, Escrivá J, Sales G, et al. Patient-reported symptoms and functioning as indicators of mortality in advanced cystic fibrosis: A new tool for referral and selection for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016 June;35(6):789–94.
19. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. [Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain)]. *Arch Bronconeumol*. 2010 Apr;46(4):165–75.
20. Solé A, Oliveira C, Pérez I, Hervás D, Valentine V, Baca Yopez AN, 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 Sept;17(5):672–9.
21. Muñoz G, de Gracia J, Giron R, Oliveira C, Alvarez A, Buxó M, et al. Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211036903.
22. Oliveira C, Sole A, Girón RM, Quintana-Gallego E, Mondejar P, Baranda F, et al. Depression and anxiety symptoms in Spanish adult patients with cystic fibrosis: associations with health-related quality of life. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;40:39–46.
23. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1090–7.
24. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clínica Engl Ed*. 2023 Nov 10;161(9):389–96.
25. da Silva Filho LVRF, Zampoli M, Cohen-Cyberknoh M, Kabra SK. Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC): A view from four different regions of the world. *Paediatr Respir Rev*. 2021 June;38:37–44.
26. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2022 May;21(3):456–62.
27. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022 Annual Data Report (CFF, 2023).
28. Barreiro Martínez T, Marín Soria JL. Fibrosis quística: detección bioquímica y diagnóstico molecular. *Rev Lab Clínico*. 2015 Apr 1;8(2):82–91.
29. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatría*. 2019 Apr 1;90(4):251.e1-251.e10.

30. Pastor-Vivero MD, Delgado Pecellín I, Solé Jover, A, Álvarez Fernández A, Gómez Bonilla A, Vicente Santamaría S, et al. Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2022 [Internet]. Zenodo; 2025 Feb [cited 2025 May 21]. Available from: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.14851519>
31. Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica. 1.^a ed. Madrid: EC-Europe; 2021. ISBN: 978-84-09-01621-1.
32. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 May 14;1:15010.
33. O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018 Aug 31;19:201–22.
34. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993 July 2;73(7):1251–4.
35. Diab-Cáceres L, Girón-Moreno RM, Pastor-Sanz MT, Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Blanco-Aparicio M, et al. Compassionate Use of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Spanish Experience. *Arch Bronconeumol*. 2018 Dec;54(12):614–8.
36. Nunes V, Gasparini P, Novelli G, Gaona A, Bonizzato A, Sangiuolo F, et al. Analysis of 14 cystic fibrosis mutations in five south European populations. *Hum Genet*. 1991 Oct;87(6):737–8.
37. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). Toronto: Hospital for Sick Children; <http://www.genet.sickkids.on.ca/> accessed date: 18 March 2018.
38. CFTR2.org. Clinical and Functional Translation of CFTR. Baltimore: Johns Hopkins University; 2018. <http://www.cftr2.org/> accessed date: 18 March.
39. Pilewski JM, De Boeck K, Nick JA, Tian S, DeSouza C, Higgins M, et al. Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations. *Pulm Ther*. 2020 Dec;6(2):303–13.
40. Amaral MD, Pacheco P, Beck S, Farinha CM, Penque D, Nogueira P, et al. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):777–83.
41. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007 Mar;71(Pt 2):194–201.
42. Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gaona A, Ibáñez N, et al. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet*. 1993 Mar;91(1):66–70.
43. Analysis of the CFTR gene confirms the high genetic heterogeneity of the Spanish population: 43 mutations account for only 78% of CF chromosomes. *Hum Genet*. 1994 Apr 1;93(4):447–51.
44. Moya-Quiles MR, Mondéjar-López P, Pastor-Vivero MD, González-Gallego I, Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, et al. CFTR mutations in cystic fibrosis patients from Murcia region (southeastern Spain): implications for genetic testing. *Clin Genet*. 2009 Dec;76(6):577–9.

45. Rueda-Nieto S, Mondejar-Lopez P, Mira-Escolano MP, Cutillas-Tolín A, Maceda-Roldán LA, Arense-Gonzalo JJ, et al. Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 June 13;17(1):222.
46. Tirouvanziam R, Khazaal I, Péault B. Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Aug;283(2):L445-451.
47. Matouk E, Nguyen D, Benedetti A, Bernier J, Gruber J, Landry J, et al. C-Reactive Protein in Stable Cystic Fibrosis: An Additional Indicator of Clinical Disease Activity and Risk of Future Pulmonary Exacerbations. *J Pulm Respir Med*. 2016 Oct 14;6(5):1000375.
48. Martin C, Dhôte T, Ladjemi MZ, Andrieu M, Many S, Karunanithy V, et al. Specific circulating neutrophils subsets are present in clinically stable adults with cystic fibrosis and are further modulated by pulmonary exacerbations. *Front Immunol*. 2022;13:1012310.
49. Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney RC, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2023 Aug;78(8):835–9.
50. Purushothaman AK, Nelson EJR. Role of innate immunity and systemic inflammation in cystic fibrosis disease progression. *Heliyon*. 2023 July;9(7):e17553.
51. Martínez-García MÁ, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, Máiz-Carro L, Sibila O, et al. Peripheral Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Bronchiectasis: A Marker of Disease Severity. *Biomolecules*. 2022 Sept 30;12(10):1399.
52. Wang X, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, Máiz L, Sibila O, et al. Blood Neutrophil Counts Define Specific Clusters of Bronchiectasis Patients: A Hint to Differential Clinical Phenotypes. *Biomedicines*. 2022 Apr 30;10(5):1044.
53. Wang X, Villa C, Dobarganes Y, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, et al. Systemic Inflammatory Biomarkers Define Specific Clusters in Patients with Bronchiectasis: A Large-Cohort Study. *Biomedicines*. 2022 Jan 21;10(2):225.
54. Posadas T, Oscullo G, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, et al. C-Reactive Protein Concentration in Steady-State Bronchiectasis: Prognostic Value of Future Severe Exacerbations. Data From the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON). *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan;57(1):21–7.
55. Wang X, Villa C, Dobarganes Y, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, et al. Phenotypic Clustering in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients: The Role of Eosinophils in Disease Severity. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 10;18(16):8431.
56. Rehman T, Pezzulo AA, Thurman AL, Zemans RL, Welsh MJ. Epithelial responses to CFTR modulators are improved by inflammatory cytokines and impaired by antiinflammatory drugs. *JCI Insight*. 2024 June 18;9(14):e181836.
57. Rehman T, Karp PH, Tan P, Goodell BJ, Pezzulo AA, Thurman AL, et al. Inflammatory cytokines TNF- α and IL-17 enhance the efficacy of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Clin Invest*. 2021 Aug 16;131(16):e150398.
58. Gillan JL, Davidson DJ, Gray RD. Targeting cystic fibrosis inflammation in the age of CFTR modulators: focus on macrophages. *Eur Respir J*. 2021 June;57(6):2003502.

59. Shanthikumar S, Gubbels L, Wong ATC, Walker H, Ranganathan SC, Neeland MR. Inflammation in preschool cystic fibrosis is of mixed phenotype, extends beyond the lung and is differentially modified by CFTR modulators. *Thorax*. 2025 June 16;80(7):433–44.
60. Schaupp L, Addante A, Völler M, Fentker K, Kuppe A, Bardua M, et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2023 Aug;62(2):2202153.
61. Morrison CB, Shaffer KM, Araba KC, Markovetz MR, Wykoff JA, Quinney NL, et al. Treatment of cystic fibrosis airway cells with CFTR modulators reverses aberrant mucus properties via hydration. *Eur Respir J*. 2022 Feb;59(2):2100185.
62. Lepissier A, Bonnel AS, Wizla N, Weiss L, Mittaine M, Bessaci K, et al. Moving the Dial on Airway Inflammation in Response to Trikafta in Adolescents with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jun;207(6):792–5.
63. Zhang S, Shrestha CL, Robledo-Avila F, Jaganathan D, Wisniewski BL, Brown N, et al. Cystic fibrosis macrophage function and clinical outcomes after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Eur Respir J*. 2023 Apr;61(4):2102861.
64. Oliveira C, Padilla A, Dorado A, Contreras V, Garcia-Fuentes E, Rubio-Martin E, et al. Inflammation and Oxidation Biomarkers in Patients with Cystic Fibrosis: The Influence of Azithromycin. *Eurasian J Med*. 2017 June;49(2):118–23.
65. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Ahrens RC, Chmiel JF, Clancy JP, et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2017 Nov;50(5):1700832.
66. Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020 Nov 24;9(12):3800.
67. López-Causapé C, de Dios-Caballero J, Cobo M, Escribano A, Asensio Ó, Oliver A, et al. Antibiotic resistance and population structure of cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Spanish multi-centre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Sept;50(3):334–41.
68. Martínez-García MA, Oscullo G, Posadas T, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and lung function decline in patients with bronchiectasis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar;27(3):428–34.
69. Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, Hector A, Benden C, Durieu I, et al. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2018 Feb;183(1):21–32.
70. Viñado C, Girón RM, Ibáñez E, García-Ortega A, Pérez I, Polanco D, et al. Filamentous fungi in the airway of patients with cystic fibrosis: Just spectators? *Rev Iberoam Micol*. 2021;38(4):168–74.
71. Maruri-Aransolo A, Hernandez-García M, Barbero R, Michelena M, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, et al. Genomic characterization of MRSA recovered from people with cystic fibrosis during two Spanish multicentre studies (2013 and 2021). *JAC-Antimicrob Resist*. 2024 Oct;6(5):dlae160.

