

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis doctoral

**LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA:
CORRELACIÓN CON LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX,
LA ESPIROMETRÍA Y LOS DATOS CLÍNICOS.
ESTUDIO DOSIMÉTRICO**

Gustavo Albi Rodríguez

Dirección:

Dra. Dña. Paloma Caballero Sánchez-Robles

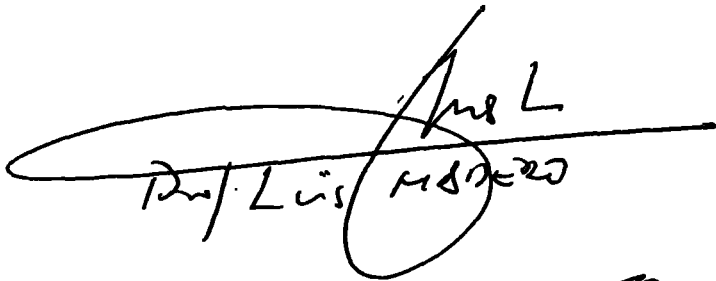
Prof. Dr. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2009

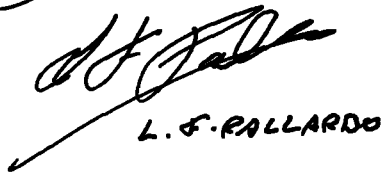
FASTER
FOTOCOPIAS COLOR
PLANOS - IMPRENTA
ENCUADERNACIÓN
San Fco de Sales, 1 - 91 544 69 29
Cda Bermudez, 72 - 91 543 40 45
www.fastercopy.com

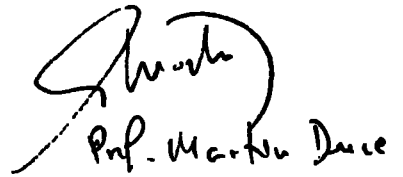
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acorda calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de JOBU TOLENTINO con lale.

Madrid, Veintinueve de Mayo 2009


Prof. Luis Madrid


Juan Luis de Torres


L. F. PALLARDO


Prof. Martín Duce


D. F. Pérez

UNIVERSIDAD AUTONOMA MADRID REGISTRO GENERAL
Entrada 001 Nº. 200900003346 06/03/09 13:03:40

Doña Paloma Caballero Sánchez-Robles, Profesora Asociada del Departamento de Medicina (Radiología) de la Universidad Autónoma de Madrid, y Don Rodolfo Álvarez-Sala Walther, Profesor Titular del Departamento de Medicina (Neumología) de la Universidad Autónoma de Madrid

ESTIMAN: Que el trabajo presentado por D. Gustavo Albi Rodríguez y titulado: "La tomografía computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con fibrosis quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos. Estudio dosimétrico", con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina, reúne las características y cualidades suficientes para poder ser leído y defendido en público, y poder de esa forma optar al mencionado grado de Doctor.

Madrid a diez de diciembre de dos mil ocho.



Fdo: Dra. Paloma Caballero Sánchez-Robles



Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

***A María Luisa y nuestros hijos, Alejandra y Gustavo;
a mis padres, a mis hermanos y a toda mi familia.***

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Paloma Caballero Sánchez-Robles, y al Prof. Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, directores de esta tesis, por su ayuda, su confianza y su tiempo.

A la Dra. Elena García Esparza, que sin su colaboración no hubiera sido posible este trabajo de investigación.

A todo el personal del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús de Madrid, por su buena disposición y eficacia a la hora de realizar los estudios radiológicos. Y en especial a la Dra. Gloria Gómez Mardones, por su ánimo y apoyo continuo.

A la Dra. Verónica Gutiérrez García cuyo ejemplo y trabajos anteriores me han servido de guía.

A Dña. Mª Luisa España López, Jefa del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Universitario de La Princesa, por su inestimable ayuda.

A Dña. Rosario Madero Jarabo, Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, por su asesoría en el análisis estadístico.

A todo el personal de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, por su gran colaboración.

A todos mis amigos y compañeros de trabajo, que han estado ahí en todo momento.

A todos los niños que han participado en este estudio y sus familias.

ÍNDICE GENERAL

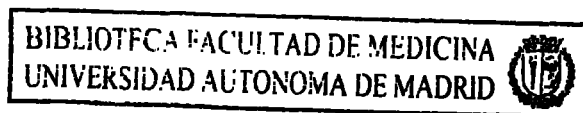
I. INTRODUCCIÓN.....	2
I.1. Historia de la fibrosis quística	2
I.2. Epidemiología, etiopatogenia y genética de la fibrosis quística	6
I.3. Clínica	10
I.3.1. Patógenos respiratorios	12
I.3.2. Seguimiento	14
I.3.3. Función pulmonar	15
I.3.4. Patología respiratoria	17
I.3.4.1. Complicaciones respiratorias	17
I.3.4.2. Tratamiento	18
I.3.5. Patología digestiva.....	21
I.3.5.1. Complicaciones digestivas	24
I.3.6. Otras patologías asociadas.....	25
I.4. Diagnóstico por imagen de la patología respiratoria.....	27
I.4.1. Radiología convencional de tórax	27
I.4.2. Tomografía computarizada de tórax de alta resolución	29
I.5. Sistemas de puntuación	34
I.5.1. Mediante radiografía simple.....	35
I.5.2. Mediante tomografía computarizada de tórax.....	37
I.5.3. Otros	43
II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	46
Justificación.....	46
Hipótesis.....	50
Objetivos	51
General	51
Específicos.....	51
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
III.1. Planteamiento general	53
III.2. Pacientes	53
III.2.1. Selección de la muestra	53
III.2.1.1. Criterios de inclusión.....	53
III.2.1.2. Criterios de exclusión.....	54

III.2.1.3.	Criterios de retirada	54
III.2.1.4.	Criterios éticos	54
III.2.2.	Sujetos seleccionados. Datos recogidos del paciente	55
III.3.	Estudios practicados	56
III.3.1.	Radiografía de tórax. Sistema de puntuación de Brasfield	56
III.3.2.	Tomografía computarizada de alta resolución. Sistema de puntuación de Bhalla modificado.....	57
III.4.	Descripción de las variables estudiadas	58
III.4.1.	Variables cuantitativas	58
III.4.2.	Variables cualitativas	58
III.5.	Estudio estadístico	59
III.5.1.	Recursos informáticos.....	59
III.5.2.	Tamaño muestral	59
III.5.3.	Estadística descriptiva	59
III.5.4.	Estadística analítica.	59
III.5.4.1.	Consistencia interna	59
III.5.4.2.	Comparación de variables	62
III.6.	Estudio dosimétrico.....	63
IV.	RESULTADOS.....	66
IV.1.	Descripción de la muestra global	66
IV.2.	Análisis de normalidad de las variables de la muestra	67
IV.3.	Estadística descriptiva	67
IV.3.1.	Variables cuantitativas continuas. Histogramas y curvas de normalidad.....	67
IV.3.1.1.	Edad	68
IV.3.1.2.	Índice de masa corporal.....	69
IV.3.1.3.	Datos espirométricos	70
IV.3.1.4.	Puntuaciones de los sistemas de Brasfield y Bhalla	71
IV.3.2.	Variables cualitativas. Diagramas sectoriales y de barras	74
IV.3.2.1.	Diagramas sectoriales	75
IV.3.2.2.	Diagramas de barras	78
IV.4.	Análisis de la consistencia interna.....	80
IV.4.1.	Concordancia de los sistemas de puntuación.....	80
IV.4.1.1.	Acuerdo interobservador.....	80
IV.4.1.2.	Acuerdo intraobservador.....	83
IV.4.1.3.	Concordancia de las categorías del sistema de Bhalla.....	86
IV.4.1.4.	Concordancia entre ambas escalas.....	88
IV.4.2.	Asociación de los sistemas de puntuación y los datos clínicos.....	89
IV.4.2.1.	Variables cuantitativas	89
IV.4.2.2.	Variables cualitativas	91

IV.5. Estudio dosimétrico.....	97
V. DISCUSIÓN	100
VI. CONCLUSIONES.....	111
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	114
VIII. RESUMEN DE TESIS	124
IX. ANEXOS	127
ANEXO 1. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	127
ANEXO 2. Consentimientos informados.....	128
ANEXO 3. Hoja de recogida de datos.....	132
ANEXO 4. Sistema de puntuación de Brasfield.....	133
ANEXO 5. Sistema de puntuación de Bhalla	134
ANEXO 6. Datos recabados	135

