

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EL EMBARAZO EN LA FRIBROSIS QUÍSTICA

Miriam Barrecheguren Fernández
Servicio de Neumología

Dirigida por el Dr Javier de Gracia Roldan
Trabajo de investigación, convocatoria de Septiembre 2012

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

1. Introducción pág 3

1.1 La Fibrosis Quística

1.2 Etiología y patogenia

1.2.1 Genética

1.2.2 La función del CFTR

1.3 Diagnóstico

1.3.1 Cribaje neonatal

1.3.2 Criterios diagnósticos

1.3.3 Formas clásicas de presentación

1.4 Manifestaciones clínicas

1.4.1 Manifestaciones pulmonares

1.4.2 Manifestaciones digestivas

1.4.3 La DM en la FQ

1.4.4 Afectación musculoesquelética

1.5 Tratamiento

1.5.1 Tratamiento médico de base

1.5.2 Tratamiento antibiótico

1.5.3 Tratamiento de las complicaciones

1.5.4 Trasplante pulmonar

1.6 El embarazo en la Fibrosis Quística. Antecedentes.

2. Objetivo del estudio pág 8

2.1	Objetivo principal	
2.2	Objetivos secundarios	
3.	Diseño	pág 9
4.	Material y métodos	pág 9
4.1	Período de estudio	
4.2	Población a estudio	
4.3	Criterios de exclusión	
4.4	Diseño del estudio	
4.5	Variables	
4.6	Definiciones	
4.6	Análisis estadístico	
5.	Resultados	pág 13
5.1	Características basales	
5.2	Evolución de la función pulmonar	
5.3	Reagudizaciones	
5.4	Analítica	
5.5	Colonizaciones	
5.6	IMC y saturación	
5.7	Supervivencia	
5.8	Pérdida significativa de FVC y FEV1	
6.	Discusión	pág 46
7.	Conclusiones	pág 49
8.	Bibliografía	pág 50

INTRODUCCIÓN:

Definición

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente en la raza caucásica. El defecto genético da lugar a la disfunción de una proteína llamada reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El CFTR se comporta como un canal de cloro regulador del transporte iónico a través de la membrana apical de las células epiteliales secretoras. La disfunción del CFTR origina afectación multiorgánica siendo el pulmón la causa principal de morbil-mortalidad.

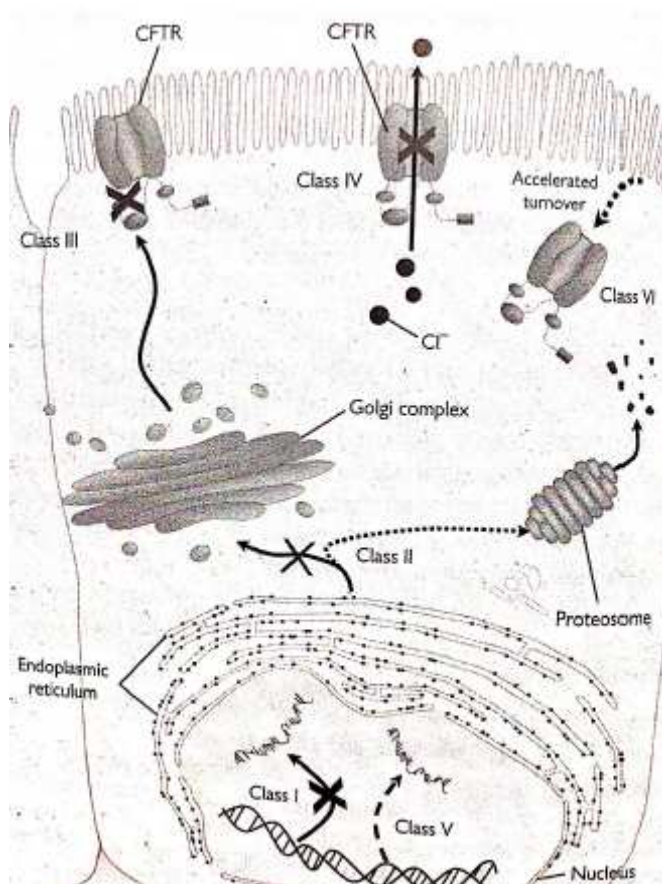
Etiología y Patogenia

Genética

La FQ es una enfermedad monogénica con más de 1900 mutaciones descritas y de transmisión autosómica recesiva. El gen de la FQ se halla en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica una proteína denominada Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (RTFQ o CFTR) . Se trata de la enfermedad genética más frecuente en las personas blancas y se estima que su incidencia es de 1 por cada 6244 nacidos vivos en Cataluña, con una incidencia de portadores de 1:25 en nuestro medio. Esta alta incidencia podría explicarse por un posible efecto protector en los portadores de FQ contra infecciones gastrointestinales como el tifus o cólera (6). Se han identificado más de 1900 mutaciones con gran variabilidad en la clínica, siendo la más frecuente una delección de tres pares de bases (CTT) que codifican la fenilalanina en la posición 508, conocida como F508del. En caucásicos tiene una alta incidencia, de más de 2/3 de las mutaciones de FQ. La expresión fenotípica de cada mutación es difícil de precisar por la baja incidencia de la mayoría de ellas. Sin embargo, las mutaciones han podido ser agrupadas en diferentes Clases según el tipo de alteración producido en la síntesis de la proteína CFTR lo que puede comportar la presencia o no de cierta función residual de la proteína CFTR. La existencia de una función residual de la proteína CFTR se traduce en importantes variaciones en las características fenotípicas de la enfermedad.

Clases de mutaciones.

Todas las mutaciones del gen de la FQ pueden ser agrupadas en seis clases. Clase I: se deben a errores en la transcripción cuyo resultado es una defectuosa o ausencia de expresión de la proteína CFTR en el polo apical de las células epiteliales secretoras; la mutación G542X, que es la segunda mutación más frecuente, pertenece a esta Clase. Clase II: se deben a una alteración en la maduración de la proteína CFTR que son degradadas; la F508del, que es la mutación más frecuente, es la más representativa. Clase III: en estas mutaciones, la proteína CFTR es capaz de madurar y expresarse en la membrana apical de las células epiteliales; pero existe una alteración en la regulación del canal de cloro. Clase IV: estas mutaciones dan origen a una proteína CFTR que madura, alcanzan la membrana apical de las células pero tienen propiedades conductoras alteradas. Clase V: se produce una proteína CFTR normo-funcionante pero en escasa cantidad. Clase VI: estas mutaciones también son capaces de producir una proteína CFTR con función normal pero tienen un *turnover* acelerado. Algunas mutaciones pueden tener propiedades de más de una clase.



Relación fenotipo-genotipo

El fenotipo clínico en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) no viene determinado por un único factor sino que existe una interacción compleja de factores como: el genotipo *CFTR*, la expresión de *CFTR* en diferentes tejidos, la relación entre el canal de cloro *CFTR* y otros canales iónicos, los factores ambientales, y la influencia de genes modificadores. Esto explica que individuos e incluso gemelos univitelinos con el mismo genotipo puedan tener fenotipos diferentes, especialmente aquellos que pueden ser modificados por factores sociales y/o medioambientales como el fenotipo respiratorio.

El genotipo, tiene una influencia importante en el fenotipo que está determinada por la cantidad funcionante de proteína *CFTR* residual en el polo apical de las células epiteliales secretoras. En las mutaciones de clases I y II, la actividad del *CFTR* es nula lo que suele comportar un fenotipo con insuficiencia pancreática (IP), enfermedad pulmonar grave (EPG) y niveles de ión cloruro en sudor elevados. En pacientes con presencia de proteína *CFTR* residual funcionante, como las mutaciones de clase (IV, V y VI), el fenotipo puede cursa con suficiencia pancreática (SP), enfermedad pulmonar leve-moderada (EPL-M), y niveles de ión cloruro no elevados.

Una aproximación al fenotipo según la cantidad de proteína *CFTR* residual funcionante sería el siguiente: <1% de actividad *CFTR* cursa con una forma clínica clásica (enfermedad pulmonar grave más insuficiencia pancreática); 1-5% actividad, forma clásica con suficiencia pancreática; 5-10% actividad, formas mono sintomáticas como la ausencia bilateral de conductos deferentes, o pancreatitis aguda recidivante; >50% actividad, formas clínicas asintomáticas.

Función de la Proteína *CFTR*

El *CFTR* es una proteína de 170.000 dalton formada por 1480 aminoácidos que se expresa en la membrana apical de las células epiteliales secretoras y cuya función es la de regular el intercambio iónico de cloro y sodio entre la célula y la luz. Como consecuencia de ello, en diversos órganos, las secreciones se deshidratan y se vuelven anormalmente espesas lo que provoca la obstrucción de los conductos secretores del páncreas, glándulas salivares, epidídimo, intestino, bronquios y bronquiolos. Actualmente se acepta que las secreciones espesas son las responsables de la aparición

de la insuficiencia pancreática, la infertilidad, la obstrucción de los bronquios y las infecciones respiratorias (1). Sin embargo, no se descarta la posible influencia de otros factores que ayuden a modular la fisiopatología de la enfermedad y que también puedan condicionar el pronóstico.

Diagnóstico

Cribaje Neonatal

Consiste en la determinación de tripsina inmunoreactiva (TIR) en una gota de sangre seca obtenida del talón del recién nacido. Si los niveles de TIR son elevados, se repite la determinación entre los 25 a 40 días de vida; y si de nuevo son elevados se realiza una prueba del sudor y se valora la conveniencia de realizar el estudio genético.

Criterios Diagnósticos

El diagnóstico se basa en la presencia de al menos un criterio fenotípico y un criterio de laboratorio que indique disfunción de la proteína CFTR (Tabla 1).

Características fenotípicas

Cribaje neonatal positivo
Antecedente familiar de FQ
Enfermedad sinopulmonar crónica
Alteraciones digestivas y nutricionales compatibles
Síndrome pierde sal
Ausencia bilateral conductos deferentes

Disfunción de la proteína CFTR

Prueba de sudor: ión cloruro en sudor > 60 mEq/L
Identificación de dos mutaciones de FQ
Diferencia de potenciales bioeléctricos nasales positivos

Formas clínicas de presentación

Clásicamente se presenta como infecciones respiratorias recurrentes los primeros meses de vida. Las diferentes manifestaciones clínicas y la edad del diagnóstico vendrán determinadas por el genotipo.

Recién nacido

El íleo meconial (obstrucción del íleo terminal por el meconio) ocurre hasta en el 20% de los pacientes con fibrosis quística; por lo que su presencia obliga siempre a descartarla.

Infancia

Los niños con manifestaciones en los primeros 5 años de vida suelen presentar insuficiencia pancreática exocrina, que origina malabsorción con retraso en el crecimiento y dificultad para ganar peso, e infecciones respiratorias de repetición.

Edad adulta

La presentación a estas edades se suele asociar a pacientes con genotipo leve. En general, cursan con suficiencia pancreática y debe sospecharse en pacientes con: bronquiectasias de etiología desconocida, infecciones respiratorias recurrentes (incluidas las infecciones por mycobacterias atípicas), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), pancreatitis crónica, infertilidad en hombres por ausencia bilateral de conductos deferentes (ABCD). Algunos adultos son diagnosticados tras el diagnóstico de un hijo.

Manifestaciones Clínicas

Manifestaciones Pulmonares

La afectación pulmonar se caracteriza por la presencia de infecciones sinopulmonares de repetición, que dan lugar a bronquiectasias e infección bronquial crónica cuya evolución es hacia la insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Clínicamente cursa con tos, expectoración purulenta abundante, acropaquia y disnea progresiva en las fases avanzadas. La infección bronquial crónica se debe fundamentalmente a bacterias como *Ps aeruginosa*, *S. aureus* y *H. influenzae*.

Patógenos como *S. maltophilia* y *A. xylosoxidans* han aumentado su frecuencia en la última década. La infección bronquial crónica por *Burkholderia Cepacia Complex* (BCC) suelen acompañar a la enfermedad avanzada y con frecuencia se asocia a un deterioro acelerado de la función pulmonar. La erradicación de la *Ps aeruginosa* es difícil pero debe intentarse siempre la primera vez que se detecta.

Otras complicaciones frecuentes incluyen: hemoptisis de repetición que es causa de muerte en el 1% de los casos; aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) que se da en el 5-10% de los pacientes; y neumotórax espontáneo en el 10% de los casos y suele ser recidivante. Los pacientes afectados de FQ tienen una mayor incidencia de atopia y de asma que la población general.