72. García Clemente M, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Sibila O, Golpe R, et al. Impact of Chronic Bronchial Infection by *Staphylococcus aureus* on Bronchiectasis. *J Clin Med*. 2022 July 7;11(14):3960.
73. Acosta N, Heirali A, Somayaji R, Surette MG, Workentine ML, Sibley CD, et al. Sputum microbiota is predictive of long-term clinical outcomes in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2018 Nov;73(11):1016–25.
74. de Dios Caballero J, Pastor MD, Vindel A, Máiz L, Yagüe G, Salvador C, et al. Emergence of cfr-Mediated Linezolid Resistance in a Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Epidemic Clone Isolated from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec 14;60(3):1878–82.
75. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018 Mar;17(2):153–78.
76. Wiesel V, Aviram M, Mei-Zahav M, Dotan M, Prais D, Cohen-Cyberknoh M, et al. Eradication of Nontuberculous Mycobacteria in People with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: A Multicenter Cohort Study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2024 Jan;23(1):41–9.
77. Justicia JL, Solé A, Quintana-Gallego E, Gartner S, de Gracia J, Prados C, et al. Management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: still an unmet medical need in clinical practice. *Expert Rev Respir Med*. 2015 Apr;9(2):183–94.
78. Hurley MN, Smith S, Flume P, Jahnke N, Prayle AP. Intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jan 20;1(1):CD009730.
79. Cogen JD, Quon BS. Update on the diagnosis and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2024 July 1;23(4):603–11.
80. Hoppe JE, Hinds DM, Colborg A, Wagner BD, Morgan WJ, Rosenfeld M, et al. Oral antibiotic prescribing patterns for treatment of pulmonary exacerbations in two large pediatric CF centers. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3400–6.
81. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2011 June;10 Suppl 2:S79-81.
82. Wong CH, Smith S, Kansra S. Digital technology for early identification of exacerbations in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 14;2023(4):CD014606.
83. Diab-Cáceres L, Girón-Moreno RM, García-Castillo E, Pastor-Sanz MT, Oliveira C, García-Clemente MM, et al. Predictive value of the modified Bhalla score for assessment of pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Eur Radiol*. 2021 Jan;31(1):112–20.
84. Martínez-García MÁ, Athanazio R, Gramblicka G, Corso M, Cavalcanti Lundgren F, Fernandes de Figueiredo M, et al. Prognostic Value of Frequent Exacerbations in Bronchiectasis: The Relationship With Disease Severity. *Arch Bronconeumol*. 2019 Feb;55(2):81–7.

85. Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, Cortell-Aznar I, Ruiz de Valbuena-Maiz M, Diab-Caceres L, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. *Respir Med.* 2020;170:106062.
86. Szczesniak RD, Li D, Su W, Brokamp C, Pestian J, Seid M, et al. Phenotypes of Rapid Cystic Fibrosis Lung Disease Progression during Adolescence and Young Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 15;196(4):471–8.
87. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC, Tiddens HA. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2011 July;140(1):178–85.
88. Bortoluzzi CF, Volpi S, D’Orazio C, Tiddens HAWM, Loeve M, Tridello G, et al. Bronchiectases at early chest computed tomography in children with cystic fibrosis are associated with increased risk of subsequent pulmonary exacerbations and chronic pseudomonas infection. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2014 Sept;13(5):564–71.
89. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am J Roentgenol* 1976. 1995;165(2):261–7.
90. Earnest A, Salimi F, Wainwright CE, Bell SC, Ruseckaite R, Ranger T, et al. Lung function over the life course of paediatric and adult patients with cystic fibrosis from a large multi-centre registry. *Sci Rep.* 2020 Oct 15;10(1):17421.
91. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018 Feb;54(2):79–87.
92. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181:S4-S15.e1.
93. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008 Aug;153(2):S4–14.
94. Green A, Kirk J, Guidelines Development Group. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2007 Jan;44(Pt 1):25–34.
95. Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2022 Nov;21(6):908–21.
96. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013 Oct;45(10):1160–7.
97. Casals T, De-Gracia J, Gallego M, Dorca J, Rodríguez-Sanchón B, Ramos MD, et al. Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? *Clin Genet.* 2004 June;65(6):490–5.

98. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of Intestinal Current Measurement for Personalized Treatment of Patients with Cystic Fibrosis. *J Pers Med*. 2021 May 8;11(5):384.
99. Solomon GM, Bronsveld I, Hayes K, Wilschanski M, Melotti P, Rowe SM, et al. Standardized Measurement of Nasal Membrane Transepithelial Potential Difference (NPD). *J Vis Exp JoVE*. 2018 Sept 13;(139):57006.
100. Kyrilli S, Henry T, Wilschanski M, Fajac I, Davies JC, Jais JP, et al. Insights into the variability of nasal potential difference, a biomarker of CFTR activity. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2020 July;19(4):620–6.
101. Green DM, Lahiri T, Raraigh KS, Ruiz F, Spano J, Antos N, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline for the Management of CRMS/CFSPID. *Pediatrics*. 2024 May 1;153(5):e2023064657.
102. Bec R, Reynaud-Gaubert M, Arnaud F, Naud R, Dufeu N, Di Bisceglie M, et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report. *Eur J Radiol*. 2022 Sept;154:110421.
103. Joyce S, Carey BW, Moore N, Mullane D, Moore M, McEntee MF, et al. Computed tomography in cystic fibrosis lung disease: a focus on radiation exposure. *Pediatr Radiol*. 2021 Apr;51(4):544–53.
104. Diab Cáceres L, Girón Moreno RM, García Castillo E, Pastor Sanz MT, Oliveira C, García Clemente M, et al. Effect of Sex Differences on Computed Tomography Findings in Adults With Cystic Fibrosis: A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol*. 2021 Apr;57(4):256–63.
105. Horsley A, Siddiqui S. Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults. *Respirol Carlton Vic*. 2015 Jan;20(1):33–45.
106. Aquino CSB de, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRF da. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2022;48(3):e20210237.
107. Andrade Lima C, Dornelas de Andrade A, Campos SL, Brandão DC, Mourato IP, Britto MCA de. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. *Respir Med*. 2018 Apr;137:83–8.
108. Katsouli G, Polytarchou A, Tsaoussoglou M, Loukou I, Chrousos G, Kaditis AG. Nocturnal oximetry in children with obstructive lung disease or sleep-disordered breathing. *Pediatr Pulmonol*. 2019 May;54(5):551–6.
109. Milinic T, Ramos KJ. Cardiopulmonary Exercise Testing for Prognostication in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease and Beyond. *Ann Am Thorac Soc*. 2024 Mar;21(3):380–1.
110. Anwar S, Peng JL, Zahid KR, Zhou YM, Ali Q, Qiu CR. Cystic Fibrosis: Understanding Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutation Classification and Modulator Therapies. *Adv Respir Med*. 2024 July 20;92(4):263–77.
111. Terlizzi V, Farrell PM. Update on advances in cystic fibrosis towards a cure and implications for primary care clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2024 June;54(6):101637.

112. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):653–61.
113. Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2023 May;22(3):484–95.
114. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
115. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1361–9.
116. Carrasco Hernández L, Girón Moreno RM, Balaguer Cartagena MN, Peláez A, Sole A, Álvarez Fernández A, et al. Experience With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Disease. *Arch Bronconeumol*. 2023 Sept;59(9):556–65.
117. Navas-Moreno V, Sebastian-Valles F, Rodríguez-Laval V, Knott-Torcal C, Marazuela M, de la Blanca NS, et al. Impact of CFTR modulator therapy on body composition as assessed by thoracic computed tomography: A follow-up study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2024 July;123:112425.
118. Sole A, Davies JC, Quintana-Gallego E. Cystic Fibrosis: From Salty Malediction to Possible Cure. *Arch Bronconeumol*. 2024 Mar;60(3):129–30.
119. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):244–55.
120. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):256–71.
121. Iftikhar IH, Rao ST, Nadama R, Janahi I, BaHammam AS. Comparative Efficacy of CFTR Modulators: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2025 Mar 18;203(1):49.
122. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol*. 2015 Mar;51(3):140–50.
123. Main E, Rand S. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 5;5(5):CD002011.
124. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 July 26;7(7):CD007923.
125. Wark P, McDonald VM, Smith S. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 June 14;6(6):CD001506.

126. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. SEPAR year. Arch Bronconeumol. 2014 Dec;50(12):535–45.
127. Martínez-García MÁ, Méndez R, Oliveira C, Girón R, García-Clemente M, Máiz L, et al. The U-Shaped Relationship Between Eosinophil Count and Bronchiectasis Severity: The Effect of Inhaled Corticosteroids. Chest. 2023 Sept;164(3):606–13.
128. Prados C, Zamarrón E, Girón R, en representación del Grupo de trabajo de Jornadas Ayre-Consenso español, Grupo de trabajo Jornadas Ayre-Consenso español. What Spanish consensus meant for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis in the initial lung infection? Med Clin (Barc). 2020 Mar 27;154(6):232–5.
129. Vázquez-Espinosa E, Girón RM, Gómez-Punter RM, García-Castillo E, Valenzuela C, Cisneros C, et al. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:407–15.
130. Alizadeh H, Khoshhal P, Mirmoeini MS, Gilani K. Evaluating the effect of sodium alginate and sodium carboxymethylcellulose on pulmonary delivery of levofloxacin spray-dried microparticles. Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci. 2024 Dec;32(2):557–71.
131. Elborn JS, Flume PA, Van Devanter DR, Procaccianti C. Management of chronic Pseudomonas aeruginosa infection with inhaled levofloxacin in people with cystic fibrosis. Future Microbiol. 2021 Sept;16:1087–104.
132. Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. Expert Opin Pharmacother. 2013 June;14(9):1135–49.
133. Freswick PN, Reid EK, Mascarenhas MR. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis. Nutrients. 2022 Mar 23;14(7):1341.
134. de Vries JJ, Chang AB, Bonifant CM, Shevill E, Marchant JM. Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 9;8(8):CD006751.
135. Juhász MF, Varannai O, Németh D, Szakács Z, Kiss S, Izsák VD, et al. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2021 Sept;20(5):729–36.
136. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sept 6;9(9):CD009422.
137. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 June 4;6(6):CD008482.
138. Greaney C, Doyle A, Drummond N, King S, Hollander-Kraaijeveld F, Robinson K, et al. What do people with cystic fibrosis eat? Diet quality, macronutrient and micronutrient intakes (compared to recommended guidelines) in adults with cystic fibrosis-A systematic review. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2023 Nov;22(6):1036–47.
139. Wilschanski M, Peckham D. Nutritional and metabolic management for cystic fibrosis in a post-cystic fibrosis transmembrane conductance modulator era. Curr Opin Pulm Med. 2022 Nov 1;28(6):577–83.