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Pruebas a realizar cada 3 meses.....	15
Tabla 2: Pruebas a efectuar cada 12 meses	15
Tabla 3: Sistema de puntuación de Brasfield.....	36
Tabla 4: Sistema de puntuación de Bhalla.....	39
Tabla 5: Interpretación del coeficiente de correlación intraclase	60
Tabla 6: Interpretación del índice de kappa	61
Tabla 7: Interpretación del coeficiente de correlación.....	62
Tabla 8: Valores normalizados de la dosis efectiva partido por el producto dosis x longitud	63
Tabla 9: Características de la muestra	67
Tabla 10: Puntuaciones del sistema de Bhalla	73
Tabla 11: Mutaciones en el gen de la CFRT.....	78
Tabla 12: Datos para el método de Bland-Altman. Acuerdo interobservadores	81
Tabla 13: Datos para el método de Bland-Altman. Acuerdo intraobservador ..	84
Tabla 14: Concordancia de las categorías del sistema de Bhalla.....	87
Tabla 15: Asociación del sistema de Brasfield con las variables cuantitativas ..	89
Tabla 16: Asociación del sistema de Bhalla con las variables cuantitativas	89
Tabla 17: Asociación de los datos clínicos con los sistemas de puntuación.....	92
Tabla 18: Asociación del cultivo con las escalas de puntuación	94
Tabla 19: Asociación de la afectación extrapulmonar con los sistemas de puntuación	95
Tabla 20: Asociación del porcentaje del FEV1 con las escalas de puntuación.	96
Tabla 21: Asociación de la genética con los sistemas de puntuación.....	97



LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Cromosoma 7. Proteína CFTR.	7
Figura 2: Esquema de la etiopatogenia de la fibrosis quística	8
Figura 3: Esquema de la patogenia pulmonar de la fibrosis quística	8
Figura 4: Radiografía postero-anterior de tórax.	28
Figura 5: Tomografía computarizada de alta resolución en inspiración.	30
Figura 6: Tomografía computarizada de alta resolución en espiración.	30
Figura 7: Radiografía y tomografía computarizada de alta resolución.	31
Figura 8: Protector de bismuto en una tomografía computarizada de alta resolución.	34
Figura 9: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (24 puntos).	40
Figura 10: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (20 puntos).	40
Figura 11: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (18 puntos).	41
Figura 12: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (14 puntos).	41
Figura 13: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (12 puntos).	42
Figura 14: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (8 puntos).	42
Figura 15: Histograma de la edad	68
Figura 16: Histograma del índice de masa corporal	69
Figura 17: Índice de masa corporal por grupos	69
Figura 18: Histograma del porcentaje de FEV1	70
Figura 19: Histograma del porcentaje de la FVC	71
Figura 20: Histograma de las puntuaciones medias del sistema de Brasfield ..	72
Figura 21: Histograma de las puntuaciones medias del sistema de Bhalla	72
Figura 23: Distribución de los pacientes por sexos.	75
Figura 24: Distribución de los pacientes ingresados durante el año previo a la revisión anual.	76
Figura 25: Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico oral durante el año previo a la revisión anual.	76
Figura 26: Distribución de los pacientes según el porcentaje del FEV1.	77
Figura 27: Diagrama sectorial de las mutaciones en el gen de la CFRT	78

Figura 28: Diagrama de barras que representa los diferentes patógenos aislados en el cultivo del esputo	79
Figura 29: Diagrama de barras que representa las manifestaciones clínicas no pulmonares	80
Figura 30: Relación de las puntuaciones de Brasfield y Bhalla entre los dos lectores	81
Figura 31: Acuerdo interobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Brasfield.....	82
Figura 32: Acuerdo interobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Bhalla.....	83
Figura 33: Relación de las puntuaciones de Brasfield y Bhalla entre las lecturas del observador A.....	84
Figura 34: Acuerdo intraobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Brasfield.....	85
Figura 35: Acuerdo intraobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Bhalla.....	86
Figura 36: Gráfico de la relación de ambas escalas, Brasfield y Bhalla.....	88
Figura 37: Gráficos de la relación de las escalas de puntuación con el porcentaje del FEV₁	90
Figura 38: Gráfico de la relación de la escala de Bhalla con la edad.....	91
Figura 39: Dosis efectiva por rangos de edad	98

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ALARA	“As Low As Reasonably Achievable”: Tan bajo como razonablemente sea posible
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística)
CTDI_w	Índice de dosis en tomografía computarizada ponderado
CTDI_{w,n}	Índice de dosis en tomografía computarizada ponderado normalizado
DNasa	Desoxirribonucleasa humana recombinante
DE	Desviación estándar
DLP	“Dose-length product”: producto dosis - longitud
FEV₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
FQ	Fibrosis quística
IMC	Índice de masa corporal
pK-S	Prueba de Kolmogorov-Smirnov (estudio de la distribución normal)
TC	Tomografía computarizada
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución

I. INTRODUCCIÓN

BIBLIOTECA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID 

I. INTRODUCCIÓN

*“Pobre de aquel niño que al besarle sepa a sal;
un misterioso embrujo se lo llevará”*

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad crónica hereditaria multi-sistémica, que debido a una anomalía genética se produce una proteína anómala en las membranas celulares, en esencia un canal de cloro, con alteración secundaria de las secreciones de diferentes órganos. Se afectan sobre todo los pulmones y el páncreas, siendo los causantes de la mayoría de la morbimortalidad de los pacientes afectos. Gracias al conocimiento de la enfermedad, y sobre todo al gran avance en los tratamientos en las últimas décadas, se ha producido un importante aumento de la supervivencia, superando la mitad de los pacientes los treinta años.

I.1. Historia de la fibrosis quística

Por ser una enfermedad genética, ha ido acompañando al ser humano desde sus orígenes. Según el grupo de Estivill (1), el gen de la FQ pudo aparecer hace aproximadamente unos 52.000 años.

Una de sus manifestaciones más conocidas en la antigüedad, aunque la más benigna de ellas, es la del sabor salado del sudor de los neonatos afectos.

Probablemente la primera referencia sea del folklore escandinavo, en el que se transmitía la creencia que el sabor salado del sudor del recién nacido era consecuencia de un embrujo y anunciaba una prematura muerte del bebé.

La primera documentación escrita que relaciona el sabor salado con una posible enfermedad es un manuscrito alemán del siglo XV (*Codex Latinus Monacensis 849*), en la bendición “Wider Elbe” contra las enfermedades de los

niños encantados se recomienda lamer la nariz del supuesto embrujado y comprobar su sabor salado (2).

Peter Paaw en 1595, en Leiden, realizó la autopsia de una niña y describe: "Se suponía que estaba hechizada [...]. Había tenido síntomas extraños durante ocho años. La niña estaba muy flaca y agotada por la fiebre prolongada. El páncreas estaba abultado, cirroso y de color blanco brillante después de cortarlo y abrirlo [...]. La causa de muerte fue el páncreas". Estableciendo una relación entre la brujería y una de las causas orgánicas de muerte de la FQ (2).

En 1606 aparece una descripción en la literatura médica española, concretamente Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha (3), profesor de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, en cuyo libro "*Diez privilegios para mugeres preñadas*" se menciona que "Una señora honorable dice que conoce a la gente embrujada, si al rascarles en la frente, uno después nota un sabor salado en los dedos." También describe el mal de ojo y el encantamiento referentes a recién nacidos.

En los siglos XVII y XVIII se encuentran referencias a historias clínicas de niños con fiebre, inanición, falta de medro, diarrea, debilidad y distrofia, manos y pies dilatados, y distensión abdominal; cuyas autopsias mostraban páncreas endurecidos y cirrosos.

En el siglo XIX se describen en Viena e Inglaterra casos de fetos y recién nacidos con perforaciones de intestino delgado y meconio en la cavidad peritoneal con signos de inflamación, probablemente se trataban de casos de íleo meconial (2).

Fanconi et al. (4), en el año 1936, describió por primera vez un síndrome en el que se asociaba insuficiencia pancreática con bronquiectasias. En 1938, Dorothy Andersen (5), basándose en los cambios histológicos apreciados en el páncreas de estos pacientes, fue quién primero empleó el término de Fibrosis

Quística. Esta misma autora (6), en 1946, concluyó que la incidencia familiar observada era concordante con una herencia autosómica recesiva. Diferentes investigadores, después de examinar el patrón de herencia en las familias, dedujeron que probablemente se trataba de una mutación de un único gen (monogénica).

Bodian (7), en los años 50, elaboró la teoría patogénica consistente en que los sistemas ductales del páncreas, pulmón, hígado y conductos deferentes eran ocluidos por secreciones inusualmente espesas, ello producía una dilatación de sus conductos y posterior fibrosis.

Ese mismo año una ola de calor en Nueva York produjo un número desproporcionado de ingresos de niños con FQ, que se deshidrataban más rápidamente que otros pacientes de menor edad más sensibles a las pérdidas de agua. Paul di Sant' Agnese et al. (8) llegaron a la conclusión de que se debía a una pérdida excesiva de cloro en sudor. Posteriormente la determinación de sodio y cloro en sudor se convirtió en el pilar fundamental para el diagnóstico de la FQ.