Manifestaciones Digestivas

La enfermedad gastrointestinal es la primera manifestación clínica en la FQ, que originalmente se incluía dentro del “síndrome celíaco”, dado que ambos se manifestaban con malabsorción. El desarrollo de extractos pancreáticos y la demostración de que el manejo agresivo del déficit nutricional mejoraba la supervivencia, supuso un avance significativo y actualmente las complicaciones respiratorias han eclipsado a las gastrointestinales como primera causa de morbimortalidad.

El íleo meconial es la primera manifestación clínica de la FQ con una incidencia del 10-20% y una supervivencia del 90%.

El reflujo gastroesofágico tiene una mayor incidencia en pacientes afectados de FQ, con el consiguiente efecto adverso en la enfermedad pulmonar por aspiración y broncoespasmo reflejo.

Todos los pacientes tienen afectación pancreática aunque las formas más leves pueden tener suficiente producción de enzimas pancreáticas para evitar la esteatorrea y la pérdida de peso. Sin embargo, en estos casos los pacientes son susceptibles a padecer pancreatitis recidivante, lo que puede llevar a la pérdida de función e insuficiencia del páncreas.

Otras complicaciones incluyen el síndrome de obstrucción intestinal distal y complicaciones hepáticas como colelitiasis, colangitis esclerosante, esteatosis, cirrosis y hepatotoxicidad por fármacos

Diabetes Mellitus en la FQ

La *diabetes mellitus* (DM) es una comorbilidad frecuente en pacientes con FQ que se incrementa con la edad y comparte rasgos de la DM tipo 1 y 2. Los factores específicos de la FQ que afectan al metabolismo de la glucosa incluyen la inflamación e infección respiratoria, el incremento del gasto energético, la deficiencia de glucagón y la afectación gastrointestinal. Suele asociarse a mutaciones relacionadas con enfermedad grave (como F508del) y e insuficiencia pancreática exocrina. La insuficiencia endocrina se produce por infiltración grasa y fibrosis progresiva del páncreas.

Pacientes sin DM puede tener una resistencia aumentada a la insulina requiriendo tratamiento con insulina durante situaciones de hipercatabolismo como las infecciones respiratorias agudas o crónicas agudizadas.

Afectación Musculo-esquelética

En los pacientes con FQ es frecuente la osteoporosis con una incidencia de fracturas aumentada respecto a la población general, pudiendo presentar como complicaciones neumotórax secundarios a fractura costal o dificultad para la expectoración debida al dolor que a su vez puede favorecer las infecciones. Un índice de masa corporal (IMC) bajo o el uso frecuente de corticoides favorecen el desarrollo de osteoporosis y fracturas. Una historia de osteoporosis grave puede ser una contraindicación para el trasplante pulmonar.

Tratamiento

Tratamiento Médico de Base

Alteración de la escalera mucociliar: fisioterapia respiratoria y ejercicio, DNAsa o nebulizados de suero salino hipertónico

Hiperreactividad bronquial: broncodilatadores, corticoides inhalados

Inflamación: azitromicina

Vacunación: Vacuna antigripal anual, vacuna antineumocócica.

Tratamiento Antibiótico

Exacerbación infecciosa aguda: tratamiento ajustado en función del germen aislado y el antibiograma. Si existe infección por *Ps aeruginosa* realizar biterapia según antibiograma.

Tratamiento de la infección bronquial crónica: tiene como objetivo reducir el número de exacerbaciones y frenar el deterioro de la función pulmonar.

Tratamiento de las Complicaciones

Embolización arterias bronquiales: debe considerarse en casos de hemoptisis masivas o de repetición.

Oxigenterapia: en caso de insuficiencia respiratoria debiéndose valorar también la ventilación mecánica no invasiva

Trasplante Pulmonar

El trasplante de pulmón debe considerarse en todo paciente con: un FEV1 < 30%; deterioro progresivo de la función pulmonar con reagudizaciones frecuentes y aumento de la desnutrición a pesar de recibir tratamiento médico adecuado; hipoxemia y/o hipercapnia; presencia de complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente como las hemoptisis masivas recidivantes.

Antecedentes

Las mejoras en la calidad de vida y el aumento de la supervivencia hacen que actualmente el embarazo en mujeres afectas de FQ no sea un fenómeno extraño. El impacto que éste puede tener en la supervivencia y calidad de vida ha sido objeto de varios estudios y revisiones, con resultados coincidentes.

En estudios de cohortes similares no se ha encontrado descenso significativo en la función pulmonar comparando mujeres con FQ embarazadas y no embarazadas, y todos coinciden en afirmar que el embarazo no parece disminuir la supervivencia de forma aislada. Sin embargo, determinadas situaciones como la presencia de un FEV1<50%, la colonización por *Burkholderia cepacia* o la insuficiencia pancreática exocrina se ha relacionado con una supervivencia menor en ambos grupos (2,4, Gilljam et al.). Por otra parte, un riesgo obstétrico mayor se ha observado en pacientes con un FEV1<60% al asociarse a una menor ganancia ponderal y una incidencia mayor de partos prematuros de entre el 8-46% (2,3, Edenboroug et al). La muerte perinatal es más elevada en niños de mujeres con FQ debido a la mayor tasa de partos prematuros, con un 7.9% de muerte materna a los 6 meses postparto.

Según Boyd y col (2,5) en un estudio de 1148 mujeres con FQ en edad fértil, las mujeres embarazadas tenían una edad de diagnóstico más temprana (0 años vs 2 años, P=0.001), y raramente tenían un FEV1< 50% (33.8%) o mutación homocigota para deltaF508 (30.8%), sugiriendo que las mujeres que desean un embarazo o consiguen concebir con éxito presentan mejor estado de salud.

En una serie de 216 pacientes de mujeres con FQ entre 15 y 38 años comparadas con un grupo de características similares no embarazadas, McMullen et al. vieron que durante el embarazo en mujeres con FQ el FEV1 y FVC disminuyen de forma más acusada que en mujeres no embarazadas (FEV1 <5% vs 2.6%; FVC <5% vs 0.4%), aunque la mayoría recuperan valores similares a su basal en los 18 meses siguientes y estas diferencias no son estadísticamente significativas (1). El número de hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso es mayor en las mujeres embarazadas pero este incremento no persiste a los 18 meses tras el parto (1). Finalmente el número de mujeres que requieren tratamiento hipoglicemiante se dobla durante la gestación, así como aumentan también las

necesidades de suplementos orales o nutrición parenteral, recomendándose una ganancia ponderal de mínimo 11 Kg (2,4). Con los aportes nutricionales correctos la lactancia materna no está contraindicada (3).

Por tanto según estos estudios se puede concluir que el embarazo por sí mismo no es un factor que afecte a la supervivencia en estos pacientes, sin embargo se considera que un FEV1 < 50%, colonización por *Burkholderia cepacia* o una mayor desnutrición conllevan mayor morbimortalidad. Se observa descenso del FVC y FEV1 durante el embarazo que no es estadísticamente significativo y normalmente se recupera alcanzando valores postparto similares al basal.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Principal

Estudiar la evolución de la función pulmonar en pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística tras un embarazo.

Objetivos secundarios

Describir los factores que condicionan mayor morbimortalidad en las mujeres con FQ embarazadas.

Estudiar la supervivencia a corto-medio plazo en mujeres con FQ de nuestra unidad con gestación reciente.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte longitudinal, comparativo de casos y controles 1:2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Periodo de estudio

Incluye el periodo desde la creación de la Unidad FQ de adultos (1995) hasta Junio 2012.

Población de Estudio

Pacientes.- Mujeres mayores de 18 años afectas de Fibrosis Quística que presentaron un embarazo a término después de su diagnóstico e ingreso en nuestra Unidad. El diagnóstico de FQ se realizó según criterios establecidos previamente (presencia de un criterio clínico y de un criterio de alteración de la proteína CFTR)

Grupo Control: Mujeres afectas de FQ nunca embarazadas y controladas en nuestra Unidad .

El estudio diseñado de casos y controles fue de 2:1. El emparejamiento se realizó por edad y función pulmonar con una diferencia de +/- 3 años y una FVC y FEV1 de +/-10% respecto a los casos, medido en los 9-12 meses previos al diagnóstico del embarazo.

Criterios de exclusión

Se ha excluido a las pacientes menores de 18 años y los embarazos previos al diagnóstico de la FQ.

Variabes analizadas

Se creó una base de datos en SPSS donde se recogieron todos los datos de las variables analizadas.

Características Basales

Se recogieron los siguientes datos: edad, edad del diagnóstico, mutaciones del gen de la FQ, complicaciones y comorbilidades (insuficiencia pancreática, diabetes mellitus, pancreatitis, neumotórax, hemoptisis, ABPA), tratamiento habitual (uso de antibiótico, broncodilatadores, corticoides inhalados, mucolíticos, omeprazol, vacunas y la realización de fisioterapia respiratoria).

Seguimiento

Se realizaron y recogieron los siguientes datos: pruebas de función pulmonar (FVC, FVC%, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC%); saturación de O₂; IMC; características y volumen del esputo; colonizaciones bronquiales crónicas e intermitentes; datos analíticos (leucocitos, PCR, VSG, IgA, IgG2, albúmina); episodios de infección bronquial aguda (número de días, días de tratamiento totales, vía oral y endovenoso, días de hospitalización y días ingreso en UCI), características del embarazo (método de concepción, duración, número de embriones).

Los tiempos de recogida de datos fueron los siguientes: a los 9-12 meses previos al embarazo y a los 3-6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses post parto. Además, la función pulmonar, el IMC, las agudizaciones de infección bronquial y la saturación de O₂ se recogieron durante cada trimestre del embarazo y a los 36, 48 y 60 meses post parto.

Definiciones

Prueba del sudor: La muestra de sudor se realizó mediante el sistema Macroduct12. Se consideró diagnóstica una concentración de ion cloruro en sudor igual o superior a 60 mEq/l en dos ocasiones diferentes

Estudio genético: A todos los pacientes se les realizó un estudio genético que incluía 32 mutaciones en cada muestra mediante Genotyper® Cystic Fibrosis Diagnosis System, PE Applied Biosystem, CA, EE.UU.). En los casos en que el estudio fue negativo se llevó a cabo, siempre que fue posible, un estudio genético ampliado en el Departamento de Genética Molecular del IRO (Institut de Recerca Oncològica), del Hospital Duran y

Reynals (Barcelona), que incluye el análisis de las regiones codificantes y anexas del gen *RTFQ*, mediante técnicas de DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*) y SSCA (*single strand conformation analysis*), Genephor Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire (England), con un nivel de detección del 98% en la población española y los marcadores intragénicos IVS8-6(T), IVS8CA e IV5S7bTA (11).

Pruebas de función respiratoria: Los parámetros de función respiratoria estudiados fueron: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y relación FVC/FEV1.

Colonización/Infección bronquial crónica: 3 cultivos de esputo positivos para un mismo patógeno en 6 meses, separados al menos por un mes.

Análisis estadístico

Análisis univariado

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características demográficas, clínicas y funcionales basales de la serie de pacientes agrupados en casos y controles (embarazo y no embarazo). De este modo, para las variables cualitativas se calculó las frecuencias absolutas y sus correspondientes porcentajes. Las variables cuantitativas que se distribuían normalmente fueron descritas mediante medias y desviaciones estándar; mientras que aquellas variables cuantitativas que no seguían una distribución normal fueron descritas mediante la mediana y los percentil 25-75.

Análisis bivariado

Se comparó entre ambos grupos la evolución de funcionalismo pulmonar en el tiempo (3-6 meses, 12, 15-18, 24, 36, 48 y 60 meses). Se calculó y comparó la pérdida de capacidad vital y FVC en estos puntos, así como la pérdida en el último control, ajustando el tiempo de seguimiento mediante una tasa de cambio. Se estimó la asociación entre la pérdida de FVC y FEV1 al final del seguimiento con las distintas variables basales en ambos grupos. Para ello se clasificó a los pacientes según pérdida significativa de FVC y/o FEV1 o no (considerándose una pérdida significativa de FVC y FEV1 aquella >15%).