140. Welsner M, Gruber W, Blosch C, Olivier M, Mellies U, Dillenhoefer S, et al. Impact of habitual physical activity and exercise capacity on quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Apr;59(4):949–63.
141. McLafferty FS, Gray AL. Lung transplant referral considerations for individuals with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2024 Nov 1;30(6):640–5.
142. Solé A, Vicente R, Morant P, Salavert M, Santos M, Morales P, et al. [Lung transplantation for cystic fibrosis: infectious events]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Feb 25;126(7):255–8.
143. McKone E, Ramos KJ, Chaparro C, Blatter J, Hachem R, Anstead M, et al. Position paper: Models of post-transplant care for individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2023 May;22(3):374–80.
144. Lee JA, Cho A, Huang EN, Xu Y, Quach H, Hu J, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med*. 2021 Oct 30;19(1):452.
145. Velino C, Carella F, Adamiano A, Sanguinetti M, Vitali A, Catalucci D, et al. Nanomedicine Approaches for the Pulmonary Treatment of Cystic Fibrosis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:406.
146. Trandafir LM, Leon MM, Frasinariu O, Baciú G, Dodi G, Cojocaru E. Current Practices and Potential Nanotechnology Perspectives for Pain Related to Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. 2019 July 12;8(7):1023.
147. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 July;15(3):276–83.
148. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 July;15(3):334–65.
149. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 4;21(23):9271.
150. Bron AJ, De Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 July;15(3):438–510.
151. Yang K, Wu S, Ke L, Zhang H, Wan S, Lu M, et al. Association between potential factors and dry eye disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Dec 27;103(52):e41019.
152. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol*. 2017 Oct;182:90–8.
153. Wu K, Yu Y, Shi J, Chen H, Xie C, Tang Y, et al. Relationship between myopia and diagnosis rates of dry eye disease and related indicators: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2025;12:1541304.
154. García-López C, Gómez-Huertas C, Sánchez-González JM, Borroni D, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Romano V, et al. Opioids and Ocular Surface Pathology: A Literature Review of New Treatments Horizons. *J Clin Med*. 2022 Mar 4;11(5):1424.
155. Vidal-Rohr M, Craig JP, Davies LN, Wolffsohn JS. Classification of dry eye disease subtypes. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2024 Oct;47(5):102257.

156. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013 June;1(2):51–7.
157. Zou X, Nagino K, Okumura Y, Midorikawa-Inomata A, Eguchi A, Yee A, et al. Optimal cutoff value of the dry eye-related quality-of-life score for diagnosing dry eye disease. *Sci Rep.* 2024 Feb 26;14(1):4623.
158. Kawahara A. Management of Dry Eye Disease for Intraocular Lens Power Calculation in Cataract Surgery: A Systematic Review. *Bioeng Basel Switz.* 2024 June 11;11(6):597.
159. Benítez-Del-Castillo JM, Burgos-Blasco B. Prevalence of dry eye disease in Spain: A population-based survey (PrevEOS). *Ocul Surf.* 2025 Apr;36:126–33.
160. McCann P, Abraham AG, Mukhopadhyay A, Panagiotopoulou K, Chen H, Rittiphairoj T, et al. Prevalence and Incidence of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2022 Dec 1;140(12):1181–92.
161. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2021 Nov;41(6):1254–66.
162. Mohamed Z, Alrasheed S, Abdu M, Allinjawi K. Dry Eye Disease Prevalence and Associated Risk Factors Among the Middle East Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2024 Sept;16(9):e70522.
163. Mathews PM, Ramulu PY, Swenor BS, Utine CA, Rubin GS, Akpek EK. Functional impairment of reading in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2017 Apr;101(4):481–6.
164. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 July;15(3):539–74.
165. Wolffsohn JS, Travé-Huarte S, Stapleton F, Downie LE, Schulze MM, Guthrie S, et al. Relative importance of tear homeostatic signs for the diagnosis of dry eye disease. *Ocul Surf.* 2025 Apr;36:151–5.
166. Hoffmann M, Farrell S, Colorado LH, Edwards K. Discordant dry eye disease and chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* 2024 Dec;47(6):102248.
167. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res.* 2010 July;35(7):553–64.
168. Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D'Souza S, Sinha-Roy A, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1190–202.
169. Greiner JV, Ying GS, Pistilli M, Maguire MG, Asbell PA, Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Research Group. Association of Tear Osmolarity With Signs and Symptoms of Dry Eye Disease in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Jan 3;64(1):5.
170. Kaufman HE. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea.* 2013 Feb;32(2):211–6.

171. Gupta S, Shankar S, Bhatta S, Mishra A, Singh A. Comparison of tear Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) estimation with Schirmer's test in Ocular Surface Disorders. *Romanian J Ophthalmol*. 2024;68(3):225–32.
172. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478–81.
173. Serin D, Karslođlu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea*. 2007 Sept;26(8):903–6.
174. Jagadeesh D, Lin MC, Stapleton F, He J, Ying GS, Asbell P. Impact of definition of meibomian gland dysfunction on the frequency of MGD in dry eye disease from the DREAM© study. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2025 Apr 12;102416.
175. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Amano S. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. *Cornea*. 2013 Mar;32(3):242–7.
176. Wu Y, Wang C, Wang X, Mou Y, Yuan K, Huang X, et al. Advances in Dry Eye Disease Examination Techniques. *Front Med*. 2022 Jan 25;8:826530.
177. Heidari Z, Hashemi H, Sotude D, Ebrahimi-Besheli K, Khabazkhoob M, Soleimani M, et al. Applications of Artificial Intelligence in Diagnosis of Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2024 Oct;43(10):1310.
178. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May 1;118(5):615–21.
179. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 17;53(9):5722–7.
180. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2010 Apr;33(2):55–60.
181. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1973 Feb;89(2):103–5.
182. Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1970 Jan;83(1):89–94.
183. Bhujbal S, Rupenthal ID, Steven P, Agarwal P. Inflammation in Dry Eye Disease-Pathogenesis, Preclinical Animal Models, and Treatments. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2024 Dec;40(10):638–58.
184. Leonardi A, Di Zazzo A, Cutrupi F, Iaccarino L. Dry eye and systemic diseases. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2025;39(1):5–13.
185. Hashemi MH, Ambrus Jr. JL, Shukla AA, Zhu D, Ying GS, Asbell PA. Association of Systemic Markers of Inflammation with Signs and Symptoms of Dry Eye Disease and Sjogren's Syndrome in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM©) Study. *Curr Eye Res*. 2024 June 2;49(6):574–81.
186. Wu PC, Ma SH, Huang YY, Chang JY, Chang YT, Dai YX. Psoriasis and Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Basel Switz*. 2022;238(5):876–85.

187. Ren Y, Tian J, Shi W, Feng J, Liu Y, Kang H, et al. Evaluation and correlation analysis of ocular surface disorders and quality of life in autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2023 May 22;23(1):229.
188. Gorimanipalli B, Khamar P, Sethu S, Shetty R. Hormones and dry eye disease. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1276–84.
189. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res.* 2020 Aug;197:108115.
190. Inflammation in Dry Eye Disease: How Do We Break the Cycle? *Ophthalmology.* 2017 Nov 1;124(11):S14–9.
191. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Dec;45(12):4302–11.
192. García-López C, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Borroni D, Sánchez-González JM, Romano V, Rocha-de-Lossada C. The role of matrix metalloproteinases in infectious corneal ulcers. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(5):929–39.
193. Kurtul BE. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review. *Int J Ophthalmol.* 2019 Dec 18;12(12):1951–8.
194. Sekeryapan B, Uzun F, Buyuktaraki S, Bulut A, Oner V. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Increases in Patients With Dry Eye. *Cornea.* 2016 July;35(7):983–6.
195. Celik T. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Dry Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1219–22.
196. Alhalwani AY, Hafez SY, Alsubaie N, Rayani K, Alqanawi Y, Alkhomri Z, et al. Assessment of leukocyte and systemic inflammation index ratios in dyslipidemia patients with dry eye disease: a retrospective case–control study. *Lipids Health Dis.* 2024 June 11;23(1):179.
197. Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2018 Mar;96(2):111–9.
198. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014 Dec 1;20(23):6212–22.
199. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26(7):680–1.
200. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep.* 2019 Mar 1;9(1):3284.
201. Tang B, Li S, Han J, Cao W, Sun X. Associations between Blood Cell Profiles and Primary Open-Angle Glaucoma: A Retrospective Case-Control Study. *Ophthalmic Res.* 2020;63(4):413–22.

202. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Bernabei F, Roda M, Taroni L, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea*. 2019 May;38(5):565–73.
203. Hom MM, Asbell P, Barry B. Omegas and Dry Eye: More Knowledge, More Questions. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2015 Sept;92(9):948–56.
204. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 July;15(3):575–628.
205. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2022 Aug 1;175:106206.
206. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):241–52.
207. Mysen OMB, Hynnekleiv L, Magnø MS, Vehof J, Utheim TP. Review of Hydroxypropyl Methylcellulose in Artificial Tears for the Treatment of Dry Eye Disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2024 Dec;102(8):881–96.
208. Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022 Dec;100(8):844–60.
209. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2017 Nov;33(9):647–61.
210. He CZ, Zeng ZJ, Liu JQ, Qiu Q, He Y. Autologous serum eye drops for patients with dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med*. 2024;11:1430785.
211. Rodríguez Calvo-de-Mora M, Domínguez-Ruiz C, Barrero-Sojo F, Rodríguez-Moreno G, Antúnez Rodríguez C, Ponce Verdugo L, et al. Autologous versus allogeneic versus umbilical cord sera for the treatment of severe dry eye disease: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022 Mar;100(2):e396–408.
212. Zhang Y, Li N, Ge Z, Li F. Blood component therapy for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Med*. 2024;11:1500160.
213. Landsend ECS, Istre M, Utheim TP. Lifitegrast in Treatment of Dry Eye Disease-A Practical, Narrative Expert Review. *J Ophthalmol*. 2025;2025:6504111.
214. Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG, Rittiphairoj T, Hauswirth S, Gregory D, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Oct 21;10(10):CD015070.
215. Ranjan A, Basu S, Singh S. Punctal cauterization in dry eye disease: A systematic review. *Ocul Surf*. 2024 Oct;34:235–40.
216. Wolffsohn JS, Semp DA, Dutta D, Jones L, Craig JP, TFOS ambassadors. Clinical practice patterns in the management of dry eye disease: A TFOS international survey 2023-24. *Ocul Surf*. 2025 Apr;36:164–72.

217. Jin Y, Seo KY, Kim SW. Comparing two mucin secretagogues for the treatment of dry eye disease: a prospective randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2024 June 10;14(1):13306.
218. Taloni A, Coco G, Pellegrini M, Scordia V, Giannaccare G. Efficacy of Perfluorohexyloctane for the Treatment of Patients with Dry Eye Disease: A Meta-Analysis. *Ophthalmic Res.* 2025;68(1):41–51.
219. Kate A, Basu S. Systemic Immunosuppression in Cornea and Ocular Surface Disorders: A Ready Reckoner for Ophthalmologists. *Semin Ophthalmol.* 2022 Apr 3;37(3):330–44.
220. Xia Y, Zhang Y, Du Y, Wang Z, Cheng L, Du Z. Comprehensive dry eye therapy: overcoming ocular surface barrier and combating inflammation, oxidation, and mitochondrial damage. *J Nanobiotechnology.* 2024 May 9;22(1):233.
221. Chen KY, Chan HC, Chan CM. Is Botulinum toxin A effective in treating dry eye disease? A systematic review and meta-analysis. *Eye Lond Engl.* 2025 Apr 9;
222. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Feb;66(2):190–4.
223. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Mar;37(3):588–98.
224. Vanathi M. Corneal epithelial thickness mapping. *Indian J Ophthalmol.* 2024 Feb 1;72(2):155–6.
225. Karmiris E, Tsiogka A, Tsiripidis K, Papakonstantinou E, Georgalas I, Chalkiadaki E. Correlations of Corneal Endothelial Morphology and Corneal Thickness With Anterior Segment Parameters in Healthy Individuals. *Cornea.* 2024 June 1;43(6):764–70.
226. Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol.* 1968 Sept;13(2):57–96.
227. Garcia PN, Chamon W, Allemann N. Comparability of corneal thickness and opacity depth assessed by OCT and UBM. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2021 July;259(7):1915–23.
228. Wolffsohn JS, Peterson RC. Anterior ophthalmic imaging. *Clin Exp Optom.* 2006 July;89(4):205–14.
229. Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye Lond Engl.* 2018 May;32(5):915–23.
230. Sun Y, Guo Y, Pang R, Peng J, Cao K, Wang N. Corneal biomechanical properties and potential influencing factors in varying degrees of myopia. *Sci Rep.* 2024 Sept 4;14(1):20626.
231. Priyadarsini S, Whelchel A, Nicholas S, Sharif R, Riaz K, Karamichos D. Diabetic keratopathy: Insights and challenges. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(5):513–29.
232. Kashkouli MB, Alemzadeh SA, Aghaei H, Pakdel F, Abdolalizadeh P, Ghazizadeh M, et al. Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. *Ocul Surf.* 2018 Oct;16(4):458–62.
233. Ferdousi M, Kalteniece A, Petropoulos I, Azmi S, Dhage S, Marshall A, et al. Diabetic Neuropathy Is Characterized by Progressive Corneal Nerve Fiber Loss in the Central and Inferior Whorl Regions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Mar 9;61(3):48.

234. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):43–50.
235. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019 May;38(5):658–61.
236. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2013 Aug;42(7):507–16.
237. Brandt CR. The role of viral and host genes in corneal infection with herpes simplex virus type 1. *Exp Eye Res*. 2005 May;80(5):607–21.
238. Biswas S, Gaviria M, Malheiro L, Marques JP, Giordano V, Liang H. Latest Clinical Approaches in the Ocular Management of Cystinosis: A Review of Current Practice and Opinion from the Ophthalmology Cystinosis Forum. *Ophthalmol Ther*. 2018 Dec;7(2):307–22.
239. Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: A Clinical Update. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Sept;25(9):603–9.
240. Wybar K. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. *Br J Ophthalmol*. 1977 Apr;61(4):302.
241. Forrester JV. The eye: basic sciences in practice. 4th edition. Edinburgh ; Elsevier; 2016.
242. Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system. Fourth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2022.
243. Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol*. 2001 Nov;85(11):1277–82.
244. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901–11.
245. Yildiz P, Kebapci MN, Colak E, Mutlu F, Simsek T, Yildirim N. Relationship between hyperglycemia and intraocular pressure, corneal biomechanics, and corneal topography during the oral glucose tolerance test in nondiabetic patients. *Int Ophthalmol*. 2024 Aug 13;44(1):347.
246. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, Chen J, et al. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Mar;57:26–45.
247. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmol* 1755375X. 2016 May;94(3):217–25.
248. Hashemi H, Yekta A, Khodamoradi F, Aghamirsalim M, Asharlous A, Assadpour M, et al. Anterior chamber indices in a population-based study using the Pentacam. *Int Ophthalmol*. 2019 Sept;39(9):2033–40.
249. Saad A, Steinberg J, Frings A. Repeatability of pupil diameter measurements using three different topography devices. *PloS One*. 2023;18(8):e0290417.
250. Yu J, Xu Y, Wang X, Qian Y. Tomographic characteristics of thick corneas. *BMC Ophthalmol*. 2025 Feb 10;25(1):69.
251. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Mar;32(3):456–9.

252. Kurita N, Mayama C, Tomidokoro A, Aihara M, Araie M. Potential of the pentacam in screening for primary angle closure and primary angle closure suspect. *J Glaucoma*. 2009 Sept;18(7):506–12.
253. Uçakhan OO, Ozkan M, Kanpolat A. Anterior chamber parameters measured by the Pentacam CES after uneventful phacoemulsification in normotensive eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009 Aug;87(5):544–8.
254. Zhao Q, Li N yang, Zhong X wu. Determination of anterior segment changes with Pentacam after phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Nov;40(8):786–91.
255. Zaabaar E, Kyei S, Parkson Brew MAA, Boadi-Kusi SB, Assiamah F, Asiedu K. The utility of measures of anterior segment parameters of a Pentacam Scheimpflug tomographer in discriminating high myopic astigmatism from keratoconus. *PloS One*. 2021;16(12):e0260648.
256. BMJ Publishing Group Ltd. BMA House TS. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 June 1;105(Suppl 1):1–169.
257. Shan S, Wu J, Cao J, Feng Y, Zhou J, Luo Z, et al. Global incidence and risk factors for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Glob Health*. 2024 Nov 8;14:04252.
258. Zong FF, Jia DD, Huang GK, Pan M, Hu H, Song SY, et al. New perspectives on DNA methylation modifications in ocular diseases. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(2):340–50.
259. Zhao J, Wang S, Zhong W, Yang B, Sun L, Zheng Y. Oxidative stress in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med*. 2016 Oct;38(4):995–1002.
260. Zukerman R, Harris A, Oddone F, Siesky B, Verticchio Vercellin A, Ciulla TA. Glaucoma Heritability: Molecular Mechanisms of Disease. *Genes*. 2021 July 27;12(8):1135.
261. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021 July 2;11(1):13762.
262. Liang YJ, Wang YY, Rong SS, Chen ZJ, Chen SY, Tham JA, et al. Genetic Associations of Primary Angle-Closure Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2024 May 1;142(5):437–44.
263. Fujita A, Vu DM, Aziz K, Chang TC, Chung IY, Ciociola EC, et al. Treatment Patterns of Childhood Glaucoma in the United States: Analysis of IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight). *Am J Ophthalmol*. 2025 Mar;271:210–21.
264. Salvetat ML, Pellegrini F, Spadea L, Salati C, Zeppieri M. Pharmaceutical Approaches to Normal Tension Glaucoma. *Pharm Basel Switz*. 2023 Aug 17;16(8):1172.
265. Leung DYL, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2022 Mar;50(2):247–59.
266. Lee K, Yang H, Kim JY, Seong GJ, Kim CY, Bae HW. Risk Factors Associated with Structural Progression in Normal-Tension Glaucoma: Intraocular Pressure, Systemic Blood Pressure, and Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 July 1;61(8):35.

267. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(4):458–72.
268. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Adeleke M, Vickerstaff V, Ambler G, et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2023 Feb;130(2):139–51.
269. Konstantakopoulou E, Gazzard G, Garway-Heath D, Adeleke M, Ambler G, Vickerstaff V, et al. Selective Laser Trabeculoplasty After Medical Treatment for Glaucoma or Ocular Hypertension. *JAMA Ophthalmol*. 2025 Apr 1;143(4):295–302.
270. Gagrani M, Garg I, Ghatge D. Surgical interventions for primary congenital glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 25;8(8):CD008213.
271. Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010 Nov;128(11):1420–6.
272. Shoji T, Sato H, Ishida M, Takeuchi M, Chihara E. Assessment of glaucomatous changes in subjects with high myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 25;52(2):1098–102.
273. Horn FK, Mardin CY, Laemmer R, Baleanu D, Juenemann AM, Kruse FE, et al. Correlation between local glaucomatous visual field defects and loss of nerve fiber layer thickness measured with polarimetry and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 May;50(5):1971–7.
274. Chen TC, Hoguet A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Takusagawa HL, et al. Spectral-Domain OCT: Helping the Clinician Diagnose Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018 Nov;125(11):1817–27.
275. Vazquez LE, Bye A, Aref AA. Recent developments in the use of optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Mar 1;32(2):98–104.
276. Akman A. Interpretation of Imaging Data from Cirrus HD-OCT. In: Akman A, Bayer A, Nouri-Mahdavi K, editors. *Optical Coherence Tomography in Glaucoma: A Practical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2025 Aug 27]. p. 41–54. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-94905-5_5
277. Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. *PloS One*. 2018;13(1):e0190621.
278. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12S):S57–65.
279. Flores AM, Casey SD, Felix CM, Phuan PW, Verkman AS, Levin MH. Small-molecule CFTR activators increase tear secretion and prevent experimental dry eye disease. *FASEB J*. 2016 May;30(5):1789–97.
280. Giblin JP, Comes N, Strauss O, Gasull X. Ion Channels in the Eye: Involvement in Ocular Pathologies. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;104:157–231.

281. Lindgren ES, Cil O, Verkman AS, Pasricha ND. Ocular Surface Ion Transport and Dry Eye Disease. *Curr Ophthalmol Rep.* 2022 Dec;10(4):188–97.
282. Pasricha ND, Smith AJ, Levin MH, Schallhorn JM, Verkman AS. Ocular Surface Potential Difference Measured in Human Subjects to Study Ocular Surface Ion Transport. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 Oct;9(11):20.
283. Liberski S, Confalonieri F, Cofta S, Petrovski G, Kocięcki J. Ocular Changes in Cystic Fibrosis: A Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan;25(12):6692.
284. Berczeli O, Vizvári E, Katona M, Török D, Szalay L, Rárosi F, et al. Novel Insight Into the Role of CFTR in Lacrimal Gland Duct Function in Mice. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2018 Jan 5;59(1):54.
285. Wu J, Wang X, Zhao Y, Hou Y, Gong P. Overview of CFTR activators and their recent studies for dry eye disease: a review. *RSC Med Chem.* 2023 Dec 13;14(12):2459–72.
286. Levin MH, Verkman AS. Aquaporins and CFTR in ocular epithelial fluid transport. *J Membr Biol.* 2006 Mar;210(2):105–15.
287. Lee HK, Park J, Kim BR, Jun I, Kim T im, Namkung W. Isorhamnetin Ameliorates Dry Eye Disease via CFTR Activation in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(8):3954.
288. Felix CM, Lee S, Levin MH, Verkman AS. Pro-Secretory Activity and Pharmacology in Rabbits of an Aminophenyl-1,3,5-Triazine CFTR Activator for Dry Eye Disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4506–13.
289. Mrugacz M, Kaczmarek M, Bakunowicz-Lazarczyk A, Zelazowska B, Wysocka J, Minarowska A. IL-8 and IFN-gamma in tear fluid of patients with cystic fibrosis. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* 2006 Feb;26(2):71–5.
290. 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 July;30(7):509–12.
291. Mrugacz M, Zak J, Bakunowicz-Lazarczyk A, Wysocka J, Minarowska A. Flow cytometric analysis of HLA-DR antigen in conjunctival epithelial cells of patients with cystic fibrosis. *Eye Lond Engl.* 2007 Aug;21(8):1062–6.
292. Mrugacz M, Zak J, Bakunowicz-Lazarczyk A, Wysocka J, Kaczmarek M. ICAM-1 expression on conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007 May;72(3):204–8.
293. Caterino M, Fedele R, Carnovale V, Castaldo A, Gelzo M, Iacotucci P, et al. Lipidomic alterations in human saliva from cystic fibrosis patients. *Sci Rep.* 2023 Jan 12;13(1):600.
294. Mrugacz M, Kasacka I, Bakunowicz-Lazarczyk A, Kaczmarek M, Kulak W. Impression cytology of the conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis. *Eye Lond Engl.* 2008 Sept;22(9):1137–40.
295. Morkeberg JC, Edmund C, Prause JU, Lanng S, Koch C, Michaelsen KF. Ocular findings in cystic fibrosis patients receiving vitamin A supplementation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1995 Nov;233(11):709–13.

296. Ferreira FC, Buarque CD, Lopes-Pacheco M. Organic Synthesis and Current Understanding of the Mechanisms of CFTR Modulator Drugs Ivacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor. *Mol Basel Switz.* 2024 Feb 10;29(4):821.
297. Hisert KB, Birket SE, Clancy JP, Downey DG, Engelhardt JF, Fajac I, et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir Med.* 2023 Oct;11(10):916–31.
298. Schneider-Futschik EK, Zhu Y, Li D, Habgood MD, Nguyen BN, Pankonien I, et al. The role of CFTR in the eye, and the effect of early highly effective modulator treatment for cystic fibrosis on eye health. *Prog Retin Eye Res.* 2024;101299-.
299. Mesentier-Louro LA, Shariati MA, Dalal R, Camargo A, Kumar V, Shamskhou EA, et al. Systemic hypoxia led to little retinal neuronal loss and dramatic optic nerve glial response. *Exp Eye Res.* 2020 Apr;193:107957.
300. Kaštelan S, Kozina L, Alaber M, Tomić Z, Andrešić M, Bakija I, et al. Neuro-Ophthalmological Disorders Associated with Obstructive Sleep Apnoea. *Int J Mol Sci.* 2025 July 11;26(14):6649.
301. Rodríguez-Pérez J, Andreu-Martínez R, Daza R, Fernández-Arroyo L, Hernández-García A, Díaz-García E, et al. Oxidative Stress and Inflammation in Hypoxemic Respiratory Diseases and Their Comorbidities: Molecular Insights and Diagnostic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Apnea. *Antioxid Basel Switz.* 2025 July 8;14(7):839.
302. Mentek M, Aptel F, Godin-Ribuot D, Tamisier R, Pepin JL, Chiquet C. Diseases of the retina and the optic nerve associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr;38:113–30.
303. Liu PK, Chiu TY, Wang NK, Levi SR, Tsai MJ. Ocular Complications of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Med.* 2021 July 31;10(15):3422.
304. Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC, Lo YL, Schory K, Dover L, et al. Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. *Thorax.* 2007;62(10):861–7.
305. Kiernan EA, Smith SMC, Mitchell GS, Watters JJ. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia. *J Physiol.* 2016 Mar 15;594(6):1563–77.
306. Ozcimen M, Sakarya Y, Kurtipek E, Bekci TT, Goktas S, Sakarya R, et al. Peripapillary choroidal thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(1):26–30.
307. Ahmed NO, Shaaban YM, Ezzelregal HG. Evaluation of the impact of COPD severity grading and oxygen saturation on the retinal nerve fiber layer thickness and subfoveal choroidal thickness in COPD patients. *Egypt J Bronchol.* 2021 Oct 15;15(1):45.
308. Leggewie B, Gouveris H, Bahr K. A Narrative Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Glaucoma in Adults. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(17):10080.
309. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet.* 2016 Nov;388(10059):2519–31.

310. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020 Feb;65(2):233–51.
311. Giannakouras P, Kanakis M, Diamantea F, Tzetis M, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, et al. Ophthalmologic manifestations of adult patients with cystic fibrosis. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Apr 8;11206721211008780.
312. Nebbioso M, Quattrucci S, Leggieri E, Spadea L, Vingolo EM. Cystic fibrosis and new trends by ophthalmological evaluation: a pilot study. *BioMed Res Int*. 2014;2014:580373.
313. Montgomery ST, Mall MA, Kicic A, Stick SM, AREST CF. Hypoxia and sterile inflammation in cystic fibrosis airways: mechanisms and potential therapies. *Eur Respir J*. 2017 Jan;49(1):1600903.
314. Moliteo E, Sciacca M, Palmeri A, Papale M, Manti S, Parisi GF, et al. Cystic Fibrosis and Oxidative Stress: The Role of CFTR. *Mol Basel Switz*. 2022 Aug 21;27(16):5324.
315. Saegebrecht LS, Röhlig M, Schaub F, Ballmann M, Stachs O, Fischer DC. Glycemic Variability and the Thickness of Retinal Layers in Cystic Fibrosis Patients with and without Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Curr Eye Res*. 2024 July;49(7):759–67.
316. Gutiérrez P, Jiménez L, Martínez J, Alba C, Girón MV, Olveira G, et al. Dry eye disease and morphological changes in the anterior chamber in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2025 May;24(3):626–33.
317. Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2023 Nov;22(6):963–8.
318. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Guideline for diagnosis and treatment of respiratory involvements in cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol*. 2001 Sept;37(8):316–24.
319. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respir Med*. 2022 Nov;203:106984.
320. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie Cr. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
321. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(3):217–24.
322. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020 Mar;157(3):603–11.
323. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 June;179(3):783–8.
324. Martínez-García MÁ, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *Arch Bronconeumol*. 2018 Feb 1;54(2):79–87.