Durante los años 50 y 60 se produjo un gran avance en el tratamiento de la patología digestiva gracias la aparición de penicilinas resistentes a beta-lactamasas y a la introducción de fermentos pancreáticos con cubierta entérica, de manera que se incrementó la supervivencia de estos enfermos, siendo la afectación pulmonar la principal causa de fallecimiento.

El conocimiento del trastorno bioquímico subyacente en la FQ se aceleró en la primera mitad de la década de los 80 del pasado siglo. Se descubrió que el mal funcionamiento de los tejidos epiteliales era un defecto común a todos los órganos afectados. Dos estudios revelaron que el epitelio de estos pacientes era relativamente impermeable al ión cloro, lo que implicaba que el canal transportador de este elemento en el tejido epitelial funcionaba defectuosamente. Uno de estos estudios, publicado por Quinton (9) en 1983, revelaba que el de-

fecto específico era la incapacidad de las glándulas sudoríparas para la reabsorción del ión cloro, con la consiguiente imposibilidad para la absorción del sodio, dando al sudor el consabido sabor salado. Este descubrimiento supuso un gran hito en la investigación de esta enfermedad. En el otro trabajo, Knowles et al. (10) describieron que estaba disminuido el movimiento del cloro desde los tejidos epiteliales de los pulmones hacia la luz de la vía aérea y que la absorción de sodio estaba incrementada.

En 1989, el grupo de Lap-Chee Tsui (11) aislaron el gen implicado en la FQ, y denominaron a la proteína codificada por dicho gen: "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR). Riordan et al. (12) descubrieron una anomalía en el ADN que afectaba aproximadamente al 70% de los pacientes, conocida como $\Delta F508$, que consiste en una delección del gen que causa la alteración de la fenilalanina en la posición 508.

En 1992 la fundación norteamericana para la FQ apoya las investigaciones que crearon el primer modelo animal, que permite la investigación sobre terapia génica y otras terapias farmacológicas. Se emplean vectores virales.

En 1993 se publican las primeras modificaciones por medio de terapia génica de las membranas celulares de pacientes con FQ. Se aprueba la Dornasa alfa.

En 1994 se aplica por primera vez la terapia génica en pacientes.

En 1995 se investiga con terapia génica aerosolizada y liposomas como vectores no virales.

En 1996 se encuentran evidencias para la susceptibilidad de los pacientes a la infección crónica por *Pseudomonas*.

En 1997 se aprueban los estudios en fase I del ciprofloxacino, que parece corregir los productos de la proteína defectuosa implicada en la FQ. Se identifica una molécula que podría explicar la relación entre los defectos celulares y las infecciones pulmonares. Se realiza el mapa de la estructura de la *Pseudomonas aeruginosa*, que permite desarrollar nuevos fármacos frente a la misma.

Entre 1998 y 2001 se inician estudios en fase I con duramicina que parece corregir el movimiento del cloro y del sodio de las vías aéreas. Se aprueban los estudios en fase II con DMP777, un fármaco antielastasa que modifica la viscosidad del moco. Se utiliza el meropenem como antibiótico contra la *Pseudomonas*.

I.2. Epidemiología, etiopatogenia y genética de la fibrosis quística

Cuando se describió la enfermedad en 1938, la mortalidad oscilaba alrededor del 70 % en el primer año de vida. La supervivencia ha ido mejorando, pasando la mediana de supervivencia de 4 años hacia la década de 1960, a 19 años en la de 1970, alcanzando los 33 años en 2001, según datos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística. Este espectacular aumento de las expectativas de vida de estos enfermos se debe, sin lugar a dudas, a los recientes avances en la asistencia con la puesta en marcha de Unidades de Fibrosis Quística especializadas y a la utilización de nuevas modalidades terapéuticas.

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana, localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica una proteína situada en las membranas celulares y actúa como canal o bomba aniónica. Esta proteína, denominada "proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ" (CFTR, acrónimo del inglés), es, en esencia, un canal del cloro, y su malfunción o inactividad genera alteraciones hidro-electrolíticas en las secreciones de las

glándulas de los órganos donde asienta, **figura 1**. La CFTR regula también otros canales de iones cloruro e iones sodio. La enfermedad aparece cuando los dos genes FQ del paciente presentan mutaciones que hacen que la proteína o bien no exista, o tenga alterada la funcionalidad; habiéndose descrito más de 1300 mutaciones (13).

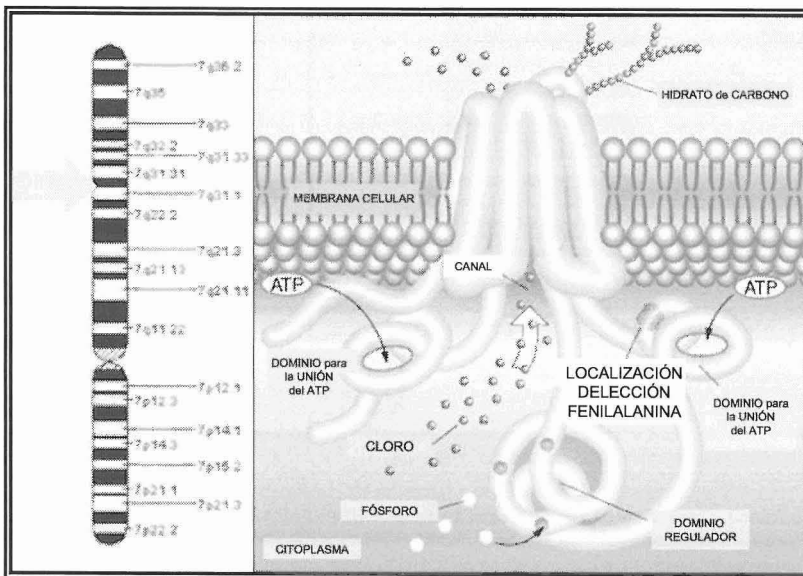


Figura 1: Cromosoma 7. Proteína CFTR.

Situación del gen que codifica la proteína CFTR. Recreación tridimensional de esta proteína en la membrana celular.

Con respecto a la patogenia, la proteína defectuosa ocasiona el acúmulo de secreciones espesas en diferentes órganos, **figura 2**. En la vía aérea permite la invasión bacteriana que predispone a la infección crónica con un aumento de neutrófilos, cuya lisis produce ADN y actina, incrementándose aún más la viscosidad, perpetuando todo ello el círculo vicioso obstrucción-inflamación-infección, con las consiguientes manifestaciones clínicas, **figura 3**.