Como parte del análisis de sensibilidad, se compararon las características basales de los pacientes al inicio y a lo largo del seguimiento. Cuando una de las variables era cualitativa con dos niveles se aplicó el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney, en caso de que las variables no siguieran una distribución normal. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 (ji cuadrado) o la fórmula exacta de Fisher cuando alguno de los efectivos esperados era menor de 5. Se calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC 95%). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0.05$.

RESULTADOS

De las 98 mujeres controladas en la unidad de Fibrosis Quística del Adulto, se incluyeron 12 pacientes con un total de 15 embarazos. Como cohorte de control se seleccionaron 20 pacientes que cumplían las características determinadas para el emparejamiento. Los resultados basales para ambos grupos fueron los siguientes:

La media de edad para ambos grupos fue de 36.93 ± 6.273 años para embarazadas y 35.7 ± 7.226 años para no embarazadas con una edad de diagnóstico de $19.6 \text{ años} \pm 10.91$ y de 14.25 ± 12.18 respectivamente. Las pruebas de función respiratoria en el grupo embarazo mostraron una FVC de 3.17 ± 0.54 litros, $83.87 \pm 12.46\%$ y FEV1 de 2.34 ± 0.53 litros, $76.53 \pm 15.09\%$, mientras que en el grupo control fueron FVC 3.22 ± 0.59 litros, $81.2 \pm 14.01\%$ y FEV1 2.38 ± 0.58 litros, $73.95 \pm 19.12\%$. El FEV1% en los dos grupos fue de $76.53 \pm 15.08\%$ y $73.075 \pm 9.75\%$ (Tabla 1). Sólo dos de los pacientes presentaban una FVC menor de 60% (y para ambos era mayor del 50%) y sólo uno un FEV1 menor del 50%.

Dado que los grupos fueron emparejados por edad y funcionalismo pulmonar no se encontraron diferencias

		MEDIA \pm DT	RANGO	P
Edad	Embarazo	$36,93 \pm 6,273$	21-43	0,601
	Grupo control	$35,7 \pm 7,226$	23-54	
FVC l	Embarazo	$3,18 \pm 0,54$	2,3-4,3	0,799
	Grupo control	$3,22 \pm 0,59$	2,13-4,3	
FVC %	Embarazo	$83,87 \pm 12,47$	58-105	0,56
	Grupo control	$81,20 \pm 14$	58-103	
FEV1 l	Embarazo	$2,34 \pm 0,52$	1,46-3,6	0,82
	Grupo control	$2,39 \pm 0,59$	1,38-3,5	
FEV1 %	Embarazo	$76,53 \pm 15,08$	66-89	0,669
	Grupo control	$73,95 \pm 19,13$	39-105	

Tabla 1

En el grupo embarazo se observó un paciente homocigoto para F508del y dos pacientes de clase I/I, I/II, II/II (incluyendo a éste). Del resto, 10 pacientes eran heterocigotos para F508del, 3 de los cuales sin identificar la clase de la segunda mutación y 3 pacientes para los que no se había identificado una segunda mutación. En el grupo control se

observaron 5 pacientes homocigotos para F508del, y 6 en total con mutaciones de grupo I/I, I/II, II/II. 9 pacientes de este grupo presentaban una de las 2 mutaciones sin clasificar o sin identificar.

Analizando el resto de variables, el IMC basal fue de 22.25 ± 4.66 en el grupo embarazo y de IMC de 21.94 ± 4.06 en el grupo control, con una saturación de O₂ de $97.67\% \pm 0.9$ y de $97.15\% \pm 1.73$ respectivamente para ambos grupos.

En cuanto a comorbilidades y complicaciones, el 40% del grupo embarazo presentaba insuficiencia pancreática, el 20% tenían antecedentes de pancreatitis previas, un 46.7% habían presentado hemoptisis en alguna ocasión, ABPA en el 33.3% y ninguna de ellas presentaba DM o antecedentes de neumotórax.

En el grupo control las comorbilidades detectadas fueron las siguientes: insuficiencia pancreática en el 60% de los casos, pancreatitis previas en el 5%, hemoptisis en algún momento en el 45%, DM en el 15% de los casos y ninguna tenía antecedentes de neumotórax o ABPA, siendo ésta última diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.009$) (Tabla 2).

Los valores analíticos recogidos de leucocitos, VSG, PCR, IgA, IgG2 y albúmina no mostraron diferencias entre ambos grupos (Tabla 2).

En cuanto a la frecuencia de reagudizaciones, el grupo de embarazo presentó una media de 1.90 ± 1.207 con 11.60 ± 19.53 días de tratamiento antibiótico; de los que en 13.8 ± 15.95 días de administración por vía oral, y 4.4 ± 9.13 de administración endovenosa. En el grupo control la media de reagudizaciones fue de 0.90 ± 1.021 , con una duración total de tratamiento antibiótico de 11.20 ± 15.75 días; de los que 8.4 ± 9.97 días fueron de administración oral y 2.8 ± 9.74 días intravenosa. Ningún paciente en ninguno de los grupos requirió ingresos en planta de hospitalización o UCI el año previo al embarazo y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 2

	Total (n = 35)	G Control (n = 20)	Embarazadas (n = 15)	p
Edad diagnóstico		14.25±12.18 (1-37)	19.6±10.91 (1-33)	0,210
IMC (media±ds, rango)		21.94 ±4.06 (15.9-30)	22.25±4.66 (17.7-32.9)	0,665
Sat O ₂ (media±ds, rango)		97.15% ±1.73 (92-99)	97.67% ±0.9 (96-99)	0,542
Ión cloruro sudor mEq/L		88.93±25,94 (46-123)	98,6±28,54 (47-160)	0,31
Homocigotos F508del	6	5 (25%)	1 (6.7%)	0,207
Heterocigotos F508del	18	8 (40%)	10 (66.7%)	0,176
IP	19 (53,4)	13 (65%)	6 (40%)	0,182
DM	3 (8,6)	3 (15)	0	0,24
Pancreatitis	4 (11,4)	1 (5)	3 (20)	0,29
Hemoptisis	16 (45,7)	9 (45)	7 (46,7)	0,91
ABPA	5 (14,3)	0	5 (33,3)	0,009
Volumen esputo		10±10,4 (0-40)	8,67±13.6 (0-50)	0,264
Colonización crónica	25 (71,4)	13 (65)	12 (80)	0,458
<i>P. aeruginosa</i>	15 (42,9)	7 (35)	8 (53)	0,321
<i>S. aureus</i>	11 (31,4)	6 (30)	5(33,3)	0,833
Leucocitos		7,8±2,2 (5,1-15,3)	6,7±1,4 (9,8-5,2)	0,091
VSG mL/h		24,9±21,1 (88,0-6,0)	26,8±17,4 (57,0-4,0)	0,589
PCR		1,2±2,9 (8,4-0,07)	0,35±0,47 (1,53-0,02)	0,613
IgA mg/dL		303±109 (547-131)	276±104 (413-1429)	0,668
IgG ₂ mg/dL		431±163 (716-208)	476±252 (1240-256)	0,759
Albumina g/dL		4,1±0,4 (4,6-3,4)	4,2±0,3 (4,7-3,8)	0,481
Antibióticos	29 (83)	18 (90)	11 (73)	0,367
Corticoides inhalados	30 (86)	16 (80)	14 (93)	0,365
Omeprazol	17 (48)	13 (65)	4 (26)	0,025
Vitaminas	16 (54)	11 (55)	5 (33)	0,20
Nº Agudizaciones		0,9±1,0 (3-0)	1,2±1,2 (3-0)	0,491
Días de tratamiento		11,2±15,7 (63-0)	11,6±19,5 (51-0)	0,380
Ttº antib vo		8,4±9,97 (50-0)	13,8±15,95 (28-0)	
Ttº antib iv		2,8±9,7 (42-0)	4,4±9,3 (24-0)	0,498
Días de ingreso		0	0	

Los datos son mostrados como n (%) o como media±ds (rango) a menos que se indique lo contrario.

El grupo embarazo presentaba un volumen de esputo de $8,67 \pm 13,6$ cc/día, de características mucosas, mientras que el grupo control presentaba una expectoración de $10 \pm 10,4$ cc/día (5-13.75) de características mucopurulentas. El 80% de las embarazadas estaban colonizadas por algún patógeno frente al 65% del grupo control, con un 46.7% y un 45% respectivamente de aislamientos ocasionales por otros patógenos. Las frecuencias de colonizaciones por los diferentes patógenos se recogen en las tablas 3 y 4. No se encontraron diferencias en las colonizaciones.

COLONIZACIÓN	EMBARAZO	G. CONTROL	TOTAL	P
Colonización	12 / 80%	13 / 65%	71,4%	0,458
<i>Pseudomonas</i>	8 / 53,3%	7 / 35%	42,9%	0,321
<i>Nocardia</i>	1 / 6,7%	0	2,9%	0,429
<i>S. Aureus</i>	5 / 33,3%	6 / 30%	31,4%	0,833
<i>A. Xylosoxidans</i>	1 / 6,7%	0	2,9%	0,429
<i>S. Maltophilia</i>	1 / 6,7%	0	2,9%	0,429
<i>Aspergillus</i>	0	3 / 15%	8,6%	0,244
<i>P. Boydii</i>	0	1 / 5%	2,9%	1,00
MRSA	0	1 / 5%	2,9%	1,00

Tabla 3

COLONIZACIÓN OCASIONAL	EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización ocasional	7 / 46,7%	9 / 45%	45,7%	1,00
<i>Pseudomonas</i>	3/ 20%	1 / 5%	11,4%	0,292
<i>P. Boydii</i>	1 / 6,7%	0	2,9%	0,429
<i>Aspergillus</i>	3 / 20%	3 / 15%	17,1%	0,519
MRSA	1 / 6,7%	0	2,9%	0,429
<i>S. Maltophilia</i>	1 / 6,7%	1/ 5%	5,7%	1,00
<i>Scedosporium</i>	0	3 / 15%	8,6%	0,244
<i>Cándida</i>	0	1 / 5%	2,9%	1,00
<i>Bordetella</i>	0	1 / 5%	2,9%	1,00
<i>M. abscessus</i>	0	1 / 5%	2,9%	0,571
<i>S. Aureus</i>	2 / 13%	4 / 20%	17,1%	0,680
<i>A. Xylosoxidans</i>	1 / 6,7%	2 / 10%	8,6%	1,00

Tabla 4

Se recogió el tratamiento habitual o no con antibiótico (inhalaado o tandas de vía oral), mucolítico, broncodilatadores, corticoides inhalados,, omeprazol y suplementos vitamínicos. Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el

tratamiento con omeprazol, con un uso del 26.7% en el grupo embarazo y un 65% en el grupo control ($P = 0,025$). (Tabla 2)

Evolución de la función pulmonar

Embarazo

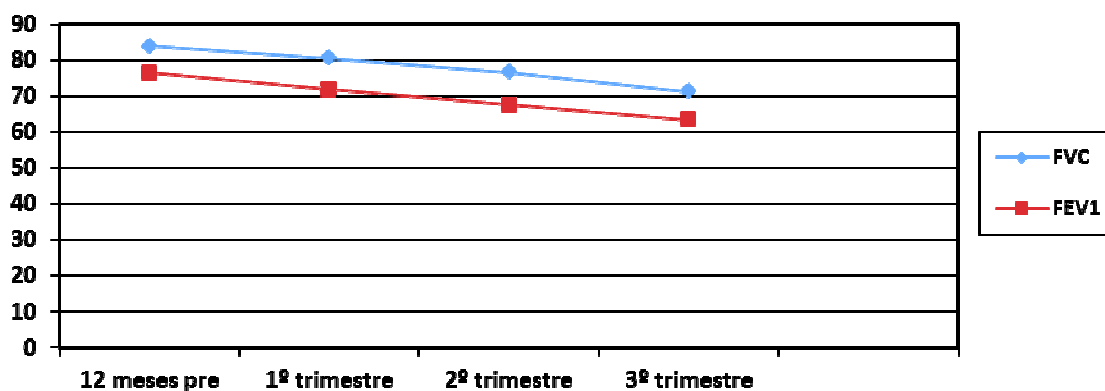
Al analizar la evolución de las pruebas de función respiratoria a lo largo del embarazo (Tabla 5) se observó una disminución progresiva de FVC y FEV1 durante el mismo, con una pérdida final de FVC de $-0,35$ l ($-0,99$, $-0,055$), $-9,5\%$ ($-24,75$, $0,50$); FEV1 $-0,155$ l ($-0,59$, $-0,0225$), -4% ($-22,5$, 1) (Tabla 6). Si comparamos la FVC y FEV1 medidos durante el 3° trimestre con los valores basales obtenidos a los 9-12 meses previos al mismo, estas diferencias son estadísticamente significativas para FVC l ($p < 0,05$).