325. Directrices para el envío de especímenes a los lab.pdf [Internet]. [cited 2025 May 25]. Available from: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsa-s-media-pdf_publicacion/2021/DIRECTRICES.pdf
326. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematol Roma*. 2016;101(11):1434–41.
327. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1357–67.
328. Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275–84.
329. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The Bronchiectasis Severity Index: An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
330. De la Rosa Carrillo D, Oliveira C, García-Clemente M, Girón-Moreno RM, Nieto-Royo R, Navarro-Rolon A, et al. COPD Assessment Test in Bronchiectasis: Minimum Clinically Important Difference and Psychometric Validation: A Prospective Study. *Chest*. 2020 Apr;157(4):824–33.
331. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*. 1982 July;94(1):91–6.
332. DeCarlo DK, McGwin G, Searcey K, Gao L, Snow M, Waterbor J, et al. Trial frame refraction versus autorefraction among new patients in a low-vision clinic. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 2;54(1):19–24.
333. Bailey IL, Bullimore MA, Raasch TW, Taylor HR. Clinical grading and the effects of scaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Feb;32(2):422–32.
334. Clement CI, Parker DGA, Goldberg I. Intra-Ocular Pressure Measurement in a Patient with a Thin, Thick or Abnormal Cornea. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:35–43.
335. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004 Apr;23(3):272–85.
336. 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.
337. Sambursky R, Davitt WF, Friedberg M, Tauber S. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea*. 2014 Aug;33(8):812–8.
338. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367–408.
339. Benitez-del-Castillo J, Nowrouzi A, Rodriguez-Calzadilla M, Mota-Chozas I, Pinazo-Duran MD. Detection of occludable angle with anterior segment optical coherence tomography and Pentacam as non-contact screening methods. *Int Ophthalmol*. 2022 July 1;42(7):2093–105.

340. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sept 29;52(10):7731–7.
341. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
342. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jan;27(1):45–88.
343. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 21;52(11):8323–9.
344. Hood DC, Slobodnick A, Raza AS, de Moraes CG, Teng CC, Ritch R. Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Feb 3;55(2):632–49.
345. Lisboa R, Paranhos A, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 13;54(5):3417–25.
346. Leung CK shun, Cheung CYL, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan;51(1):217–22.
347. Firat PG, Doganay S, Demirel EE, Colak C. Comparison of ganglion cell and retinal nerve fiber layer thickness in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma with spectral-domain OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):831–8.
348. Tan O, Chopra V, Lu ATH, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2305-2314.e1-2.
349. Yamada H, Hangai M, Nakano N, Takayama K, Kimura Y, Miyake M, et al. Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 2014 Dec;158(6):1318-1329.e3.
350. Hood DC, Wang DL, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. The Locations of Circumpapillary Glaucomatous Defects Seen on Frequency-Domain OCT Scans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 8;54(12):7338–43.
351. Medeiros FA, Vizzeri G, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Weinreb RN. Comparison of retinal nerve fiber layer and optic disc imaging for diagnosing glaucoma in patients suspected of having the disease. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1340–6.
352. Zhang J, Lin L, Chen X, Wang S, Wei Y, Zhou W, et al. Conjunctival Fluid Secretion Impairment via CaCC-CFTR Dysfunction Is the Key Mechanism in Environmental Dry Eye. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 19;23(22):14399.
353. Sharma B, Soni D, Saxena H, Stevenson LJ, Karkhur S, Takkar B, et al. Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2804–12.

354. Moshirfar M, Brown AH, Sulit CA, Corbin WM, Ronquillo YC, Hoopes PC. Corneal Refractive Surgery Considerations in Patients with Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders. *Int Med Case Rep J.* 2022;15:647–56.
355. Stern ME, Theofilopoulos AN, Steven P, Niederkorn JY, Fox R, Calonge M, et al. Immunologic basis for development of keratoconjunctivitis sicca in systemic autoimmune diseases: Role of innate immune sensors. *Ocul Surf.* 2024 Apr;32:130–8.
356. Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K. Autoimmune Epithelitis and Chronic Inflammation in Sjögren's Syndrome-Related Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 30;22(21):11820.
357. Yamaguchi T. Inflammatory Response in Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Nov 1;59(14):DES192–9.
358. Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, et al. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3111.
359. Liu Z, Xie H, Li L, Jiang D, Qian Y, Zhu X, et al. Single-cell landscape reveals the epithelial cell-centric pro-inflammatory immune microenvironment in dry eye development. *Mucosal Immunol.* 2024 June;17(3):491–507.
360. Hong S, Yi JH, Kang SY, Seong GJ, Kim CY. Detection of Occludable Angles with the Pentacam and the Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Yonsei Med J.* 2009 Aug 31;50(4):525–8.
361. Anterior Chamber Depth and Chamber Angle and Their Associations with Ocular and General Parameters: The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008 May 1;145(5):929-936.e1.
362. Liu C, Nongpiur ME, Cheng CY, Khor CC, Yu M, Husain R, et al. Evaluation of Primary Angle-Closure Glaucoma Susceptibility Loci for Estimating Angle Closure Disease Severity. *Ophthalmology.* 2021 Mar 1;128(3):403–9.

11. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

11.1 Publicaciones que avalan la tesis doctoral.

Artículo 1: P. Gutiérrez Castaño, L. Jiménez, J. Martínez, C. Alba, M.V. Girón, G. Olveira, P. Ruiz-Esteban, C. Olveira Fuster. Dry eye disease and morphological changes in the anterior chamber in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2025; 24 (3) 626–633.



Original Article

Dry eye disease and morphological changes in the anterior chamber in people with cystic fibrosis

Patricia Gutiérrez^{a,1}, Laura Jiménez^a, Jessica Martínez^b, Carmen Alba^c,
María Victoria Girón^b, Gabriel Olveira^d, Pedro Ruiz-Esteban^{c,*}, Casilda Olveira^{e,1,*}

^a Ophthalmology Department, Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, Spain

^b Pulmonology Department, Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, Spain

^c Ophthalmology Department, Virgen de la Victoria University Hospital, University of Malaga, Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA) - Bionand Platform, Spain

^d Endocrinology Department, Regional University Hospital of Malaga, Department of Medicine and Dermatology, University of Malaga, Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA) - Bionand Platform, Spain

^e Nephrology Department, Regional University Hospital of Malaga, University of Malaga, Institute of Biomedical Research in Malaga (IBIMA) - Bionand Platform, RICORS2040 (RD21/0005/0012), E-29010, Malaga, Spain

¹ Pulmonology Department, Regional University Hospital of Malaga, Department of Medicine and Dermatology, University of Malaga, Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA) - Bionand Platform, Malaga, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Cystic fibrosis
CFTR
Dry eye disease
Anterior chamber anatomy
Glaucoma

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis (CF) is caused by variants in a gene that encodes a protein essential for water and ion transport in the epithelial cells of exocrine organs. Given the possible relationship of this protein and conjunctival and corneal epithelium, the aim of this study was to evaluate ophthalmologic alterations in people with CF.
Methods: Forty-five people with CF underwent pulmonary evaluation including inflammatory score (IS). These people along with 98 sex-matched controls underwent ophthalmologic evaluation including dry eye disease (DED) testing, corneal topography using Pentacam™ and macular and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness with optical coherence tomography (OCT).
Results: The CF group presented a higher percentage of pathologic tear break-up time (T-BUT) (55.6 % vs 25 %, $p = 0.001$) and Schirmer's test 1 (40 % versus 19.4 %, $p = 0.009$) than the control group. In the CF group, an inverse correlation was observed between T-BUT and IS ($r = -0.373$, $p = 0.012$), as well as T-BUT and peripheral eosinophilia ($r = -0.338$; $p = 0.023$). People with CF presented lower values of central corneal thickness ($p = 0.009$), thinnest point ($p = 0.006$), anterior chamber volume ($p = 0.034$), and anterior chamber angle ($p = 0.011$) than the control group and lower pRNFL thickness in the superior temporal sector ($p = 0.002$).
Conclusions: Our findings indicate a higher prevalence of dry eye disease (DED) among people with CF compared to controls. The severity of the condition increases with higher systemic inflammation. Additionally, CF may affect the anterior segment of the eye, leading to a reduction in the nerve fiber layer and early signs of glaucoma.

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a disease caused by variants in a gene that encodes the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein [1]. CFTR plays an essential role in the transport of water, chloride ions and sodium reabsorption in the epithelial cells of organs with exocrine function. In people with CF, CFTR variants lead to altered mucociliary clearance, resulting in the development of chronic

bronchial infections that generate an exaggerated inflammatory response [2].

Dry eye disease (DED) is a multifactorial condition characterized by ocular symptoms in which hyperosmolarity of the tear film and ocular surface inflammation play an etiological role [3]. Although the possible ocular involvement of cystic fibrosis is not well defined it is assumed that the disease affects all secretory epithelia including the eye. In this case, the associated ocular surface disease is primarily DED [4–6].

* Corresponding author at: Regional University Hospital of Malaga, Av. de Carlos Haya, 84, Bailén-Miraflores, 29010 Malaga, Spain.
E-mail addresses: pedro.ruiz@ibima.eu (P. Ruiz-Esteban), casi1547@separ.es (C. Olveira).