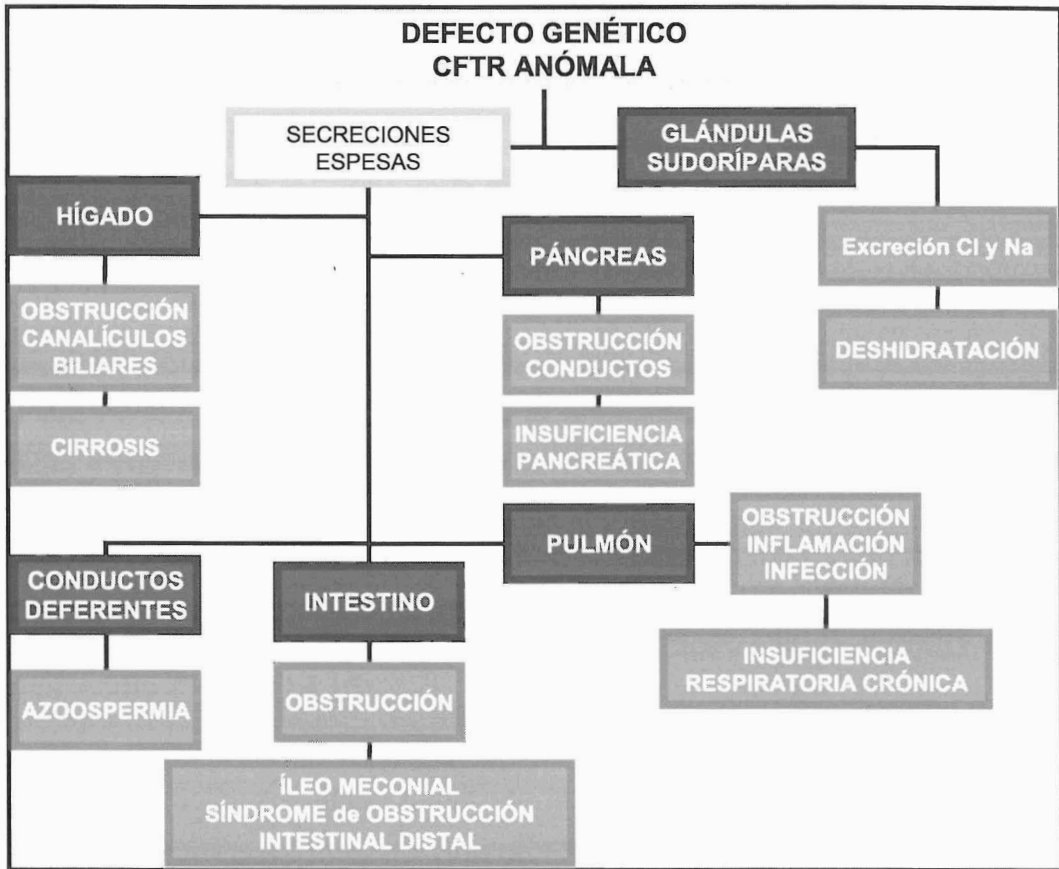


Figura 2: Esquema de la etiopatogenia de la fibrosis quística

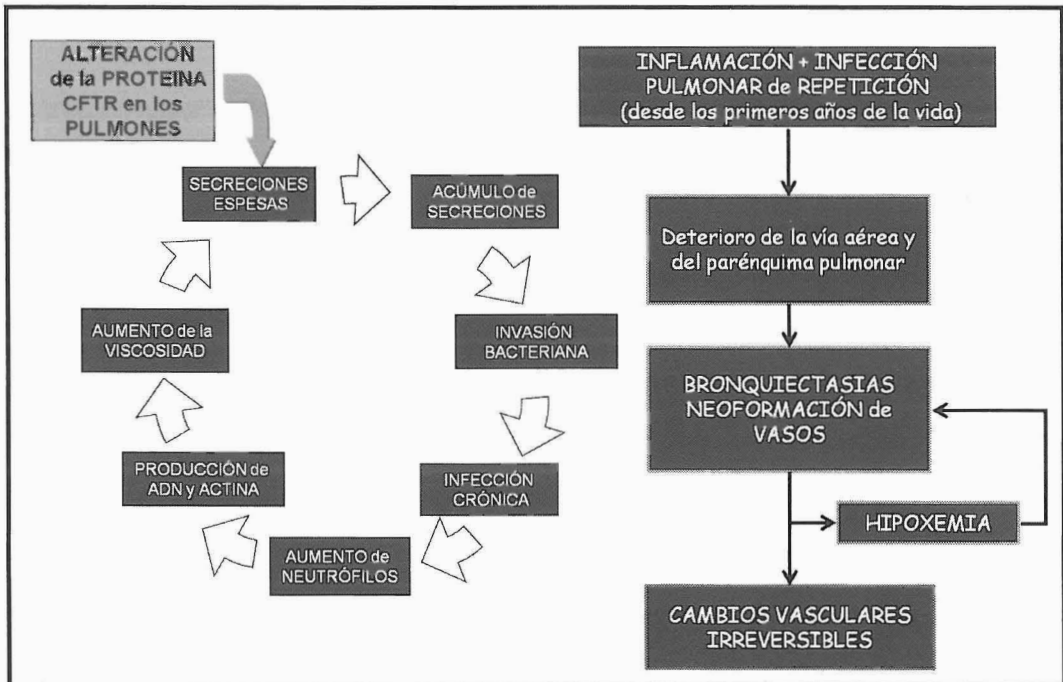


Figura 3: Esquema de la patogenia pulmonar de la fibrosis quística

Debido a las múltiples mutaciones descritas existe un amplio abanico de manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. La mutación más frecuente es una delección de tres pares de bases que determina la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 ($\Delta F508$) de la proteína codificada por el gen regulador de la conductancia transmembrana. La frecuencia de la mutación varía mucho entre los diferentes grupos étnicos y localizaciones geográficas desde el 30% mencionado en judíos Askhenazi al 87% encontrado en Dinamarca. Diversos estudios revelan que la incidencia de la enfermedad en la raza caucásica es variable y sus valores oscilan en distintas series entre 1:900 (Québec) y 1:5352 (Cataluña). La expresión de la FQ es muy heterogénea en los diferentes pacientes. La insuficiencia pancreática es el parámetro que mejor se correlaciona con el genotipo. Los fenotipos pancreáticos insuficientes se asocian a alelos graves, como $\Delta F508$ (14,15).

La población española tiene una frecuencia de mutación intermedia entre esos dos extremos, de forma que un 53% de los cromosomas de los pacientes con FQ la presentan (16). La segunda mutación más frecuente es la G542X, que se encuentra en un 8,3% de la población española. Las restantes mutaciones se detectan con frecuencias muy baja, siendo muchas de ellas únicas.

La menor prevalencia de la mutación $\Delta F508$ en la población española, explica el mejor estado nutricional y las menores prevalencias de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, insuficiencia pancreática y la mejor función pulmonar de dicha población comparada con el registro americano de FQ. Sin embargo, un reciente estudio llevado a cabo en Francia y que comparó las características genotípicas y fenotípicas, tales como mutación $\Delta F508$ homocigota, insuficiencia pancreática y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* de enfermos de FQ de larga evolución (diagnosticados antes de los cinco años y que superaban los 30 años), con las medias de estas características en enfermos de FQ franceses, no objetivó diferencias entre las dos poblaciones estudiadas (17); corroborando los hallazgos descritos previamente por diferentes investi-

gadores, que no encontraron una correlación entre la extensión y severidad de la enfermedad pulmonar, y el genotipo (18-20).

Con respecto a la identificación de portadores de FQ, es actualmente factible en la práctica totalidad de las familias. En algunos países la identificación del 95% de los cromosomas FQ con el estudio de tres o cuatro mutaciones hace posible la realización de un cribado poblacional e, incluso, se ha planteado un programa intensivo tras el resultado positivo, en el que se instruya a los padres en el cuidado del recién nacido enfermo. Sin embargo, en España es inviable y en su lugar se aconseja el estudio genético de los familiares de los pacientes (21).

I.3. Clínica

La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable, sin existir diferencias clínicas o bioquímicas claras entre los que desarrollan la enfermedad de forma precoz o tardía (22).

Existe una gran variabilidad en cuanto a la edad de aparición de los primeros síntomas respiratorios, hay pacientes que debutan durante el periodo neonatal, mientras que otros pueden estar libres de síntomas hasta los 10 ó 20 años. Los pacientes que son diagnosticados en la edad adulta presentan menores alteraciones digestivas, mejor función pulmonar y mutaciones genéticas diferentes; e incluso ser negativa la prueba del sudor, de manera que globalmente muestran un mejor pronóstico (23).

El síntoma inicial suele ser una tos persistente, generalmente exacerbada por las infecciones víricas, de difícil control a pesar del tratamiento con antibióticos, y de aparición cada vez más frecuente que finalmente se hace continua. La FQ debe considerarse en el diagnóstico diferencial del niño con tos crónica e infecciones recurrentes (24). La producción de esputo no suele ser evidente hasta que el niño es mayor. Inicialmente éste es claro, se va espe-

sando y cambia a un color amarillo según evoluciona la enfermedad, siendo verdoso cuando se infecta. En los niños mayores puede estar manchado de sangre, siendo poco probable la existencia de una hemoptisis franca. A los 15 años el 50% de los pacientes producen esputo diariamente.

Generalmente los episodios de dificultad respiratoria responden mal a broncodilatadores durante los primeros años, mientras que en los niños mayores existe una obstrucción de la vía aérea reversible. La tolerancia al ejercicio depende de la gravedad de la FQ.

Los hallazgos en la exploración física dependen de la gravedad de la enfermedad. A medida que se instaura la obstrucción de la vía aérea, se desarrolla una hiperinsuflación pulmonar que produce deformidad torácica y abombamiento del esternón. La aparición de acropaquias o dedos en palillo de tambor suele ser más evidente a medida que progresa la enfermedad pulmonar. Los niños con enfermedad avanzada pueden presentar cianosis central y disnea de reposo.

Los hallazgos en la auscultación torácica dependerán también de la extensión de la enfermedad. Es más frecuente encontrar estertores al final de la inspiración y espiración, y sibilancias espiratorias. Durante los periodos de infección se pueden auscultar zonas de hipoventilación en relación con consolidaciones.

Se ha intentado relacionar la concentración de cloro en sudor con la gravedad de la enfermedad, ya que el mejor funcionamiento de la proteína anómala tendría que relacionarse con una menor concentración de cloro en sudor y, por tanto, asociarse a enfermedad menos grave. Los últimos estudios efectuados para demostrar esta asociación parecen no apoyar esta hipótesis (25).

I.3.1. Patógenos respiratorios

La patología pulmonar sigue siendo la principal causante de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ, a pesar de los avances en los tratamientos que han conducido a una mayor supervivencia.

Las propiedades fisicoquímicas de las secreciones respiratorias se vuelven más densas y deshidratadas debido a la disminución del transporte de cloro en las membranas del endotelio respiratorio, que se acompaña de una disminución del transporte del sodio y del agua, como consecuencia se alteran los mecanismos mucociliares y, por tanto, el aclaramiento y eliminación de las secreciones y microorganismos inhalados, de manera que se produce la colonización-infección de las vías aéreas por diferentes patógenos.

Aunque la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana se detecta al nacimiento, los pulmones son normales en esa etapa de la vida. La secuencia de acontecimientos por los que el gen regulador de la conductancia transmembrana condiciona la colonización bacteriana y la inflamación no es bien conocida.