		MEDIA \pm DT	RANGO	P
FVC l	Pre embarazo	3,18 \pm 0,54	2,3-4,3	0,048
	1° trimestre	3,124 \pm 0,74	1,54-4,30	
	2° trimestre	3,01 \pm 0,79	1,31-4,23	
	3° trimestre	2,81 \pm 1,022	1,12-4,08	
FVC%	Pre embarazo	83,87 \pm 12,47	58-105	0,058
	1° trimestre	80,50 \pm 16,85	44-102	
	2° trimestre	76,63 \pm 18,06	38-93	
	3° trimestre	71,25 \pm 23,02	31-90	
FEV1 l	Pre embarazo	2,34 \pm 0,52	1,46-3,6	0,121
	1° trimestre	2,25 \pm 0,69	1-3,60	
	2° trimestre	2,16 \pm 0,72	0,79-3,38	
	3° trimestre	2,025 \pm 0,84	0,76-3,35	
FEV1 %	Pre embarazo	76,53 \pm 15,08	52-106	0,150
	1° trimestre	71,80 \pm 20,55	33-107	
	2° trimestre	67,45 \pm 21,26	26-96	
	3° trimestre	63,5 \pm 23,68	24-92	
FEV1/FVC %	Pre embarazo	74,6 \pm 7,73	66-89	0,662
	1° trimestre	72,6 \pm 8,46	63-87	
	2° trimestre	70,091 \pm 8,43	59-88	
	3° trimestre	69,25 \pm 7,36	58-81	

Tabla 5

	MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO
FVC l	-0,35	-0,99	-0,055	-1,77	0,06
FVC%	-9,5	-24,75	0,50	-44	3
FEV1 l	-0,155	-0,59	-0,0225	-1,25	0,25
FEV1 %	-4	-22,5	1	-39	8

Tabla 6



3-6 meses

La evolución de la función pulmonar a los 3-6 meses tras el parto mostró, en el grupo embarazo, una FVC l (litros) de $2,77 \pm 0,67$, FVC% $75,56\% \pm 18,44$, FEV1 l $2,04 \pm 0,56$, FEV1% $69\% \pm 21,71$. En el grupo control el FVC l fue de $3,29 \pm 0,72$, FVC% $82,50\% \pm 18,10$, FEV1 l $2,39 \pm 0,73$, FEV1 % $76,90 \pm 21,84$, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el FVC l ($p < 0.05$). (Tabla 7)

		MEDIA ± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	2,77 ± 0,67	1,31-3,64	0,046
	G.control	3,29 ± 0,72	2,18-4,66	
FVC%	Embarazo	75,56 ± 18,44	37-103	0,294
	G.control	82,50 ± 18,10	54-113	
FEV1 l	Embarazo	2,04 ± 0,56	0,79-2,9	0,154
	G.control	2,39 ± 0,73	1,27-3,86	
FEV1 %	Embarazo	69,00 ± 21,71	26-106	0,317
	G.control	76,90 ± 21,84	36-113	
FEV1/FVC %	Embarazo	72,84 ± 8,85	60-85	0,770
	G.control	71,85 ± 9,84	51-88	

Tabla 7

Calculando la pérdida de FVC y FEV1 en litros y % durante el mismo periodo de tiempo (la pérdida se expresa en negativo y la ganancia en positivo), el grupo embarazo presentó una pérdida de FVC l de -0,22 (-0,71, 0,15), FVC% -5% (-16,85, 0), FEV1 l -0,05 (-0,48, 0,035), FEV1% -1% (-14,5, 6,5). En cuanto al grupo control, la diferencia en el FVC fue de 0,03 (-0,73, 0,29), FVC% 1% (-2,75, 8,25), FEV1 l -0,03 (-0,15, 0,16), FEV1% 1% (-3,75, 6,5). El grupo embarazo presentó una mayor pérdida de FVC (tanto en litros como en %), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 8).

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,22	-0,71	0,15	-1,13	0,41	0,016
	G.control	0,03	-0,73	0,29	-0,53	0,96	
Pérdida FVC%	Embarazo	-5,00	-16,85	0,00	-28	11	0,027
	G.control	1,00	-2,75	8,25	-14	23	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,05	-0,48	0,035	-0,68	0,22	0,172
	G.control	-0,03	-0,15	0,16	-0,54	0,73	
Pérdida FEV1%	Embarazo	-1,00	-14,5	2,5	-26	8	0,129
	G.control	1,00	-3,75	6,5	-12	34	

Tabla 8

12 meses

A los 12 meses post parto el grupo embarazo presentaba una FVC media de 2,86 l $\pm 0,91$, 75,21% $\pm 21,6$, FEV1 2,145 l $\pm 0,74$, 70% $\pm 23,36$ y un FEV1% 74,78 $\pm 7,42$. Estas variables en el grupo control fueron FVC 3,24 l $\pm 0,84$, 82,90% $\pm 21,63$ con FEV1 2,41 l $\pm 0,82$, 75,90% $\pm 26,5$ y FEV1% 72,30 $\pm 10,25$. El grupo embarazo presentó FVC y FEV1 menores sin ser estadísticamente significativo (Tabla 9).

		MEDIA± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	2,86 ± 0,91	0,81-4,4	0,209
	G.control	3,24 ± 0,84	1,54-4,4	
FVC%	Embarazo	75,21 ± 21,6	23-102	0,321
	G.control	82,90 ± 21,63	39-113	
FEV1 l	Embarazo	2,145 ± 0,74	0,59-3,5	0,349
	G.control	2,41 ± 0,82	1,0-3,78	
FEV1 %	Embarazo	70,00 ± 23,36	20-105	0,508
	G.control	75,90 ± 26,5	31-116	
FEV1/FVC %	Embarazo	74,78 ± 7,42	62-90	0,444
	G.control	72,30 ± 10,25	51-89	

Tabla 9

Sin embargo al calcular la pérdida de FVC y FEV1 en volumen y en %, en el grupo embarazo se observó una pérdida de FVC de -0,23 l (-0.75, 0.0125), -6% (-19.5, 1.50) y de FEV1 de -0,18 l (-0.60, 0.005), -5% (-18.5, 1.25); al analizar estos datos en el grupo control se observó una pérdida de volúmenes menor, la pérdida de FVC fue de 0,10 l (-0.27, 0.24), 4% (-6.25, 8.25) y de FEV1 0,105 l (-0.085, 0.30), 5% (-1.75, 10.5) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Tabla 10).

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,23	-0,75	0,0125	-1,49	0,63	0,016
	G.control	0,10	-0,27	0,24	-1,16	1,02	
Pérdida FVC%	Embarazo	-6	-19,5	1,50	-37	17	0,015
	G.control	4	-6,25	8,25	-29	26	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,18	-0,60	0,005	-0,87	0,53	0,021
	G.control	0,105	-0,085	0,30	-0,96	0,69	
Pérdida FEV1%	Embarazo	-5	-18,5	1,25	-32	18	0,020
	G.control	5	-1,75	10,5	-29	22	

Tabla 10

15-18 meses

A los 15-18 meses post parto se obtuvieron los siguientes valores: en el grupo embarazo FVC 3.00 ± 0.84 , $79.35\% \pm 22.62$; FEV1 2.18 ± 0.66 , $73\% \pm 24.15$; el grupo control presentó una FVC de 3.21 ± 0.84 , $81.79\% \pm 20.50$; y FEV1 2.37 ± 0.81 , $74.42\% \pm 24.95$ (Tabla 11).

		MEDIA ± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	$3.005 \pm 0,84$	0,82-3,88	0,485
	G.control	$3,21 \pm 0,84$	1,66-4,68	
FVC%	Embarazo	$79,35 \pm 22,62$	23-114	0,749
	G.control	$81,79 \pm 20,5$	37-114	
FEV1 l	Embarazo	$2,18 \pm 0,66$	0,61-3,12	0,467
	G.control	$2,37 \pm 0,81$	1,13-3,89	
FEV1 %	Embarazo	$73,00 \pm 24,15$	20-116	0,871
	G.control	$74,42 \pm 24,95$	31-118	
FEV1/FVC %	Embarazo	$74,21 \pm 7,13$	59-86	0,620
	G.control	$72,74 \pm 9,18$	52-89	

Tabla 11

La pérdida de FVC fue de 0.05 ± 1 (-0.60,0.24), -0.50% (-13.50, 8.25) en el grupo embarazo y de -0.03 ± 1 (-0.16, 0.38), 0% (-4, 12) en el grupo control. La pérdida de FEV1 fue de -0.055 ± 1 (-0.61, 0.185), 0.5% (-16.5, 5.75) y -0.1 ± 1 (-0.25, 0.27), -2% (6,11) para ambos grupos, respectivamente (Tabla 12). No se encontraron diferencias entre ambos grupos.

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	0,05	-0,60	0,24	-1,48	0,36	0,780
	G.control	-0,03	-0,16	0,38	-1,05	0,61	
Pérdida FVC%	Embarazo	-0,50	-13,50	8,25	-37	11	0,265
	G.control	0	-4	12	-22	15	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,055	-0,61	0,185	-0,85	0,36	0,477
	G.control	-0,1	-0,25	0,27	-0,8	0,82	
Pérdida FEV1%	Embarazo	0,50	-16,50	5,75	-32	17	0,646
	G.control	-2	-6	11	-21	24	

Tabla 12

24 meses

A los 24 meses la FVC en el grupo embarazo era de $3.06 \text{ l} \pm 0.69$, $83.40\% \pm 17.67$, FEV1 $2.23 \text{ l} \pm 0.73$, $74.60\% \pm 23.17$, mientras que en el grupo control se observó una FVC $3.17 \text{ l} \pm 0.87$, $81.94\% \pm 18.55$ y FEV1 $2.39 \text{ l} \pm 0.72$, $76.28\% \pm 22.61$ (Tabla 13).

		MEDIA \pm DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	$3,06 \pm 0,69$	2,23-4,37	0,726
	G.control	$3,17 \pm 0,87$	1,25-4,4	
FVC%	Embarazo	$83,40 \pm 17,67$	57-105	0,841
	G.control	$81,94 \pm 18,55$	49-108	
FEV1 l	Embarazo	$2,23 \pm 0,73$	1,25-3,58	0,585
	G.control	$2,39 \pm 0,72$	1,19-3,66	
FEV1 %	Embarazo	$74,60 \pm 23,17$	40-108	0,853
	G.control	$76,28 \pm 22,61$	37-114	
FEV1/FVC %	Embarazo	$71,48 \pm 10,11$	56-82	0,520
	G.control	$73,83 \pm 8,60$	61-87	

Tabla 13

El grupo embarazo presentó una pérdida de FVC de $-0.08 \text{ l} (-0.395, 0.0775)$, $0\% (-7.75, 3)$ y de FEV1 $-0,165 \text{ l} (-0.41, -0.27)$, $-3.5\% (-11.50, 2.75)$. Estas variables en el grupo control fueron FVC $0.02 \text{ l} (-0.43, 0.28)$, $2\% (-10.5, 8.5)$ y FEV1 $-0.07 \text{ l} (-0.15, 0.32)$, $1.5\% (-2.25, 11.75)$, (Tabla 14) sin encontrarse diferencias entre ambos grupos.

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,08	-0,395	0,0775	-1,08	0,12	0,402
	G.control	0,02	-0,43	0,28	-1,45	0,97	
Pérdida FVC%	Embarazo	0	-7,75	3,00	-26	7	0,361
	G.control	2	-10,5	8,5	-23	24	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,165	-0,41	-0,27	-0,97	0,20	0,156
	G.control	-0,07	-0,15	0,32	-0,77	0,48	
Pérdida FEV1%	Embarazo	-3,5	-11,50	2,75	-29	9	0,086
	G.control	1,5	-2,25	11,75	-23	15	

Tabla 14

36 meses

A los 36 meses la FVC era de $3.11 \text{ l} \pm 0.56$, $84.77\% \pm 15.85$ en el grupo control y $3.25 \text{ l} \pm 0.73$, $83.11\% \pm 18.39$ en el grupo control. El FEV1 fue de $2.26 \text{ l} \pm 0.54$, $77\% \pm 20.56$ y $2.33 \text{ l} \pm 0.71$, $74.86\% \pm 23.15$ respectivamente (Tabla 15).