¹ Patricia Gutiérrez and Casilda Olveira contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.12.009>

Received 11 July 2024; Received in revised form 20 December 2024; Accepted 20 December 2024

Available online 7 January 2025

1569-1993/© 2024 European Cystic Fibrosis Society. Published by Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

11.2. Publicaciones en congresos.

Año 2023

Comunicación	Autores	Congreso	Fecha
Test de OSDI y acortamiento del tiempo de ruptura lagrimal en pacientes con fibrosis quística. Diferencias según genotipos.	Patricia Gutiérrez Castaño, Laura Jiménez Siles, Facundo Uriel Urbinati, Carlos Rocha de Lossada	LV congreso SAO (sociedad andaluza de oftalmología)	19, 20 y 21 de enero de 2023
Prevalencia de enfermedad de ojo seco en pacientes con fibrosis quística	Jessica Martínez Molina, Patricia Gutiérrez Castaño, Julio Fontoba Díaz, Maria Victoria Girón Fernández, Gabriel Olveira Fuster, Casilda Olveira Fuster.	49º congreso NEUMOSUR.	23,24,25 de marzo de 2023
Marcadores de inflamación sistémica en el estudio de ojo seco en pacientes con fibrosis quística.	Patricia Gutiérrez Castaño, Jessica Martínez Molina, Laura Jiménez Siles, Julio Fontoba Díaz, Maria Victoria Girón Fernández, Gabriel Olveira Fuster, Casilda Olveira Fuster.	56º congreso SEPAR	8, 9 y 10 de junio de 2023.

Año 2024

Comunicación	Autores	Congreso	Fecha
Enfermedad de ojo seco en pacientes con fibrosis quística según genotipos.	P. Gutiérrez, J. Martínez, L. Jiménez, A. Cabello Palma, M.V. Girón, C. Olveira Fuster.	50º congreso NEUMOSUR.	14,15 y 16 de marzo de 2024

11.3 Becas

- Beca de ayuda a la investigación NEUMOSUR (asociación de neumología y cirugía torácica del sur). Proyecto de investigación 1.2022 . CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA. Dotación: 6000 euros. Fecha 30.03.25.
- Beca de ayuda a la investigación SEPAR (Sociedad española de neumología y cirugía torácica). Proyecto de investigación: 1359-2023. CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y BRONQUIECTASIAS NO DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA. Dotación 12.000 euros. Fecha 08.06.2023.
- Beca COMM (Colegio oficial de médicos de Málaga). Ayudas a la publicación de artículos científicos. Artículo: Dry eye disease and morphological changes in the anterior chamber in people with Cystic Fibrosis. Dotación 1000 euros. Fecha 22.05.2025

Anexo 1.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente, según la Ley 14/2007 del 13 de Julio.

Las muestras biológicas serán gestionadas por el laboratorio SSPA (Hospital Regional Universitario de Málaga).

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio en el que incluiremos pacientes a los que les realizaremos una evaluación completa oftalmológica incluyendo pruebas que miden las alteraciones de la superficie ocular y OCT (tomografía de coherencia óptica) para objetivar si existen problemas de sequedad ocular o algún tipo de daño en el nervio óptico. La tomografía de coherencia óptica es un estudio de imágenes no invasivo. Utiliza ondas de luz para obtener imágenes en corte transversal de la retina. Con la OCT, su oftalmólogo podrá ver cada una de las diferentes capas que forman la retina. Esto le permitirá a su oftalmólogo hacer un diagrama y medir su grosor. Estas medidas ayudan a determinar el diagnóstico. También proveen orientación sobre el tratamiento del glaucoma y las enfermedades de la retina. Para realizar la prueba deberá sentarse frente a la máquina de OCT y apoyar su cabeza en un soporte para

luego mantenerla inmóvil. Luego, el equipo hará un escaneo de su ojo sin tocarlo. El examen dura alrededor de 5 minutos. Esta prueba se le realizará porque usted tiene fibrosis quística o bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y queremos saber si su enfermedad se relaciona con algún tipo de alteración oftalmológica. Además, utilizaremos sus datos clínicos (edad, síntomas...) y los datos de sus pruebas (espirometría, cultivos de esputos...) para ver si existen otras diferencias. Las pruebas que se realizarán son las habituales en su control clínico en consulta (espirometría, FeNO*, analítica de sangre, cultivos de esputos...). Además, en cada visita se le solicitará su colaboración para la cumplimentación de un cuestionario sobre calidad de vida. Dada la naturaleza del estudio, no utilizaremos fármacos diferentes a los que ya se utilizan en la práctica clínica habitual.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero puede ayudar a responder las preguntas de la hipótesis de trabajo, sobre si la fibrosis quística y las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística se asocian con algún tipo de alteración a nivel oftalmológico.

No existe un riesgo aumentado debido a las pruebas que se realizan como consecuencia del estudio, ya que son las pruebas habituales que se realizan en una consulta monográfica de bronquiectasias y general de oftalmología.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes 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. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones (si existe alguna situación especial por la que se necesitara conocer la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores y al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico.*

Anexo 2.

Consentimiento informado

Nombre del Estudio: Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística.

Yo (nombre y apellidos)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo 3. Informe Comité de Ética de Investigación.

Se adjunta copia del dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Málaga con el código 1760-N-21. Fecha Octubre de 2012



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 28/10/2021 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Patricia Gutiérrez Castaño, referido al Proyecto de Investigación: "Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias no debidas a fibrosis quística".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)	Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)
Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UMA)	D ^a . Ana Díaz Ruiz (Licenciada en Derecho)
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)	
Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)	
D ^a . Inmaculada Doña Díaz (Alergología)	
Dra. M ^a Dolores López Carmona (Medicina Interna)	
Dr. Jesús López del Peral (Esp. Protec. Datos)	
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)	
Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)	
Dra. Marta Blasco Alonso (Obst. y Ginecología)	
Dra. Begoña Jiménez Rodríguez (UGC Oncología)	
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	
Dr. Andrés Fontalba Navas (UGC Salud Mental)	
Dra. Elena Sánchez Yáñez	
Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)	

Málaga, a 29 de octubre de 2021

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

Anexo 4.

Escala de disnea mMRC

La escala modificada del Medical Research Council (mMRC) evalúa el grado de disnea percibida por el paciente en actividades cotidianas. Se clasifica en cinco grados (0 a 4), siendo 0 la ausencia de disnea con ejercicio intenso y 4 la presencia de disnea en reposo o con actividades mínimas como vestirse.

Extraído de: Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988 Mar;93(3):580–586.

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso.
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Anexo 5.

Adaptado del sistema de puntuación de Bhalla, utilizado para evaluar la gravedad y extensión de las bronquiectasias y otras alteraciones estructurales pulmonares mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Cada categoría se puntúa de 0 a 3, donde una puntuación más alta indica mayor severidad. Extraído de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 Sep;179(3):783–788.

Categorías	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	Ausente	Leve (luz discretamente mayor que el diámetro de arteria adyacente)	Moderada (luz 2–3 veces mayor que el diámetro de la arteria)	Grave (luz >3 veces el diámetro de la arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (igual al diámetro del vaso adyacente)	Moderado (pared 1–2 veces el diámetro del vaso adyacente)	Grave (pared >2 veces el diámetro del vaso adyacente)
Extensión bronquiectasias (n.º segmentos)	Ausente	1–5	6–9	>9
Extensión tapones mucosos (n.º segmentos)	Ausente	1–5	6–9	>9
Saculaciones o abscesos (n.º segmentos)	Ausente	1–5	6–9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Hasta 4.ª GE	Hasta 5.ª GE	Hasta 6.ª GE y distal
Número de bullas	Ausente	Unilateral (≤ 4)	Bilateral (≤ 4)	>4
Enfisema (n.º segmentos)	Ausente	1–5	>5	
Atelectasias / consolidaciones	Ausente	Subsegmentarias	Segmentarias / Lobares	

Anexo 6.

Representación de la escala de Reiff para la evaluación de bronquiectasias mediante TCAR.

Esta escala asigna una puntuación a cada lóbulo pulmonar afectado según el tipo de bronquiectasia: 1 punto para formas cilíndricas, 2 puntos para varicosas y 3 puntos para quísticas. La puntuación total refleja la gravedad estructural de la enfermedad. Extraído de: Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. *CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types*. AJR Am J Roentgenol. 1995 Aug;165(2):261–267.

Lóbulo pulmonar	Tipo de bronquiectasia	Puntuación asignada
Lóbulo superior derecho	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3
Lóbulo medio derecho	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3
Lóbulo inferior derecho	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3
Lóbulo superior izquierdo	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3
Língula (considerado lóbulo independiente)	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3
Lóbulo inferior izquierdo	Cilíndrica / Varicosa / Quística	1 / 2 / 3

Anexo 7.

Composición y método de cálculo del índice inflamatorio total a partir de deciles de biomarcadores sistémicos

Cada biomarcador se dividió en deciles según su distribución en la cohorte. Los valores intermedios (deciles 5 y 6) se puntuaron con 0. Los deciles más bajos (1–4) recibieron puntuaciones negativas (-4 a -1) y los más altos (7–10), puntuaciones positivas (+1 a +4). La suma de las puntuaciones individuales proporciona el índice inflamatorio total, que refleja la carga inflamatoria sistémica global del paciente.

Extraído de: 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):1434–1441.

Biomarcador	Unidad	Puntuación asignada por decil
Eosinófilos	$\times 10^9/L$	Deciles 1–2: -4 a -3 Deciles 3–4: -2 a -1 Deciles 5–6: 0 Deciles 7–8: +1 a +2 Deciles 9–10: +3 a +4
Neutrófilos	$\times 10^9/L$	Igual distribución y puntuación que eosinófilos
Proteína C reactiva (PCR)	mg/L	Igual distribución y puntuación que eosinófilos
Alfa-1 antitripsina	mg/dL	Igual distribución y puntuación que eosinófilos

Anexo 8.