La combinación de inflamación e infección que aparece en los primeros años de la vida conduce al deterioro de la vía aérea y del parénquima pulmonar, con el desarrollo de bronquiectasias, neoformación de vasos, posterior hipoxemia, y finalmente cambios irreversibles vasculares, **figura 3**.

Cuando se describió la FQ, la mayoría de los enfermos fallecían antes de los cinco años por infección pulmonar debida a *Staphylococcus aureus*. Gracias al descubrimiento de las penicilinas aumentó la supervivencia. En la actualidad, con los antibióticos aparecidos en las últimas décadas, la creación de unidades de referencia y especializadas, así como los avances en el conocimiento de la enfermedad, se ha logrado una supervivencia media de 30 años.

Los principales patógenos bacterianos que afectan al sistema respiratorio en los niños pequeños diagnosticados de FQ son el *Staphylococcus aureus*, el *Haemophilus influenzae* y otros bacilos gram negativos. Al final de la primera década de la vida, la *Pseudomonas aeruginosa*, es el principal patógeno. Las exacerbaciones agudas en pacientes con FQ son bacterianas (63%), bacterianas y víricas (13%), víricas (6%) y de etiología desconocida (18%). Dentro del grupo de las exacerbaciones bacterianas, la *Pseudomonas aeruginosa* se aísla en un 51% de las mismas, el *Staphylococcus aureus* en el 19% y el *Haemophilus influenzae* en el 14%.

El sistema inmune, como respuesta a la colonización de las vías aéreas por los diferentes patógenos respiratorios, produce una gran cantidad de anticuerpos, cuyo incremento se correlaciona con un peor pronóstico. Estos anticuerpos suelen producirse frente a antígenos de la *Pseudomonas aeruginosa*. Existe, por tanto, en la FQ un sistema inmune normal que reacciona frente a microorganismos que colonizan unas vías aéreas normales.

La *Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo más prevalente que coloniza la vía respiratoria en enfermos con FQ. Aparece en el 50% de los pacientes menores de 18 años y en más del 80% en los mayores de edad. La colonización-infección por *Pseudomonas aeruginosa* se relaciona claramente con una mayor mortalidad y morbilidad en el paciente con FQ; se ha evidenciado un progresivo deterioro de la función pulmonar y una supervivencia menor, y se ha comprobado que su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad (26).

Como consecuencia del aumento en la supervivencia de estos enfermos, del deterioro del parénquima pulmonar y del uso de tratamientos más agresivos, han aparecido recientemente otros gérmenes multirresistentes como la *Burkholderia cepacia*, la *Stenotrophomonas maltophilia* y el *Achromobacter*

xylooxidans. Estos patógenos serán cada vez más dominantes y la implicación clínica de algunos de ellos está aún por determinar (27,28).

Se realizan cultivos de esputo seriados, ya que es imprescindible un seguimiento microbiológico de la infección de las vías aéreas, cada tres meses, o con mayor frecuencia si existen signos de infección (29), con el fin de determinar el germen más prevalente y su antibiograma, de modo que se pueda seleccionar la antibioterapia idónea en cada momento.

I.3.2. Seguimiento

Debido que la FQ es una enfermedad crónica y multisistémica, se recomienda que todos los pacientes sean evaluados y seguidos en unidades especializadas, al menos trimestralmente. Estas unidades deben estar compuestas por neumólogos, gastroenterólogos, dietistas, fisioterapeutas, así como personal de enfermería y asistentes sociales entrenados específicamente. Es probable, que una de las causas en el aumento significativo de la supervivencia de estos niños, a parte del avance en los tratamientos, sea la creación de estas unidades multidisciplinarias (30).

En la Unidad de FQ del Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús se realizan controles trimestrales en la consulta de neumología, o más frecuentes si lo precisan. El gastroenterólogo valora a los pacientes cada 6 meses si están bien nutridos y sin insuficiencia pancreática, y cada 3 meses, o más frecuentemente, si hay malnutrición o esteatorrea mal controlada. En cada visita se realiza una evaluación clínica de síntomas respiratorios y digestivos, y del estado nutricional. Las pruebas complementarias dependen de si la revisión es trimestral o anual (**TABLAS 1 y 2**). También se realizan controles psicológicos en momentos claves de la vida del paciente, y en cualquier momento que se crea conveniente (31).

Tabla 1: Pruebas a realizar cada 3 meses

- Evaluación clínica
- Valoración del estado nutricional
- Bacteriología del esputo: cultivo, antibiograma
- Función pulmonar
- Pulsioximetría
- Control de técnicas de fisioterapia respiratoria

Tabla 2: Pruebas a efectuar cada 12 meses

- Evaluación clínica
- Valoración del estado nutricional
- Hemograma y bioquímica
- Determinación de:
 - Vitaminas A y E
 - Inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, IgE específicas
- Curva de glucemia
- Mantoux
- Bacteriología del esputo: cultivo, antibiograma
- Función pulmonar
- Pulsioximetría
- Ecografía abdominal
- **Radiografía de tórax**
- Valorar gammagrafía de perfusión en menores de 5 años y tomografía computarizada de tórax en casos especiales
- Interconsulta al cardiólogo y al otorrinolaringólogo
- Control de técnicas de fisioterapia respiratoria
- Evaluación clínica global mediante el sistema de Scwachman, y radiológica mediante el sistema de Brasfield

I.3.3. Función pulmonar

Aún no está completamente aclarado si existe o no una alteración de la función pulmonar en los primeros años de vida en los pacientes sin sintomatología respiratoria. Esto es debido a la dificultad técnica que tiene la práctica de espirometrías a menores de cinco años. Tepper et al. (32), compararon lactan-

tes sanos con lactantes enfermos de FQ asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y no encontraron diferencias en la distensibilidad pulmonar ni en la capacidad residual funcional, sí, en cambio, diferencias funcionales con fibróticos quísticos sintomáticos. Sin embargo, Kraemer et al. (33) sí encontraron afectación en la función pulmonar, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas respiratorios.

La espirometría es el método más eficaz y universalmente disponible para valorar la progresión de la enfermedad pulmonar, fundamentalmente el análisis de la curva flujo-volumen en la maniobra de espiración forzada. Las pruebas más sensibles para valorar las alteraciones más precoces son aquellas que valoran las alteraciones en el flujo de la pequeña vía aérea, que son las primeras que se alteran, aunque tienen poco valor en el seguimiento del paciente por su gran variabilidad. El principal parámetro evolutivo en la progresión de la FQ es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y el comparado con el valor que correspondería a un individuo de la misma edad, sexo, talla y peso en condiciones normales ($FEV_1\%$) (22). Sin embargo, este parámetro no es útil en los pacientes que presentan una afectación pulmonar muy leve, en los que el FEV_1 es normal. A la hora de considerar si existe un agravamiento o una respuesta al tratamiento es necesario tener en cuenta cual es el coeficiente de variación de los parámetros espirométricos en la FQ. Para el FEV_1 y la capacidad vital forzada (FVC) se considera un cambio significativo si es mayor del 15-20%. Para los mesoflujos son fiables las variaciones mayores del 30%.

La pletismografía permite valorar la existencia de un atrapamiento aéreo con incremento del volumen residual y, además, permite medir la resistencia de las vías aéreas.

Es importante evaluar la respuesta broncodilatadora de los pacientes, pues la hiperreactividad bronquial es frecuente, existiendo un gran beneficio con el tratamiento broncodilatador. Algunos autores han encontrado que la

existencia de una respuesta positiva a metacolina es un signo de mal pronóstico en los pacientes con FQ.

Otra medida de gran utilidad, para valorar la evolución del paciente con FQ, es la tolerancia al esfuerzo. Una prueba simple, y que ha demostrado ser bastante reproducible, es la “distancia recorrida en 2 minutos”, que consiste en medir los metros que es capaz de andar el paciente rápidamente, pero sin correr, en dos minutos, sobre una superficie lisa y sin pendiente.

La función pulmonar nos puede ayudar a predecir quién está en riesgo de fallecer en los dos años siguientes, lo que es de vital importancia para decidir qué pacientes son candidatos a trasplante pulmonar. Los pacientes que tienen un FEV₁ menor del 30% tienen una probabilidad de fallecer en los dos años siguientes del 50%.

I.3.4. Patología respiratoria

I.3.4.1. Complicaciones respiratorias

La incidencia de complicaciones ha ido en aumento a medida que lo ha hecho la esperanza de vida. Entre ellas destacan:

1. **La aspergilosis broncopulmonar alérgica**: es una reacción de hipersensibilidad frente al *Aspergillus fumigatus* que produce inflamación de la pared bronquial con la consiguiente formación de bronquiectasias y fibrosis. Aparece en un 15% de los pacientes con FQ.
2. **La sepsis pulmonar**: se desarrolla ante una situación de deterioro inmunológico del paciente causado por la colonización persistente por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* (34).