		MEDIA ± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	3,11 ± 0,56	2,24-3,67	0,635
	G.control	3,25 ± 0,73	2,0-4,28	
FVC%	Embarazo	84,77 ± 15,85	57-107	0,847
	G.control	83,33 ± 18,39	49-109	
FEV1 l	Embarazo	2,26 ± 0,54	1,37-3,02	0,791
	G.control	2,33 ± 0,71	1,24-3,32	
FEV1 %	Embarazo	77,11 ± 20,56	44-113	0,813
	G.control	74,86 ± 23,15	36-102	
FEV1/FVC %	Embarazo	72,44 ± 8,57	59-85	0,654
	G.control	70,87 ± 8,03	52-81	

Tabla 15

La pérdida de FVC fue de -0.17 l (-0.45, 0.095), -3% (-9.50, 5.55) en el grupo embarazo y de -0.06 (-0.32, 0.18), 1% (-7,7) en el grupo control. La pérdida de FEV1 fue de -0.111 (-0.54, -0.11), -2% (-12.50, 2.50) y -0.06 l (-0.19,0), 1% (-5,6) respectivamente (Tabla 16). No se encontraron diferencias.

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,17	-0,45	0,095	-1,07	0,41	0,588
	G.control	-0,06	-0,32	0,18	-0,70	0,61	
Pérdida FVC%	Embarazo	-3	-9,50	5,50	-26	13	0,650
	G.control	1	-7	7	-19	16	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,11	-0,54	-0,01	-0,85	0,16	0,411
	G.control	-0,06	-0,19	0	-0,72	0,34	
Pérdida FEV1%	Embarazo	-2	-12,50	2,50	-25	10	0,436
	G.control	1	-5	6	-24	12	

Tabla 16

48 meses

En este punto el grupo embarazo presentó los siguientes valores: FVC 2.95 l ±0.53, 76.17% ±74, FEV1 2.075 l ±0.39, 67.33% ±12.83. En el grupo control fueron FVC 3.23 l ±0.71, 84.2% ±17.82, FEV1 2.31 l ±0.76, 75.67% ±23,4 (Tabla 17).

		MEDIA ± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	2,95 ± 0,53	2,32-3,73	0,387
	G.control	3,23 ± 0,71	2,13-4,37	
FVC%	Embarazo	76,17 ± 74	60-94	0,334
	G.control	84,2 ± 17,82	54-109	
FEV1 l	Embarazo	2,075 ± 0,39	1,39-2,44	0,360
	G.control	2,31 ± 0,76	1,2-3,36	
FEV1 %	Embarazo	67,33 ± 12,83	45-79	0,312
	G.control	75,67 ± 23,4	37-106	
FEV1/FVC %	Embarazo	70 ± 6,93	59-77	0,944
	G.control	70,33 ± 10,48	47-80	

Tabla 17

La pérdida de FVC fue de -0.22 l (-1.05, -0.22), -4% (-23.5, 7.25) en el grupo control y -0.11 l (-0.24, 0.07), 1% (-6, 5). La pérdida de FEV1 fue de -0.075 l (-0.94, -0.0025), 1% (-26, 2.50) y -2% (-0.34, 0.06), 0% (-8, 3) respectivamente, sin presentar diferencias (Tabla 18).

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,22	-1,05	-0,22	-1,22	0,24	0,371
	G.control	-0,11	-0,24	0,07	-0,57	0,50	
Pérdida FVC%	Embarazo	-4	-23,5	7,25	-25	8	0,331
	G.control	1	-6	5	-14	15	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,075	-0,94	-0,0025	-1,26	0,05	0,460
	G.control	-2	-0,34	0,06	-0,78	0,38	
Pérdida FEV1%	Embarazo	1	-26	2,50	-32	4	0,719
	G.control	0	-8	3	-23	13	

Tabla 18

60 meses

A los 60 meses en el grupo control se observó una FVC de 3.08 l ±0.97, 79% ±19.19 y FEV1 2.19 l ±0.74, 70.83% ±19.53. En el grupo control la FVC fue de 3.04 l ±0.62, 80% ±13.86 y el FEV1 2.15 l ±0.62, 70.87% ±20.23 (Tabla 19).

		MEDIA ± DT	RANGO	P
FVC l	Embarazo	3,08 ± 0,97	1,89-4,62	0,923
	G.control	3,04 ± 0,62	1,96-4,27	
FVC%	Embarazo	79 ± 19,19	50-103	0,895
	G.control	80 ± 13,86	60-106	
FEV1 l	Embarazo	2,19 ± 0,74	1,09-3,33	0,878
	G.control	2,15 ± 0,62	1,19-3,24	
FEV1 %	Embarazo	70,83 ± 19,53	36-94	0,997
	G.control	70,87 ± 20,23	38-101	
FEV1/FVC %	Embarazo	69,67 ± 9,37	55-84	0,896
	G.control	70,33 ± 10,83	48-84	

Tabla 19

La pérdida de FVC fue de -0.06 l (-0.60,-0.21), -0.5% (-12.75, 7.50) en el grupo embarazo y de -0.2 l (-0.36, 0.05), -3% (-8,0) en el grupo control, observándose una pérdida de FEV1 de -0.195 l (-0.44), -0.5% (-12,5) y -0.33 l (-0.58, -0.1), -4% (-15, 1) respectivamente (Tabla 20). No se encontraron diferencias entre ambos grupos.

		MEDIANA	P25	P75	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Pérdida FVC l	Embarazo	-0,06	-0,60	-0,21	-1,42	0,32	0,415
	G.control	-0,2	-0,36	-0,05	-0,7	0,09	
Pérdida FVC%	Embarazo	-0,5	-12,75	7,50	-33	9	0,583
	G.control	-3	-8	0	-15	5	
Pérdida FEV1 l	Embarazo	-0,195	-0,44	-0,035	-0,60	0,13	0,295
	G.control	-0,33	-0,58	-0,1	-0,86	0,13	
Pérdida FEV1%	Embarazo	-0,5	-12	5	-33	8	0,391
	G.control	-4	-15	1	-23	5	

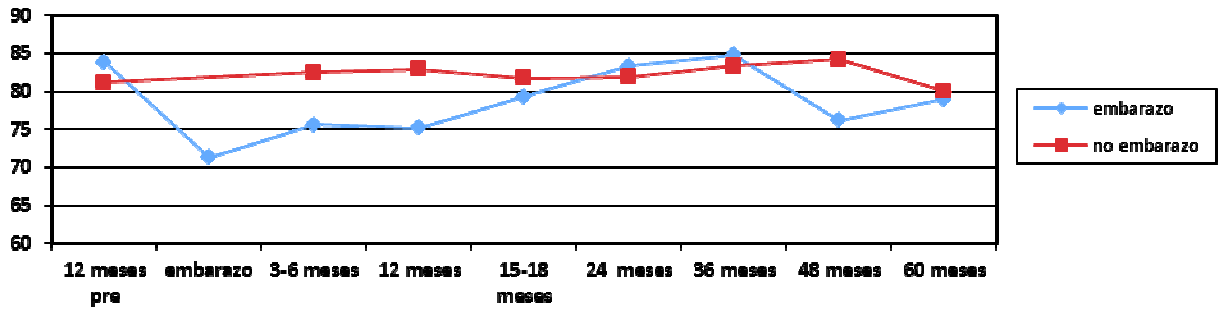
Tabla 20

Evolución en la embarazada

Al analizar por separado la evolución de la función pulmonar en el grupo embarazo se observa una recuperación progresiva de la misma que entre 15-18 y 24 meses alcanza unos valores similares a los basales (Tabla 21).

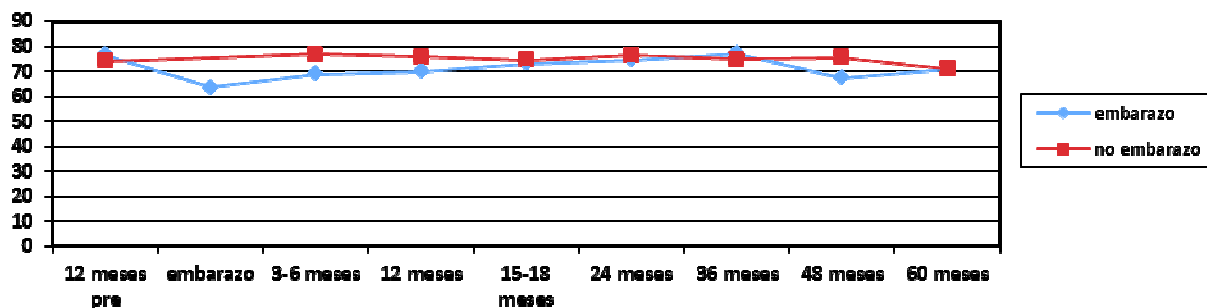
		MEDIA	D. ESTÁNDAR	P
FVC 1	Pre embarazo	3,18	0,54	0,109
	3-6 meses	2,77	0,67	
	12 meses	2,86	0,91	
	15-18 meses	3,005	0,84	
	24 meses	3,06	0,69	
FVC%	Pre embarazo	83,87	12,47	0,329
	3-6 meses	75,56	18,44	
	12 meses	75,21	21,60	
	15-18 meses	79,35	22,62	
	24 meses	83,4	17,67	
FEV1 1	Pre embarazo	2,35	0,53	0,077
	3-6 meses	2,04	0,56	
	12 meses	2,145	0,74	
	15-18 meses	2,18	0,66	
	24 meses	2,23	0,76	
FEV1 %	Pre embarazo	76,53	15,08	0,175
	3-6 meses	69	21,71	
	12 meses	70	23,36	
	15-18 meses	73	24,15	
	24 meses	74,6	23,17	

Tabla 21



Evolución FVC

El embarazo en la Fibrosis Quística



Evolución FEV1

Características del embarazo

De los 15 embarazos, un 53,3% fueron concebidos de forma natural y un 46,7% mediante fecundación in vitro, con un 20% de embarazos gemelares. El 33,3% de los partos fueron prematuros (considerándose parto prematuro aquel que ocurre antes de la 37 semana de embarazo). Al 60% de las pacientes se les realizó cesárea. La supervivencia del recién nacido fue del 100%.

Reagudizaciones

Embarazo

		MEDIA±DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Nº reagudizaciones	Pre embarazo	1,20±1,207	0	3	0,931
	Embarazo	1,27±1,534	0	4	
Días de tratamiento	Pre embarazo	11,60±19,53	0	51	0,767
	Embarazo	17±25,97	0	3	
Días vía oral	Pre embarazo	13,80±15,95	0	50	0,484
	Embarazo	10,13±17,94	0	69	
Días e.v	Pre embarazo	4,40±9,13	0	24	0,465
	Embarazo	6,87±14,141	0	41	
Días de ingreso	Pr embarazo	0	0	0	0,042
	Embarazo	2,07±3,411	0	9	
Días de UCI	Pre embarazo	0	0	0	
	Embarazo	0	0	0	

Tabla 22

El embarazo en la Fibrosis Quística

Durante el embarazo las pacientes presentaron una media de $1,21 \pm 1,534$ reagudizaciones, con $17 \pm 25,97$ días totales de tratamiento, siendo $10,13 \pm 17,944$ vía oral y $6,87 \pm 14,141$ endovenoso. En este periodo presentaron una media de $2,07 \pm 3,411$ días de ingreso. Al comparar con los datos recogidos durante los 12 meses previos al embarazo, durante el mismo recibieron más tratamiento antibiótico y requirieron más ingresos hospitalarios, siendo esta última diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 22).

3-6 meses

En los primeros 6 meses tras el parto no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a reagudizaciones y días de tratamiento antibiótico. El grupo embarazo no requirió hospitalizaciones (Tabla 23).

		MEDIA±DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Nº reagudizaciones	Embarazo	0,60±0,632	0	2	0,654
	No embarazo	0,55±0,759	0	2	
Días de tratamiento	Embarazo	9,33±10,481	0	31	0,623
	No embarazo	7,85±11,042	0	36	
Días vía oral	Embarazo	6,53±7,150	0	21	0,115
	No embarazo	4,00±9,24	0	36	
Días e.v	Embarazo	2,80±7,389	0	21	0,611
	No embarazo	3,85±8,305	0	25	
Días de ingreso	Embarazo	0	0	0	0,386
	No embarazo	0,50±2,24	0	10	
Días de UCI	Embarazo	0	0	0	1,00
	No embarazo	0	0	0	

Tabla 23

12 meses

En este período el grupo embarazo requirió más días de tratamiento antibiótico vía oral y ev, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 24).