Sistema de puntuación FACED para la evaluación de la gravedad en pacientes con bronquiectasias

El índice FACED es una escala clínica validada que permite estratificar la gravedad de las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística. Se compone de cinco variables: FEV₁ (% teórico), edad, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, extensión radiológica (número de lóbulos afectados) y grado de disnea según la escala mMRC.

La puntuación total oscila entre 0 y 7 puntos, clasificando a los pacientes en tres niveles de gravedad: leve (0–2 puntos), moderada (3–4 puntos) y grave (5–7 puntos).

Extraído de: Martínez-García MA, de Gracia J, Vendrell M, et al. *Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score*. Eur Respir J. 2014;43(5):1357–1367.

Variable	Categorías	Puntuación
F (FEV ₁ % teórico)	≥ 50%	0
	36–49%	1
	≤ 35%	2
A (Edad)	< 70 años	0
	≥ 70 años	1
C (Colonización por P. aeruginosa)	No	0
	Sí	1
E (Extensión radiológica)	1–2 lóbulos afectados	0
	≥ 3 lóbulos afectados	1
D (Disnea - escala mMRC)	Grado 0–2	0
	Grado 3–4	1

Anexo 9.

Sistema de puntuación de la escala multidimensional E-FACED.

El índice E-FACED es una extensión del sistema FACED que incorpora una variable adicional: el número de exacerbaciones con ingreso hospitalario en el último año. Este parámetro mejora la capacidad del modelo para predecir eventos clínicos adversos, especialmente en pacientes con alta frecuencia de agudizaciones. Las seis variables que lo componen son: FEV₁ (% teórico), edad, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, extensión radiológica (número de lóbulos afectados), disnea (escala mMRC) y exacerbaciones graves. La puntuación total varía entre 0 y 9 puntos, clasificando a los pacientes en tres niveles de gravedad: leve (0–3), moderada (4–6) y grave (7–9). Extraído de: Martínez-García MA, Athanazio R, Girón R, et al. *Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:275–284.

¹ Lóbulo medio y llingula considerados como lóbulos independientes.

Variable	Valores	Puntuación
Exacerbaciones con ingreso hospitalario (año previo)	No	0
	Al menos 1	2
FEV ₁ (% predicho)	Al menos 50%	0
	Menos del 50%	2
Edad (Age)	Menos de 70 años	0
	Al menos 70 años	2
Infección (colonización) por <i>P. aeruginosa</i>	No	0
	Sí	1
Extensión radiológica (n.º de lóbulos) ¹	1–2 lóbulos	0
	Más de 2 lóbulos	1
Disnea (escala MRC modificada)	0–II	0
	III–IV	1

Anexo 10.

Sistema de puntuación BSI (Bronchiectasis Severity Index).

El índice BSI (Bronchiectasis Severity Index) es un sistema de puntuación multidimensional diseñado para predecir el riesgo de mortalidad, hospitalización y deterioro clínico en pacientes con bronquiectasias. Integra nueve variables clínicas, funcionales, microbiológicas y radiológicas: edad, índice de masa corporal (IMC), FEV₁ (% del valor teórico), número de exacerbaciones y hospitalizaciones en el año previo, grado de disnea (escala mMRC), colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización por otros patógenos y número de lóbulos afectados en la TCAR. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 26 puntos, permitiendo clasificar a los pacientes en tres grupos de gravedad: leve (0–4 puntos), moderada (5–8 puntos) y grave (≥ 9 puntos).

Extraído de: Chalmers JD, Goeminne PC, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576–585.

Variable	Categorías	Puntuación
Edad	< 50 años	0
	50–69 años	2
	70–79 años	4
	≥ 80 años	6
IMC	≥ 18.5	0
	< 18.5	2
FEV ₁ (% predicho)	$\geq 80\%$	0
	50–79%	1
	30–49%	2
	< 30%	3
Exacerbaciones en el último año	0–2	0
	≥ 3	2
Ingresos hospitalarios en el último año	0	0
	≥ 1	5
Disnea (escala mMRC)	0–1	0
	2	1
	3	2
	4	3
Colonización por <i>P. aeruginosa</i>	No	0
	Sí	3
Colonización por otros patógenos	No	0
	Sí	1
Lóbulos afectados (TCAR)	1–2 lóbulos	0
	≥ 3 lóbulos	1

Anexo 11.

Ítems y dimensiones del cuestionario CAT (COPD Assessment Test).

El cuestionario CAT es una herramienta validada para cuantificar el impacto de los síntomas respiratorios en la calidad de vida relacionada con la salud. Consta de 8 ítems, cada uno puntuado de 0 a 5, que evalúan aspectos como tos, disnea, energía vital, limitación en la actividad física, entre otros. La puntuación total oscila entre 0 (sin impacto) y 40 (impacto máximo). Aunque fue diseñado inicialmente para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), su utilidad ha sido extendida a otras enfermedades respiratorias crónicas como las bronquiectasias y la fibrosis quística, gracias a su simplicidad, fiabilidad y sensibilidad para captar cambios clínicos relevantes.

Extraído de: Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. Eur Respir J. 2009 Sep;34(3):648–654.

Ítem	Dimensión evaluada
1	Tos
2	Expectoración
3	Sensación de presión en el pecho
4	Dificultad para subir cuestas o escaleras
5	Limitación en actividades domésticas
6	Confianza para salir de casa
7	Calidad del sueño
8	Nivel de energía

Anexo 12.

Dominios evaluados por el cuestionario CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, versión adultos).

El CFQ-R es un cuestionario específico para pacientes con fibrosis quística, diseñado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desde una perspectiva multidimensional. En su versión para adolescentes y adultos, incluye 12 dominios que exploran aspectos físicos, emocionales, sociales y funcionales del bienestar del paciente. Cada dominio se puntúa de 0 a 100, donde valores más altos reflejan mejor calidad de vida en esa área. Es considerado el instrumento de referencia para monitorizar el impacto clínico y psicosocial de la enfermedad, y ha sido validado en formato electrónico para facilitar su uso en la práctica clínica y en estudios de seguimiento.

Extraído de: Solé A, Oliveira C, Pérez I, Hervás D, Valentine V, Baca Yopez AN, 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):672–679.

Dominio	Descripción
Capacidad física	Limitación para realizar actividades físicas diarias
Limitaciones de rol	Impacto de la FQ en la realización de responsabilidades cotidianas
Vitalidad	Nivel de energía o fatiga
Estado emocional	Ansiedad, tristeza, irritabilidad
Aislamiento social	Percepción de exclusión o dificultad para relacionarse
Imagen corporal	Satisfacción con el propio cuerpo
Problemas de alimentación	Dificultades para comer o mantener el apetito
Carga del tratamiento	Tiempo, esfuerzo y molestias asociadas al tratamiento diario
Percepción de la salud	Evaluación subjetiva del estado general de salud
Problemas de peso	Preocupación por el peso corporal
Síntomas respiratorios	Tos, disnea, mucosidad
Síntomas digestivos	Dolor abdominal, flatulencia, cambios en el tránsito intestinal

Anexo 13.

Estructura, puntuación e interpretación clínica del cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index).

El cuestionario OSDI es una herramienta validada para la evaluación de síntomas de ojo seco y su impacto funcional. Consta de 12 ítems distribuidos en tres dominios: síntomas oculares, actividades visuales y molestias ambientales. Cada ítem se valora en una escala de 0 a 4 puntos, y la puntuación total se calcula mediante una fórmula estandarizada. La interpretación del resultado permite clasificar al paciente en uno de cuatro grados de severidad: normal, leve, moderado o severo. Es ampliamente utilizado en la práctica clínica y en estudios de investigación para monitorizar la evolución del síndrome de ojo seco y su respuesta al tratamiento.

Extraído de: Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. Arch Ophthalmol. 2000;118(5):615–621.

Sección	Contenido	Ítems	Escala de respuesta
A. Síntomas oculares	Ojos sensibles a la luz, sensación de arena, dolor o irritación, visión borrosa, visión reducida	Preguntas 1 a 5	0 (Nunca) a 4 (Constantemente)
B. Impacto en tareas visuales	Dificultad para leer, conducir de noche, usar ordenador o cajero, ver la televisión	Preguntas 6 a 9	0 (Nunca) a 4 (Constantemente)
C. Discomfort ambiental	Molestias en ambientes con viento, baja humedad o aire acondicionado	Preguntas 10 a 12	0 (Nunca) a 4 (Constantemente)

Cálculo del OSDI total:

$$\text{OSDI} = ([A + B + C] \times 25) \div \text{número de preguntas respondidas}$$

Interpretación clínica del resultado:

Puntuación OSDI	Grado de severidad del ojo seco
0 – 12	Normal
13 – 22	Leve
23 – 32	Moderado
≥ 33	Severo

Anexo 14

Sistema de clasificación Oxford para evaluar el daño en la superficie ocular. Permite graduar la afectación del epitelio corneal y conjuntival en casos de ojo seco y otras alteraciones. Extraído de: Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003;22(7):640-650

Grado	Descripción	Características clínicas
0	Normal	Ausencia de tinción en córnea y conjuntiva.
I	Leve	Mínima tinción puntiforme esparcida en córnea o conjuntiva.
II	Moderada	Mayor número de puntos, confluencia parcial en áreas localizadas.
III	Moderada– Severa	Confluencia evidente de tinción en ≥ 1 cuadrante de la córnea/conjuntiva.
IV	Severa	Áreas extensas de tinción confluyente, afectando varios cuadrantes.
V	Muy severa	Tinción difusa, con defectos epiteliales amplios y extensos.

Esquema de oxford