3. **El neumotórax**: se produce por ruptura alveolar en un pulmón con fibrosis y enfisema avanzado. Su incidencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad. Si se produce de forma espontánea se considera de mal pronóstico, siendo la esperanza de vida de 30 meses tras su aparición. Casi el 50% recurren entre los 6 y los 19 meses del primero.
4. **La hemoptisis**: es un síntoma de alarma pero no de mal pronóstico. Se origina ante una infección crónica pulmonar en el parénquima, donde existen arterias bronquiales tortuosas capaces de sangrar fácilmente. Su incidencia se sitúa en el 1% al año de los adolescentes con FQ. Es rara su aparición en menores de 12 años.
5. **La atelectasia**: suele ir asociado a exacerbaciones respiratorias y se detecta en un 5% de los pacientes con FQ. El tratamiento debe ir dirigido a la patología pulmonar subyacente.
6. **El fracaso respiratorio**: se define como hipoxemia, con o sin hipercapnia, con obstrucción grave al flujo aéreo. Conduce al desarrollo de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

I.3.4.2. Tratamiento

Una vez que han aparecido alteraciones en el parénquima pulmonar, éstas son irreversibles. El círculo vicioso infección-destrucción del parénquima pulmonar puede ser controlado pero no eliminado. Aunque conocemos el defecto básico responsable de la FQ, carecemos de un tratamiento curativo. Existen un conjunto de técnicas que han conseguido aumentar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes. Se trata de controlar tres factores fundamentales: la infección persistente, la obstrucción del flujo aéreo y la inflamación mantenida.

- **El control de la infección:** el paciente debe evitar el contacto con portadores de infección del tracto respiratorio. Se evitará que pacientes colonizados por cepas de microorganismos multirresistentes entren en contacto con no colonizados. Los pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia* deberán ser ingresados en una habitación individual. Los pacientes no colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* no deben ponerse en contacto con los colonizados (35). La antibioterapia es uno de los determinantes del mejor pronóstico de esta enfermedad. Debe basarse en la identificación correcta de los patógenos aislados en el esputo con el fin de administrar al paciente la combinación antibiótica idónea.
- **El control de la obstrucción bronquial:** la fisioterapia respiratoria sigue siendo la piedra angular del tratamiento. La práctica habitual de algún deporte constituye, junto a la fisioterapia, el modo de aliviar la obstrucción. Son muy beneficiosos los broncodilatadores previos a la fisioterapia y el uso de modificadores de las características del esputo. El desarrollo de la desoxirribonucleasa (DNasa) humana recombinante, o dornasa (Pulmozime®), supuso un punto de inflexión. La DNasa disminuye la viscosidad del moco.
- **El control de la inflamación:** hasta el momento no existen recomendaciones generales en cuanto a cuándo y con qué iniciar el tratamiento anti-inflamatorio en estos pacientes. Se utilizan corticoides en la bronquiolitis refractaria del lactante y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En resumen, el tratamiento básico y fundamental para la afectación respiratoria consiste en una nutrición adecuada, antibioterapia, fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico. Son importantes también las medidas preventivas como la vacuna antigripal y evitar el tabaquismo. Los tratamientos dirigidos al

control de los canales iónicos, y las terapias proteínica y génica están en desarrollo en la actualidad.

Existe evidencia clara del beneficio terapéutico de los antibióticos en gran número de estudios. También se ha demostrado la evidencia del beneficio terapéutico de la fisioterapia respiratoria, el ejercicio y la nutrición (36).

Enright et al. (37) investigaron los efectos del ejercicio físico en pacientes adultos enfermos de FQ, y concluyeron que tras un programa de ocho semanas de ejercicio al 80% del máximo esfuerzo, aumentaba la función inspiratoria pulmonar, el grosor del diafragma durante la contracción, los volúmenes pulmonares, la capacidad del trabajo físico e incluso la situación psicosocial de estos enfermos. Se recomienda la práctica de sesiones de 40 minutos al menos cuatro veces por semana con una intensidad que debe ser ajustada en cada caso. Sin ser sustitutivo de la fisioterapia, ayuda a movilizar secreciones y a mejorar la función respiratoria (38).

En último término, el trasplante bipulmonar se considera el tratamiento de elección en la enfermedad pulmonar grave bilateral (39), aunque el momento de efectuarlo está sujeto a debate. Debido a que la variabilidad interindividual en la supervivencia con un FEV₁ menor del 30% es alta, la decisión de llevar a cabo el trasplante *no debe basarse exclusivamente por criterios de función pulmonar*. Rosenbluth et al. (40) crearon un modelo predictivo para el trasplante pulmonar en enfermos con FQ, usando un índice de pérdida de FEV₁, el tiempo medio de espera para un órgano donante y la media de función pulmonar previa al trasplante pulmonar. La FQ, junto con la hipertensión pulmonar primaria, son las primeras causas de trasplante pulmonar en la infancia, la mayoría de los trasplantes en población infantil se practican durante la adolescencia (41).

En los casos de lesiones graves unilaterales, como bronquiectasias localizadas, la resección quirúrgica del lóbulo o pulmón afectado, es todavía una

opción terapéutica para pacientes con alto riesgo de fallecimiento en la lista de espera para un trasplante pulmonar (42).

Dado que la FQ es una enfermedad multiorgánica y de gran gravedad, se recomienda que todos los pacientes sean evaluados en una Unidad de FQ especializada, al menos trimestralmente. Probablemente, uno de los motivos del aumento espectacular de las expectativas de vida en los pacientes con FQ en los últimos años (entre 1969 y 1995 la esperanza de vida de los pacientes con FQ se duplicó de 14 a 30 años) es la creación de unidades multidisciplinarias de tratamiento de la FQ (30).

I.3.5. Patología digestiva

La malabsorción y las alteraciones pancreáticas fueron los primeros hallazgos conocidos de la fibrosis quística, antes incluso que las alteraciones respiratorias.

La proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ se ha identificado en las células epiteliales de las criptas intestinales, en las células de los conductos biliares del hígado y en las células de los conductos pancreáticos.

Entre las manifestaciones clínicas, el paciente con FQ e insuficiencia pancreática presentará malnutrición por la mala digestión de los productos de la ingesta. En los primeros meses de vida el apetito aumentado puede compensar las pérdidas energéticas por las heces. En la exploración física es común la distensión abdominal, secundaria a la maldigestión de los alimentos y al aumento de los mismos sin digerir en la luz intestinal. Las deposiciones son abundantes y fétidas por el incremento de proteínas, y aceitosas y pálidas por la esteatorrea.

En el 20% de los pacientes puede ocurrir prolapso de la mucosa rectal, con más frecuencia en los dos primeros años de vida, siendo en ocasiones el primer motivo de consulta.

En pacientes malnutridos graves con esteatorrea importante, pueden apreciarse signos clínicos de déficits de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). La malnutrición, y más específicamente el déficit de vitamina E, se asocian a déficits cognitivos en estos enfermos (43). El manejo dietético es fundamental en los pacientes con FQ, especialmente en las niñas con insuficiencia pancreática, ya que debe ser intensivo para mantener el crecimiento y un estado nutricional adecuado, y por ende aumentar su supervivencia (44).

Aunque los datos clínicos nos hacen sospechar la enfermedad, la determinación de iones en sudor es siempre una prueba obligada y definitiva en el diagnóstico. Las pruebas digestivas van encaminadas a diagnosticar la insuficiencia pancreática y sirven para controlar el tratamiento enzimático del paciente. En ocasiones el test del sudor no es valorable por la escasa sudoración (recién nacidos, malnutridos graves, edemas hipoproteinéicos); en estos casos la insuficiencia pancreática es un dato muy orientativo de FQ.

Para la detección de la esteatorrea, una prueba de cribaje muy útil es la valoración de las grasas en las heces, mediante frotis de las mismas teñidas con Sudán. La inspección por el microscopio óptico es una prueba muy fácil, sencilla, no costosa y orientativa. Aunque no permite valorar la cantidad de grasa en heces (45). La cuantificación de grasa en heces se valora mediante la técnica de Van de Kamer en heces de 72 horas. El coeficiente de absorción de grasas se puede determinar conociendo la cantidad ingerida de grasas mediante una encuesta dietética. El valor normal en menores de 6 meses es superior al 85% y en mayores de esa edad superior al 93%.

La tripsina fecal en pacientes con FQ está marcadamente descendida y es una prueba para detectar insuficiencia pancreática. Una prueba indirecta es

la determinación de ácido paraaminobenzoico, que se encuentra descendido en sangre y orina.

El "patrón oro" para la valoración de la función pancreática, es el sondaje duodenal con estimulación con secretina y colecistoquinina, obteniéndose jugo pancreático en el que se mide el volumen de los enzimas y de bicarbonato en situación basal y tras la estimulación hormonal. Es una prueba invasiva que se reserva para casos dudosos.