		MEDIA±DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
N° reagudizaciones	Embarazo	1,14±1,292	0	4	0,225
	No embarazo	0,55±0,605	0	2	
Días de tratamiento	Embarazo	16,29±21,273	0	71	0,143
	No embarazo	5,75±7,793	0	21	
Días vía oral	Embarazo	8,57±11,726	0	30	0,082
	No embarazo	2,25±4,811	0	14	
Días e.v	Embarazo	7,71±20,166	0	66	0,833
	No embarazo	3,50±7,359	0	21	
Días de ingreso	Embarazo	0,21±0,802	0	3	0,232
	No embarazo	0	0	0	
Días de UCI	Embarazo	0	0	0	1,00
	No embarazo	0	0	0	

15-18 meses

En este período el grupo embarazo requirió nuevamente más días de tratamiento que el grupo control sin ser estadísticamente significativo. Ningún paciente requirió ingreso hospitalario (*Tabla 25*).

		MEDIA±DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
N° reagudizaciones	Embarazo	1,08±0,954	0	3	0,096
	No embarazo	0,58±0,902	0	3	
Días de tratamiento	Embarazo	12,77±15,796	0	47	0,084
	No embarazo	5,00±8,069	0	21	
Días vía oral	Embarazo	9,54±12,067	0	45	0,054
	No embarazo	4,05±7,494	0	21	
Días e.v	Embarazo	3,23±11,649	0	42	0,749
	No embarazo	0,95±4,129	0	18	
Días de ingreso	Embarazo	0	0	0	1,00
	No embarazo	0	0	0	
Días de UCI	Embarazo	0	0	0	1,00
	No embarazo	0	0	0	

Tabla 25

24 meses

A los dos años tras el parto ambos grupos presentaron un índice de reagudizaciones similar, sin embargo el grupo embarazo recibió más días de tratamiento antibiótico ($10 \pm 21,41$ vs $1,67 \pm 7,071$) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26).

		MEDIA±DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
Nº reagudizaciones	Embarazo	1,20±1,135	0	3	0,897
	No embarazo	1,06±0,802	0	3	
Días de tratamiento	Embarazo	19,2±25,319	0	72	0,478
	No embarazo	10,33±11,956	0	42	
Días vía oral	Embarazo	9,20±10,337	0	30	0,785
	No embarazo	8,67±11,11	0	42	
Días e.v	Embarazo	10,00±21,417	0	58	0,211
	No embarazo	1,67±7,071	0	30	
Días de ingreso	Embarazo	1,30±2,83	0	9	0,251
	No embarazo	0,67±1,97	0	7	
Días de UCI	Embarazo	1,80±5,692	0	18	0,180
	No embarazo	0	0	0	

Tabla 26

Analítica

Los valores analíticos se mantuvieron estables durante los 24 meses tras el parto. A los 15-18 meses el grupo de embarazadas presentaba niveles de IgG2 más elevados sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Estos valores se recogen en la Tabla 27.

		EMBARAZO	G.CONTROL	P
Leucocitos	3-6 meses	8,09±12,54 (4,2-14,3)	8,36±3,05 (4,8-15,7)	0,827
	12 meses	8,62±4,43 (4,0-17,3)	9,72±5,92 (6,3-23,7)	0,736
	15-18 meses	9,03±3,61 (5,4-15,6)	7,3±0,95 (6,2-9,1)	0,288
	24 meses	7,882±3,59 (4,2-17,7)	8,071±2,92 (4,7-13,3)	0,603
VSG	3-6 meses	55,22±33,451 (16-103)	33,18±23,9 (11-85)	0,102
	12 meses	39,4±29,28 (5-70)	44±19,204 (19-74)	0,715
	15-18 meses	50,67±27,54 (19-69)	21,68±15,76 (1-55)	0,124
	24 meses	23,9±15,308 (6-52)	23,18±11,99 (10-44)	0,915
PCR	3-6 meses	0,703±0,315 (0,27-1,21)	22,16±53,31(0,15-143)	0,203
	12 meses	2,76±3,53 (0,04-8,29)	0,85±1,07 (0,19-2,45)	0,806
	15-18 meses	2,55±0,15 (2,44-2,65)	0,41±0,49 (0,08-1,14)	0,064
	24 meses	1,07±2,09 (0,09-5,79)	0,72±1,28 (0,03-3,98)	0,596
IgA	3-6 meses	331,09±208,432 (126-754)	316,18±89,98 (188-486)	0,490
	12 meses	352,4±153,53 (188-527)	313,86±97,508 (185-482)	0,570
	15-18 meses	469±246,74 (193-788)	327,71±123,57 (174-502)	0,345
	24 meses	307,4±130,31 (167-580)	325,23±125,15 (150-630)	0,756
IgG2	3-6 meses	504,38±243,88 (201-978)	531,63±158,62 (312-762)	0,529
	12 meses	457±281,24 (276-876)	518,5±110,62 (357-602)	0,248
	15-18 meses	808,33±237,5 (640-1080)	455,2±191,58 (235-677)	0,053
	24 meses	447,22±166,53 (260-715)	452,67±158,92 (241-734)	0,696
Albúmina	3-6 meses	3,82±0,49 (3,1-4,5)	4,05±0,31 (3,5-4,4)	0,323
	12 meses	3,87±0,67 (2,7-4,7)	4,05±0,45 (3,1-4,4)	0,475
	15-18 meses	4,02±0,41 (3,48-4,39)	4,19±0,47 (3,51-4,81)	0,705
	24 meses	3,91±0,604 (2,6-4,6)	4,05±0,27 (3,7-4,5)	0,778

Tabla 27

Colonizaciones

Embarazo

Durante el embarazo las pacientes presentaron expectoración de características mucosas, con un volumen de 10±12.86 cc (0-50). El 73,3% estaba colonizado de forma crónica por algún microorganismo, siendo la más frecuente *Ps aeruginosa* (53.3%). Al comparar con el año previo al embarazo, no se encontraron diferencias (Tabla 28)

COLONIZACIÓN	SÍ (N/%)	NO (N/%)
Colonización crónica	11/73,3%	4/26,7%
Pseudomonas	8/53,3%	7/46,7%
Nocardia	1/6,7%	14/93,3%
S. Aureus	6/40%	9/60%
A.Xylosoxidans	1/6,7%	14/93,3%
P. Boydii	1/6,7%	14/93,3%

Tabla 28

COLONIZACIÓN OCASIONAL	SÍ (N/%)	NO (N/%)
Colonización ocasional	1/6,7%	14/93,3%
Pseudomonas	1/6,7%	14/93,3%
Cándida	1/6,7%	14/93,3%
S. Aureus	1/6,7%	14/9
Aspergillus	1/6,7%	14/93,3%

Tabla 29

3-6 meses

Durante los 6 meses posteriores al parto, el grupo embarazo presentó una expectoración diaria de $14,64 \pm 20,23$ cc (0-75), de características mucosas. El 73,3% estaba colonizado de forma crónica, sin cambios respecto a la distribución (Tabla 30). Un 33.3% presentó aislamientos ocasionales, siendo lo más frecuente *Aspergillus* y *Scedosporium* (13.3%) (Tabla 31).

COLONIZACIÓN		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización	SI / n,%	11/73,3 %	15/75 %	74,3 %	1,00
Pseudomonas	SI / n,%	8/53,3 %	8/40 %	45,7 %	0,433
M. Abscessus	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00
S. Aureus	SI / n,%	6/40 %	9/45 %	42,9 %	0,767
A. Xylosoxidans	SI / n,%	1/6,7 %	1/5 %	5,7 %	1,00
S. Maltophilia	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429
Aspergillus	SI / n,%	0	2/10 %	5,7 %	0,496
P. Boydii	SI / n,%	1/6,7 %	1/5 %	5,7 %	1,00
MRSA	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00

Tabla 30

El grupo control presentó una expectoración de 16±16,35 cc (0-50) de características mucopurulentas, con un 75 % de colonización crónica, siendo lo más frecuente la colonización por *Ps aeruginosa* (40%). Uno de los pacientes (5%) presentaba colonización por *M abscessus* de forma crónica (Tabla 30). El 33.3% presentaba aislamientos ocasionales por diferentes patógenos.

COLONIZACIÓN OCASIONAL		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización ocasional	SI / n,%	5/33,3 %	4/20 %	25,7 %	0,451
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	1/6,7 %	2/10 %	8,6 %	1,00
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	2/13,3 %	0	5,7 %	0,176
<i>Haemophilus</i>	SI / n,%	1/6,7 %	1/5 %	5,7 %	1,00
<i>Penicillium</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9 %	1,00
<i>Scedosporium</i>	SI / n,%	2/13,3 %	0	5,7 %	0,176
<i>Cándida</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00

Tabla 31

12 meses

A los 12 meses el grupo embarazo presentaba expectoración de 14,23± 17,30 cc (5-50) diarios de características mucosas. El 80% estaba colonizado de forma crónica aislándose en el 60% *Ps aeruginosa* y en un 26,7% *S aureus* como patógenos más frecuentes (Tabla 32). El 26.7% presentó aislamientos ocasionales (Tabla 33).

COLONIZACIÓN		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización	SI / n,%	12/80%	15/75%	77,1%	1,00
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	9/60%	8/40%	48,6%	0,315
<i>Haemophilus</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	4/26,7%	8/40%	34,3%	0,489
<i>A. Xylosoxidans</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>S. Maltophilia</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	1/6,7%	3/15%	11,4%	0,619
<i>P. Boydii</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
MRSA	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>M.Abscessus</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00

Tabla 32

En el grupo control se observó una expectoración diaria mucosa de 14,21±16 cc (0- 60). El 75% de las pacientes estaban colonizadas de forma crónica, sin cambios respecto a controles previos.

COLONIZACIÓN OCASIONAL		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización ocasional	SI / n,%	4/26,7%	4/20%	22,9%	0,70
<i>Penicillium</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>Nocardia</i>	SI / n,%	1/6,7%	0	2,9%	0,429
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>Scedosporium</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>Cándida</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	1/6,7%	0	2,9%	0,429
<i>A. Xylosoxidans</i>	SI / n,%	1/6,7%	0	2,9%	0,429

Tabla 33

15-18 meses

En este punto el grupo embarazo presentó una expectoración mucosa de 22.08±42.45 cc (0-150), estando colonizadas de forma crónica un 80%: 53,3% por *Ps aeruginosa*, 20% *S aureus*, 6.7% *A Xylosoxidans*, y 6.7% *Aspergillus* (Tabla 34).

El 33.3% presentó aislamientos ocasionales por otros patógenos (Tabla 35).

COLONIZACIÓN		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización	SI / n,%	12/80%	6/30%	51,4%	0,006
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	8/53,3%	8/40%	45,7%	0,506
<i>Scedosporium</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	3/20%	10/50%	37,1%	0,089
<i>A. Xylosoxidans</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	1/6,7%	1/5%	5,7%	1,00
<i>P. Boydii</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00
<i>M. Abcessus</i>	SI / n,%	0	1/5%	2,9%	1,00

Tabla 34

El grupo control presentó expectoración mucosa de 16,25±18,27cc (0-60). El 30% estaba colonizado de forma crónica y el 25% presentó aislamientos ocasionales.

COLONIZACIÓN OCASIONAL		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización ocasional	SI / n,%	5/33,3%	5/25%	28,6%	0,589
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429
<i>Haemophilus</i>	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	2/13,3 %	2/10 %	11,4 %	1,00
<i>MRSA</i>	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429
<i>Cándida</i>	SI / n,%	1/6,7 %	2/10 %	8,6 %	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	1/6,7%	0	2,9 %	0,429

Tabla 35

24 meses

A los 24 meses post parto el grupo embarazo presentaba expectoración mucosa, 11,36±15,02 (0-50) cc/diarios. El 66.7% estaban colonizados de forma crónica y el 26.7% presentó aislamiento ocasional de otros patógenos. Un paciente (6.7%) estaba colonizado por *MRSA* en este punto (Tabla 36).

COLONIZACIÓN		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización	SI / n,%	10/66,7 %	14/70 %	68,6 %	0,833
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	7/46,7 %	7/35 %	40 %	0,486
<i>Scedosporium</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	3/20 %	8/40 %	31,4 %	0,281
<i>A. Xylosoxidans</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00
<i>S. Maltophilia</i>	SI / n,%	1/6,7%	0	2,9 %	0,429
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	0	2/10 %	5,7 %	0,496
<i>P. Boydii</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00
<i>MRSA</i>	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429

Tabla 36

En el grupo control la expectoración era de características purulentas, con una cantidad diaria de 11,44±14,74 (0-50). El 70% estaba colonizados de forma crónica y el 20% presentó colonización ocasional (Tabla 37), sin encontrarse diferencias entre ambos grupos.

COLONIZACIÓN OCASIONAL		EMBARAZO	G.CONTROL	TOTAL	P
Colonización ocasional	SI / n,%	4/26,7 %	4/20 %	22,9%	0,70
<i>Pseudomonas</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00
<i>Haemophilus</i>	SI / n,%	2/13,3 %	0	5,7 %	0,176
<i>Aspergillus</i>	SI / n,%	2/13,3 %	1/5 %	8,6 %	0,565
<i>M. Intracellulare</i>	SI / n,%	1/6,7 %	0	2,9 %	0,429
<i>Scedosporium</i>	SI / n,%	1/6,7 %	2/10 %	8,6 %	1,00
<i>S. Aureus</i>	SI / n,%	0	1/5 %	2,9 %	1,00

Tabla 37

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y SATURACIÓN O₂

Durante el embarazo el IMC se incrementó una media de 3,57 (de 19,99±2,48 a 23,56±3,32) sin ser este incremento estadísticamente significativo. La saturación se mantuvo estable respecto a los valores basales (Tabla 38).

		MEDIA+DT	MÍNIMO	MÁXIMO	P
IMC	1º trimestre	19,99±2,48	15,6	23,5	0,063
	2º trimestre	21,21±2,4	17,6	24,6	
	3º trimestre	23,56±3,32	21	30,1	
Sat O ₂	1º trimestre	97,22±1,86	93	99	0,250
	2º trimestre	97,09±2,88	92	100	
	3º trimestre	96,57±1,9	93	98	

Tabla 38

En los controles posteriores el grupo embarazo presentó un IMC similar a su basal sin presentar diferencias con el grupo control en ningún punto (Tabla 39).

	Período	G Control (n = 20)	Embarazadas (n = 15)	p
IMC	3-6 meses	23,63±11,48(16,4-31,1)	21,85±4,83(15,8-30,6)	0,916
	12 meses	21,26±3,9(16,7-30,8)	20,26±3,85(15,6-28,7)	0,308
	15-18 meses	21,48±4,59(14-31,7)	21,54±5,12(16-32)	0,799
	24 meses	21,54±3,75(17,3-30,8)	22,31±5,51(15,6-31,6)	0,811
	36 meses	21,192,61± (17,7-28)	23,31±5,94(16,4-32)	0,512
	48 meses	22,34±4,26(17,9-33,8)	20,37±3,39(16,6-26,2)	0,276
	60 meses	22,12±4,29(17-33)	20,63±3,93(16,6-27,6)	0,476

Tabla 39. Los datos son mostrados como media±ds (rango).

No se observaron cambios o diferencias en la saturación de oxígeno (Tabla 40).

	Período	G Control (n = 20)	Embarazadas (n = 15)	p
Sat	3-6 meses	97,25±1,71(93-100)	96,57±1,74(93-99)	0,228
	12 meses	96,9±1,77(92-100)	97,21±2,01(93-99)	0,327
	15-18 meses	96,63±2,06(92-99)	96,79±1,67(93-98)	0,894
	24 meses	96,67±2,33(90-99)	97,30±2,11(92-100)	0,340
	36 meses	97,53±1,81(93-100)	97,11±1,62(94-100)	0,344
	48 meses	97,27±1,75(93-100)	98,17±1,47(96-100)	0,284
	60 meses	97,169± (92-99)	98,51,38± (96-100)	0,30

Tabla 40. Los datos son mostrados como media ± ds (rango).

Supervivencia

En el grupo embarazo se observó durante el seguimiento un éxito a los 24 meses por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a una infección respiratoria. Otro de los casos seleccionados fue evaluado para trasplante pulmonar y entró en lista activa en los 12 meses posteriores al parto por bajo FEV1 y fue trasplantada a los 24 meses postparto. Tras finalizar el seguimiento, otro de los casos recibió también un trasplante bipulmonar. No hubo éxitos o pacientes trasplantadas en el grupo control.

Al comparar la mortalidad entre ambos grupos se obtuvieron los siguientes datos:

1 caso (6,7% de las embarazadas) fue éxito, frente al 0% de los controles. 2 de los casos recibieron un trasplante bipulmonar (el 13,3% de las embarazadas), frente al 0%

de los controles. Si consideramos éxitus y TP como evento final, el 20% de los casos (n=3) estarían en este grupo (Tabla 41). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

		EMBARAZO N=15	NO EMBARAZO N=20	TOTAL	P
ÉXITUS	SI (n,%)	1/6,7%	0/0%	2,8%	0.429
TP	SI (n,%)	2/13.3%	0/0%	5,7%	0.176
ÉXITUS+TP	SI (n,%)	3/20%	0/0%	8,5%	0.070

Tabla 41

Al realizar el mismo análisis considerando el número de pacientes y no el número de casos (n=12) se obtiene que el 8.3% de las embarazadas fue éxitus, con un 16,6% de trasplante pulmonar y un 24,9% de éxitus + TP, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 42). Dado el tamaño de la muestra y que sólo se observó un éxitus no se realizaron más estudios sobre la mortalidad.

		PACIENTES N=12	CONTROL N=20	TOTAL	P
ÉXITUS	SI (n,%)	1/8,3%	0/0%	3.1%	0,429
TP	SI (n,%)	2/16,6%	0/0%	6.3%	0,176
ÉXITUS+TP	SI (n,%)	3/24,9%	0/0%	13,6%	0,044

Tabla 42

Si estudiamos las características de estos 3 pacientes que han presentado éxitus o recibido un TP, 2 (16,7%) presentaron un parto gemelar, todas (25%) presentaban IP como comorbilidad, 1 (16,7%) mutaciones de clase I-II/I-II, 2 (16,7%) un IMC inferior a 20. Ninguna de estas 3 pacientes presentaba un FVC basal inferior a 60 y las 3 presentaron un parto prematuro (un 25% del total) siendo esta última diferencia estadísticamente significativa (Tabla 43).

		TP+ÉXITUS		p
		SI (n,%)	NO (n,%)	
Parto prematuro	Si (n,%)	3 / 25%	2 / 16,7%	0,045
Parto gemelar	Si (n,%)	2 / 16,7%	1 / 8,3%	0,127
Clase I-II/I-II	Si (n,%)	1 / 16,7%	1 / 16,7%	1,00
IMC<20	Si (n,%)	2 / 16,7%	3 / 25%	0,523
FVC<60%	Si (n,%)	0	1 / 8,3%	1,00
IP	Si (n,%)	3 / 25%	3 / 25%	0,182

Tabla 43 Los datos son mostrados como media±ds (rango).

Comparando las embarazadas que presentaron éxitus o TP con el resto, éste grupo presentó más reagudizaciones durante el embarazo requiriendo más días de tratamiento antibiótico tanto vía oral como vía endovenosa y más días de ingreso, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 44).

	ÉXITUS + TP		P
	SÍ (n=3)	NO (n=9)	
Nº agudizaciones	3,67±0,57 (3-4)	0,67±1,12 (0-3)	0,009
Días de tto	64±11,53 (51-73)	5,11±10,24 (0-31)	0,005
Días de tto vía oral	36,67±28,75(14-69)	2,78±4,24 (0-10)	0,005
Días de tto ev	27,33±20,3 (4-41)	2,33±7 (0-31)	0,009
Nº ingresos	1	0,22±0,44 (0-1)	0,045
Días de ingreso	8±1,73 (6-9)	0,78±1,71 (0-5)	0,005

Tabla 44

Pérdida significativa de FVC y FEV1

Al analizar la relación entre la pérdida significativa de FVC y FEV1 y otras comorbilidades se obtuvieron los siguientes resultados:

5 pacientes presentaron una pérdida significativa de FVC, de los cuales 3 formaban parte del grupo embarazo (un 60% de este grupo, un 8.6% del total) .

El embarazo en la Fibrosis Quística

En 8 pacientes se observó una pérdida significativa de FEV1, 3 de las cuales eran del grupo embarazo (37.5% de este grupo, 8.6% del total).

Un 66.7% de los pacientes con pérdida significativa de FVC tenían mutaciones clase I-II/I-II (un 10.5% del total) y un 60% un IMC inferior a 20 (8.6%). El 100% de los pacientes que presentaron una pérdida significativa de FVC tenían IP y estaban colonizados por algún patógeno.

De los pacientes que presentaron pérdida significativa de FEV1, el 80% presentaban mutaciones de clase I-II/I-II (21.1% del total), un 50% un IMC inferior a 20 (11.4%), el 100% presentaba como comorbilidad IP y estaban colonizados de forma crónica. El resto de frecuencias están reflejadas en las tablas 45 y 46.

		PÉRDIDA FVC>15%		
		SI	NO	p
EMBARAZO	SI	3/8.6%	12/34.3%	0.631
MUTACIÓN CLASE I/II	SI	2/10.5%	6/31.6%	0.546
FVC basal<60%	SI	1/ 2.9%	2/5.7%	0.380
IMC<20	SI	3/8.6%	8/22.9%	0.297
IP	SI	5/14.3%	14/40%	0.049
DM	SI	1/ 2.9%	2/5.7%	0.380
HEMOPTISIS	SI	2/5.7%	14/40%	1,00
PANCREATITIS	SI	1/ 2.9%	3/8.6%	0.477
ABPA	SI	2/5.7%	3/8.6%	0.139
COLONIZACIÓN	SI	5/14.3%	20/57.1%	0.292
Ps	SI	1/ 2.9%	14/40%	0.365
S aureus	SI	2/5.7%	9/25.7%	0.640
A.Xyl	SI	1/ 2.9%	0	0.143
S. maltophilia	SI	0	1/ 2.9%	1,00

Tabla 45

		PÉRDIDA FEV1>15%		
		SI	NO	p
EMBARAZO	SI	3/8.6%	12/34.3%	1.00
MUTACIÓN CLASE I/II	SI	4/21.1%	4/21.1%	0.111
FEV1 basal<60%	SI	1/ 2.9%	2/5.7%	0.553
IMC<20	SI	4/11.4%	7/20%	0.226
IP	SI	8/22.9%	11/31.4%	0.04
DM	SI	2/5.7%	1/ 2.9%	0.124
HEMOPTISIS	SI	4/11.4%	12/34.3%	1,00
PANCREATITIS	SI	1/ 2.9%	3/8.6%	1.00
ABPA	SI	2/5.7%	3/8.6%	0.568
COLONIZACIÓN	SI	8/22.9%	17/48.6%	0.073
Ps	SI	2/5.7%	13/37.1%	0.419
S aureus	SI	4/11.4%	7/20%	0.226
A.Xyl	SI	1 /2.9%	0	0.229
S. maltophilia	SI	0	1/ 2.9%	1.00

Tabla 46

Para estudiar estas asociaciones mediante el test de χ^2 se realizó la siguiente hipótesis:

H0: no hay asociación entre las variables.

H1: hay asociación entre las variables.

Para este estudio concreto, las tablas de contingencia están formadas por 2 filas y 2 columnas (2 x 2), con lo que los grados de libertad serán de 1. De ser cierta la hipótesis nula (H0), el valor obtenido debería estar dentro del rango superior de probabilidades y, en caso contrario, esta se debería rechazar.

Entonces, según la distribución de χ^2 , se tiene que para una probabilidad de $p < 0,1$ y un grado de libertad, el valor de χ^2 debe ser superior a 2,71. Para el presente estudio se ha escogido para descartar la hipótesis nula una probabilidad de $p < 0,05$, con lo que el valor de χ^2 deberá ser superior a 3,84.

Las únicas variables entre las que se ha observado relación son las siguientes:

- ⇒ Mutaciones de clase I-II/I-II vs. pérdida significativa FEV1
- ⇒ IP vs. Pérdida significativa FVC
- ⇒ IP vs. Pérdida significativa FEV1
- ⇒ Colonización crónica vs. Pérdida significativa FEV1

A continuación se estudian los riesgos donde se debe tener en cuenta que un factor de riesgo implica un riesgo aumentado de presentar la variable a estudio (en este caso pérdida significativa de FEV1 o FVC).