En los primeros meses de la vida, la obstrucción de los conductos pancreáticos produce un reflujo de tripsina a sangre. La determinación de tripsina *inmunorreactiva* representa un índice de enfermedad. Los valores descienden a límites normales cuando se destruyen los acinos, hacia los seis meses.

La lesión hepática se ha relacionado con la obstrucción, por una secreción biliar espesa, de los conductos biliares, siendo los más afectados los situados en el espacio porta. La prevalencia de la afectación hepática varía de unas series a otras, ya que no hay un marcador clínico ni analítico que detecte las lesiones precozmente. El grado de afectación pulmonar no parece estar relacionado con la lesión hepática, ni tampoco el estado nutricional. Existen diferentes formas clínicas de presentación: colestasis neonatal, hepatomegalia masiva, hepatoesplenomegalia...

Con respecto a la vía biliar, estos pacientes suelen presentar una microvesícula con escaso contenido biliar. La frecuencia de litiasis oscila entre el 12% de los niños y el 27% de los adultos. Esta patología se ha puesto de manifiesto por el uso rutinario de ecografías de control, ya que habitualmente cursa de forma asintomática.

Se utiliza en el tratamiento ácido ursodesoxicólico por vía oral, ya que mejora la colestasis. El trasplante hepático es la única alternativa en las hepatopatías terminales

I.3.5.1. Complicaciones digestivas

La mayoría de las complicaciones que se dan en estos pacientes están relacionadas con los cambios fisiopatológicos de la enfermedad, sin embargo existen también patologías que afectan a sujetos sanos.

- **El reflujo gastroesofágico**: la prevalencia del reflujo alcanza el 30%. La enfermedad pulmonar asociada con reflujo en estos pacientes es similar a la encontrada en pacientes sanos. Se han implicado distintos factores según su patogenia, tales como la elevación del diafragma, el aumento del *ángulo esternovertebral* y el aumento de la presión abdominal debida a la tos crónica.

- **La gastritis y la úlcera péptica**: en los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia en la infección por *Helicobacter pylori*.

- **El ileo meconial**: se objetiva en un 10-15% de estos pacientes. De hecho la alteración genética del CFTR se correlaciona con la obstrucción intestinal en el neonato, siendo un factor determinante en la aparición de esta complicación (46).

- **El síndrome de obstrucción intestinal distal**: secundaria a contenido fecal impactado. Ocurre en pacientes que están tomando una cantidad insuficiente de enzimas pancreáticos. Se asocia a genotipos graves y a enfermedad pulmonar severa (47).

- **La invaginación**: ocurre en el 1% de los enfermos, a la edad aproximada de 9 años de edad.

- **El prolapso rectal**: sucede en al menos el 5 % de los niños enfermos menores de cinco años que no han recibido tratamiento. Su presencia

obliga a pensar en la enfermedad. Se resuelve tras la instauración de terapia enzimática sustitutiva.

- **La pancreatitis:** el diagnóstico de FQ debe ser considerado ante toda pancreatitis recidivante. Suele aparecer en pacientes que no presentan una insuficiencia pancreática (48). Parece que los enfermos con mutación R334W tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis (49).

- **La apendicitis:** el apéndice se rellena de un material mucoso y su diámetro en la ecografía puede ser mayor de 6 mm en pacientes asintomáticos (50).

1.3.6. Otras patologías asociadas

Debido a los recientes avances médicos, los pacientes con FQ tienen cada vez una mayor esperanza de vida, con aparición de diferentes complicaciones según aumenta la edad de los enfermos, por tanto menos frecuentes en la edad pediátrica.

- **Afectación cardíaca:** el *cor pulmonale* con hipertensión pulmonar es la manifestación cardíaca más frecuente de la enfermedad. El ventrículo derecho altera tanto su estructura como su función, secundariamente a la hipoxemia progresiva y crónica. Suele asociarse a puntuaciones radiológicas de Brasfield menores a 16, que indica afectación pulmonar grave. Una vez que aparece la insuficiencia cardíaca la supervivencia difícilmente supera el año.

- **Diabetes:** los pacientes con FQ muestran un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa que les conduce a la diabetes mellitus. Algunos estudios recomiendan hacer a estos enfermos la prueba de la tolerancia oral anualmente a partir de los 10 años de edad. Con respecto a la prevalencia, existen diferencias entre distintos grupos de trabajo, varía del 5% en Europa central al 15% en Dinamarca (51).

- **Osteopenia-osteoporosis:** la densidad mineral ósea es una complicación relativamente frecuente en estos pacientes. La presencia de osteopenia u osteoporosis se correlaciona bien con la edad, con la función pulmonar, con la escala clínica de Schwachman y la escala de puntuación del daño pulmonar en la radiografía de tórax de Brasfield (52).

La disminución de la densidad ósea en estos pacientes depende fundamentalmente del estado nutricional y de las exacerbaciones infecciosas (53). Se recomienda la realización de densitometría en pacientes con enfermedad pulmonar grave y malnutrición.

- **Osteopatía hipertrófica:** la incidencia varía del 1 al 7%, con una edad media de comienzo que está en torno a los 20 años. Se caracteriza por acropaquias, periostitis y signos de disfunción autonómica. Se observa en los pacientes con enfermedad pulmonar grave y tiende a exacerbarse con las infecciones respiratorias. El tratamiento de la patología pulmonar suele ir asociado a la mejoría de los síntomas de osteopatía (54).

- **Fertilidad y embarazo:** en la mayoría de los varones adultos con FQ (99%), existe una agenesia congénita bilateral de los conductos deferentes. La ausencia congénita de los conductos deferentes se encuentra en un 1% de la población masculina sana. Las mujeres con FQ son también menos fértiles que las mujeres sanas. Es común en estos enfermos el retraso en el desarrollo puberal, y de la amenorrea en las niñas, debido fundamentalmente a la malnutrición que muchos de estos pacientes presentan. Algunas mutaciones de la CFTR se asocian a ausencia congénita de útero y vagina (55).

La edad de la menarquia en mujeres enfermas de FQ se retrasa una media de un año con respecto a la edad de la menarquia de las madres de estas enfermas, el retraso no se asocia con el genotipo ni con la gravedad de la enfermedad y sí con el índice de masa corporal (56). A pesar del aumento del

número de enfermos que alcanzan la edad reproductiva, son pocos los que tienen descendencia. En las mujeres, que el embarazo llegue a término depende fundamentalmente de la gravedad de la enfermedad pulmonar, la mayoría de ellas con un FEV₁ mayor del 50%.

- **Rinosinusitis:** patología común que aumenta la morbilidad de estos pacientes, con deterioro de la calidad de vida y, quizás, con un empeoramiento de la enfermedad pulmonar (57).

I.4. Diagnóstico por imagen de la patología respiratoria

I.4.1. Radiología convencional de tórax

La radiografía de tórax puede ser normal en niños pequeños con enfermedad leve. Los primeros cambios radiológicos en la FQ son los engrosamientos peribronquiales, sobre todo en los lóbulos superiores, que se visualizan como líneas paralelas, en ocasiones ramificadas, o como densidades redondeadas o anulares. También es frecuente encontrar desde el principio, hiperinsuflación pulmonar o atrapamiento aéreo, expresada como aplanamiento de los diafragmas en la proyección posteroanterior en niños mayores y adultos, **figura 4**, o en la anteroposterior en niños pequeños y no colaboradores; y como aumento del diámetro posteroanterior del tórax, abombamiento esternal, aumento del espacio aéreo retroesternal y cifosis dorsal en la proyección lateral; esta última proyección en algunos centros pediátricos no se emplea rutinariamente, para así disminuir la dosis de radiación que reciben estos pacientes crónicos a lo largo de su vida. En los protocolos de seguimiento de estos pacientes se incluye la realización de una radiografía de tórax en el control anual (**TABLA 2**), además de las que sean necesarias en las exacerbaciones.

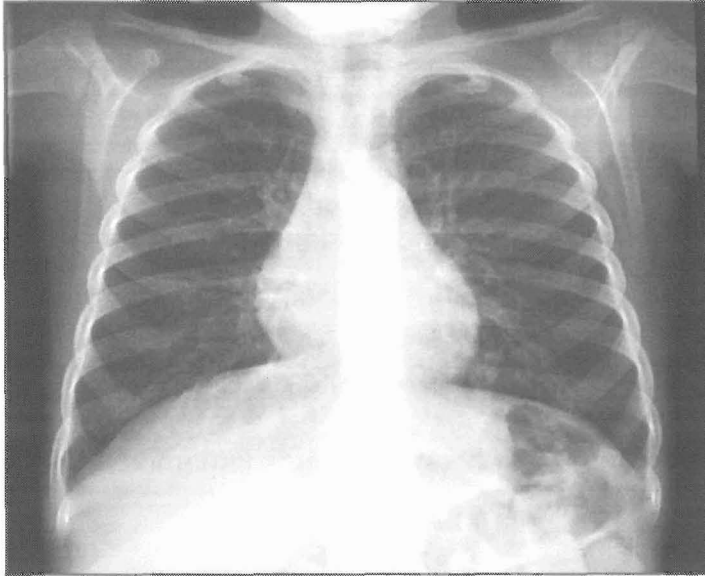


Figura 4: Radiografía postero-anterior de tórax.