Mutaciones de clase I-II/I-II y pérdida de FEV1

En este caso se debe tener en cuenta que de los 35 casos estudiados, únicamente 19 son válidos, lo que indica que el estudio estadístico no es válido para el 100% de los individuos que conforma el grupo.

Aún y así, los resultados básicos obtenidos son:

χ^2 de Pearson	3,997 (se descarta hipótesis H0)
Riesgos	
Para FEV1 <15%	0,55
	95% I.C. (0,268; 1,127)
Para FEV1 >15%	5,50
	95% I.C. (0,75; 40,36)

Como se puede observar en ambos casos, el Intervalo de Confianza del riesgo incluye el valor 1, por lo que se concluye que el riesgo no estadísticamente significativo y que, por tanto, no se pueden obtener una relación de riesgo entre “Clasificación” y “Pérdida significativa FEV1”.

IP y pérdida significativa de FVC

En este caso se debe tener en cuenta que de los 35 casos estudiados, todos ellos son válidos.

Aún y así, los resultados básicos obtenidos son:

χ^2 de Pearson	4,912 (se descarta hipótesis H0)
Riesgos	
Para FVC <15%	0,737 95% I.C. (0,563; 0,964)
Para FVC >15%	- 95% I.C. (-; -)

Como se puede observar en el caso de la cohorte FVC<15%, el Intervalo de Confianza del riesgo no incluye el valor 1 y éste intervalo es de la misma magnitud, por lo que se concluye que el riesgo es estadísticamente significativo.

Entonces, se llega a la conclusión de que los individuos con IP tienen una menor probabilidad de tener un FVC menor al 15%, concretamente 0,737 veces.

Dicho de otra forma, los individuos con IP, tienen mayor probabilidad de tener una pérdida significativa de FVC (>15%). No se proporciona el valor concreto, ya que el valor obtenido para este caso es infinito y se considera un valor extremo teniendo en cuenta que la población tenida en cuenta es de únicamente 35 individuos.

IP y pérdida significativa de FEV1

En este caso se debe tener en cuenta que de los 35 casos estudiados, todos ellos son válidos.

Aún y así, los resultados básicos obtenidos son:

χ^2 de Pearson	8,733 (se descarta hipótesis H0)
Riesgos	
Para FEV1 <15%	0,579 95% I.C. (0,395; 0,850)
Para FEV1 >15%	- 95% I.C. (-; -)

Como se puede observar en el caso de la cohorte FEV1<15%, el Intervalo de Confianza del riesgo no incluye el valor 1 y éste intervalo es de la misma magnitud, por lo que se concluye que el riesgo es estadísticamente significativo.

Entonces, se llega a la conclusión de que los individuos con IP tienen una menor probabilidad de tener un FEV1 menor al 15%, concretamente 0,579 veces.

Dicho de otra forma, los individuos con IP, tienen mayor probabilidad de tener pérdida significativa de FEV1 (>15%). No se proporciona el valor concreto, ya que el valor obtenido para este caso es infinito y se considera un valor extremo teniendo en cuenta que la población tenida en cuenta es de únicamente 35 individuos.

Colonización crónica y pérdida significativa de FEV1

En este caso se debe tener en cuenta que de los 35 casos estudiados, todos ellos son válidos.

Aún y así, los resultados básicos obtenidos son:

χ^2 de Pearson	4,148 (se descarta hipótesis H0)
Riesgos	
Para FEV1 <15%	0,680 95% I.C. (0,520; 0,890)
Para FEV1 >15%	- 95% I.C. (-; -)

Como se puede observar en el caso de la cohorte FEV1<15%, el Intervalo de Confianza del riesgo no incluye el valor 1 y éste intervalo es de la misma magnitud, por lo que se concluye que el riesgo es estadísticamente significativo.

Entonces, se llega a la conclusión de que los individuos con colonización crónica tienen una menor probabilidad de tener un FEV1 menor al 15%, concretamente 0,680 veces.

Dicho de otra forma, los individuos con colonización crónica, tienen mayor probabilidad de tener una pérdida significativa de FEV1 (>15%). No se proporciona el valor concreto, ya que el valor obtenido para este caso es infinito y se considera un valor extremo teniendo en cuenta que la población tenida en cuenta es de únicamente 35 individuos.

DISCUSIÓN

Debido al incremento en la esperanza de vida y a la mejora en la calidad de la misma en los pacientes afectos de Fibrosis Quística, actualmente no es raro el deseo de maternidad en estos pacientes. Inicialmente se ha desaconsejado esta práctica, pero desde que se describió el primer embarazo en 1960 se han publicado varios estudios observacionales con resultados más esperanzadores. En estos estudios se ha descrito que las mujeres con FQ que se quedan embarazadas tienen mejores pruebas funcionales y mejor estado general que las que no (presentaban con menos frecuencia $FEV1 < 50\%$, y rara vez eran homocigotas para F508del) y que estos pacientes presentan un discreto deterioro de la función pulmonar que posteriormente se recupera y no parece verse aumentada la mortalidad a corto y largo plazo. Aunque no existen recomendaciones firmes parece que un $FEV1$ menor de 50-60% supone un peor pronóstico para estos pacientes, así como la asociación con IP y colonización por B cepacea.

En el presente estudio se han obtenido resultados concordantes con las series publicadas:

Como inconveniente inicial, la población a estudio es pequeña y no se ha podido alcanzar el emparejamiento de controles 1:2, debido a que los casos presentan edades similares y un mismo control podría emparejarse con varios casos.

Al analizar la evolución de la función pulmonar, en las mujeres embarazadas se ha observado una disminución de la FVC y del $FEV1$ que persiste tras el parto y que es significativa comparada con los controles. Sin embargo estos valores se recuperan a los 15-18 meses hasta ser similares a los de las no embarazadas.

No se ha podido determinar si un FVC o $FEV1$ menor del 50-60% conlleva peor pronóstico dado que sólo uno de los casos presentaba estos valores, lo que podría apoyar la teoría de que las pacientes que deciden quedarse embarazadas son las que presentan un mejor estado general. También apoya esta teoría el hecho de que el grupo control presentara mayor incidencia de homocigotos F508del o mutaciones de las clases I y II combinadas, coincidiendo con los resultados de la serie de Boyd et al (5).

Durante el embarazo las pacientes requirieron más tratamiento antibiótico y más días de hospitalización comparado con el año previo al embarazo, al igual que en las series publicadas por Edenborough et al y McMullen et al (1). Posteriormente estas variables se mantuvieron estables sin encontrar diferencias comparando con los valores basales o con el grupo control.

No se encontraron diferencias en cuanto a las colonizaciones comparando con el grupo control ni tras el embarazo.

Los valores analíticos se mantuvieron estables durante todo el seguimiento.

Durante el embarazo, las pacientes presentaron un discreto incremento en su IMC, sin encontrarse diferencias respecto el grupo control a partir de los 3-6 meses post parto.

Al estudiar la relación entre las diferentes variables y la pérdida de función pulmonar se ha observado que el embarazo en sí no es un factor relacionado con la pérdida de FVC y de FEV1, como se ha descrito en las series publicadas.

Se ha encontrado relación entre la pérdida significativa de FEV1 y los pacientes con mutaciones de clase I-II/I-II (10).

Se ha encontrado también relación entre la colonización crónica y la pérdida significativa de FEV1 pero no entre esta pérdida y la colonización por algún patógeno específico de los que presentaban las pacientes a estudio basalmente. Tampoco se encontró relación entre las distintas comorbilidades estudiadas como características basales excepto con la insuficiencia pancreática, que se ha visto que está asociada con la pérdida de función pulmonar (tanto FVC como FEV1).

Ninguno de los pacientes desarrolló DM gestacional o DM posterior al embarazo. No se ha encontrado asociación entre esta comorbilidad y la pérdida de función pulmonar, pero dado que ninguna de las pacientes embarazadas padecía DM previo al embarazo no se ha podido estudiar la asociación entre ambas variables para determinar si presentan peor pronóstico.

En cuanto a la mortalidad, se observó un éxitus en el grupo embarazo a los 24 meses de seguimiento, así como un trasplante bipulmonar a los 24 meses y otro tras finalizar el seguimiento. No se observaron eventos en el grupo control y dada la baja incidencia de éxitus y el reducido tamaño de la muestra no se realizó un estudio de mortalidad, sin embargo al considerar el éxitus y TP como un mismo evento el grupo embarazo presentó mayor incidencia de mortalidad y de TP siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Se ha visto que las pacientes embarazadas que presentan peor pronóstico (éxitus o TP) presentan más frecuentemente parto prematuro, mayor número de reagudizaciones, ingresos y días de tratamiento antibiótico vía oral y vía

endovenosa durante el embarazo. También presentan mayor frecuencia de parto gemelar (2 de estas 3 pacientes frente a 1 del resto) y un IMC bajo, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Todas ellas presentaban IP. Hay que considerar nuevamente que estos resultados sobre la mortalidad podrían verse sesgados por el tamaño reducido de la muestra. Asimismo no todas las pacientes han presentado un seguimiento a 5 años, por lo que sería necesario reunir más información antes de poder establecer una conclusión sobre la mortalidad.

De cualquier manera, basándonos en otros estudios donde se ha visto aumentada la mortalidad en pacientes con un FEV1<50% (8,13) es de esperar que en pacientes con un peor estado general de base habrá más probabilidades de que el embarazo conlleve un empeoramiento aún mayor.

Los pacientes con IP asociada, colonización crónica y mutaciones de clase I-II/I-II presentan una mayor pérdida de función pulmonar.

CONCLUSIONES

- Las pacientes con Fibrosis Quística presentan durante el embarazo una disminución de FVC y FEV1 que se recupera a los 15-18 meses tras el parto.
- El embarazo en sí no conlleva una mayor pérdida de FVC y FEV1.
- Durante el embarazo estas pacientes requieren más tratamiento antibiótico y días de hospitalización, estas diferencias no se mantienen tras el parto.
- La IP es un factor asociado a una mayor pérdida de FVC y FEV1.
- Las mutaciones de clase I-II/I-II están relacionadas con la pérdida significativa de FEV1.
- Los pacientes colonizados de forma crónica presentan una mayor pérdida de FEV1 sin encontrarse asociación con ninguna de las bacterias estudiadas.
- Las embarazadas que presentan parto prematuro, mayor número de reagudizaciones, ingresos y más días de tratamiento antibiótico conllevan peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis*; Ann H McMullen, David J Pasta, Paul D. Frederick, Michael W. Konstan, Wayne J. Morgan, Michael S. Schchter, Jeffrey S. Wagener; Chest 2006; 129;706-711
2. John R. McArdle, MD; *Pregnancy in Cystic Fibrosis*; Clin Chest Med 32 (2011) 111.120
3. *Cystic Fibrosis in pregnancy*; Nancy E. Kent MD, Duncan F. Farquharson MD; Can Med Assoc J 1993; 149 (6)
4. *Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis*; Marie Johannesson; Journal of Cystic Fibrosis 1 (2002) 9-12
5. *Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom*; Jenny M. Boyd, A. Mehta, D. Murphy Human reproduction vol 19 No.10 pp. 2238-2243, 2004
6. *Cystic Fibrosis*; Alex Horsley, Steve Cunningham, J. Alastair Innes, Oxford University Press, 2010.
7. C et al. *Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis* Edenborough FP, Borgo G, Knoop. J Cystic fibrosis 2008;7 (Suppl 1):S2-32
8. *Cystic Fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999)*. Gillet D, de Braekeeler M, Bellis G et al.. BJOG 2002; 109 (8): 912-8
9. *Pregnancies and outcome in women with cystic fibrosis*. Barak A, Dulitzki M, Efrati O et al.. Isr Med Assoc J 2005; 7(2): 95-8.
10. *Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis*. De Gracia J, Mata F, Álvarez A. Thorax 2005;60:558-563.
11. *Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes*. De Gracia J et al. Med Clin (Barc) 2002;119(16):605-9.
12. *Fundamentos de las enfermedades del tórax*. Frase, Colman, Muller, Paré. 3º edición, 2006 Ed. Masson.
13. *Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome*. Gilljam M, Antoniu M, Shin J et al, Chest 2000; 118(1): 85-91.