Se aprecian signos de hiperinsuflación pulmonar e imágenes lineales en relación con bronquiectasias.

Con el tiempo aparecen zonas de atelectasias laminares y de condensación segmentaria. A veces se pueden observar opacidades redondeadas de 0,5 cm de diámetro con centro radiopaco o radiotransparente en los campos pulmonares periféricos, que representan abscesos o bronquiectasias infectadas. Posteriormente aparecen bronquiectasias saculares periféricas y zonas de condensación lobar.

Para evaluar estas alteraciones se han diseñado varios sistemas de clasificación, el más extendido es el propuesto por Brasfield, que se describirá más adelante.

En el niño mayor o en el adulto cuando aparece la afectación cardiaca, la radiografía de tórax es poco sensible para su valoración. La hiperinsuflación pulmonar puede enmascarar la dilatación de la vena pulmonar y sólo en los estadios terminales se observa un índice cardiorácico aumentado. El vértice cardíaco redondeado y levantado sugiere agrandamiento del ventrículo derecho. El abombamiento del contorno cardíaco derecho está relacionado con el crecimiento de la aurícula derecha. Cuando se desarrolla la hipertensión pul-

monar se observan dilatados el tronco y las ramas de la arteria pulmonar con vascularización periférica disminuida.

Con el tratamiento antibiótico no se observan mejorías radiológicas debido a la naturaleza crónica de los cambios, sólo en ocasiones se puede objetivar una disminución de la hiperinsuflación y una resolución parcial de los impactos mucosos bronquiales.

I.4.2. Tomografía computarizada de tórax de alta resolución

Diversos estudios han descrito los hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Debido a su poder de resolución espacial y a que es una técnica de exploración sectorial, esto es, se estudian cortes axiales del parénquima pulmonar, la TCAR es capaz de detectar las alteraciones macroscópicas descritas en los estudios histológicos de los pulmones de estos pacientes. Al igual que la aparición de las alteraciones parenquimatosas son progresivas, la detección de éstas mediante la tomografía computarizada (TC) también lo son. De manera que un paciente puede presentar un estudio de imagen normal y según progresa la enfermedad, con el acúmulo de secreciones, la inflamación de las paredes bronquiales y las infecciones de repetición, se pueden detectar los cambios estructurales que se producen en el pulmón mediante esta técnica de imagen. Pueden visualizarse los engrosamientos de las paredes bronquiales, tapones de moco, la formación de bronquiectasias, figuras 5 y 6, broncoceles, atelectasias, consolidaciones, o enfisema. Incluso se puede detectar la existencia de atrapamiento aéreo si los estudios se realizan también en espiración y no sólo en inspiración. Actualmente con las TC de múltiples detectores se pueden realizar los estudios en ins- y espiración en muy poco tiempo con algoritmos de reconstrucción de alta resolución (58).

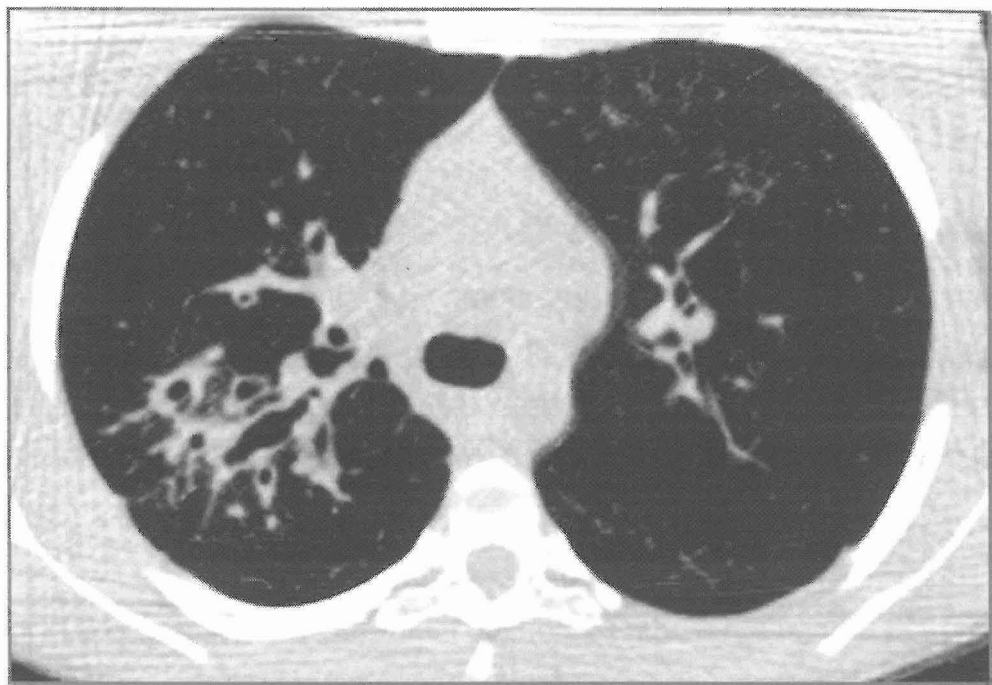


Figura 5: Tomografía computarizada de alta resolución en inspiración.
Se visualizan bronquiectasias con engrosamientos bronquiales en el lóbulo superior derecho.

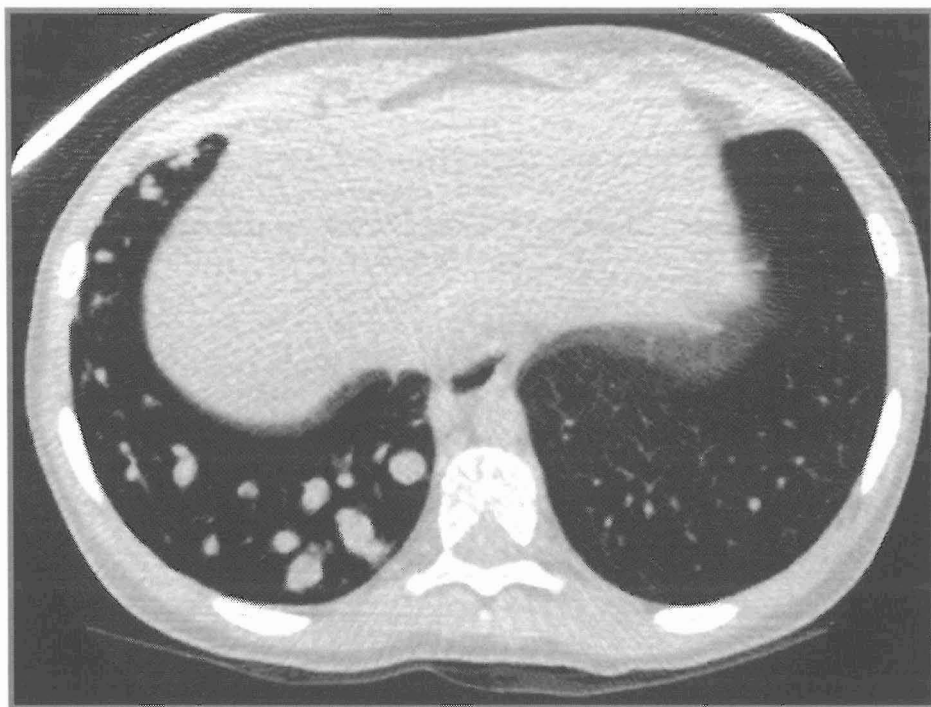


Figura 6: Tomografía computarizada de alta resolución en espiración.
Apreciándose tapones de moco en el interior de bronquiectasias situadas en el lóbulo inferior derecho, con signos de atrapamiento aéreo.

El engrosamiento de la pared del bronquio proximal del lóbulo superior derecho suele ser la primera alteración observable con la TCAR en los pacientes con afectación pulmonar leve. Hasta en un 30% de pacientes con función pulmonar normal presenta alteraciones en la TCAR (59).

En 1986, Jacobsen et al. (60) compararon la TCAR con la radiografía de tórax en 12 pacientes con FQ. En ese estudio encontraron que la identificación de bronquiectasias mejoraba de un 50% a un 90%, del impacto mucoso de un 33% a un 58% y de las adenopatías hiliares de un 8% a un 75% en la TCAR con respecto a la radiografía de tórax.

La TCAR permite detectar más fiablemente que la radiografía de tórax la extensión y la gravedad de la enfermedad al no existir superposición de estructuras. Además, muestra la existencia de una afectación pulmonar cuando la radiografía de tórax es normal, **figura 7**, (60,61). La TCAR determina precozmente las alteraciones irreversibles que se producen en el pulmón de estos pacientes, y también hace posible un seguimiento y monitorización precisos del daño estructural que se produce en el pulmón de estos enfermos.

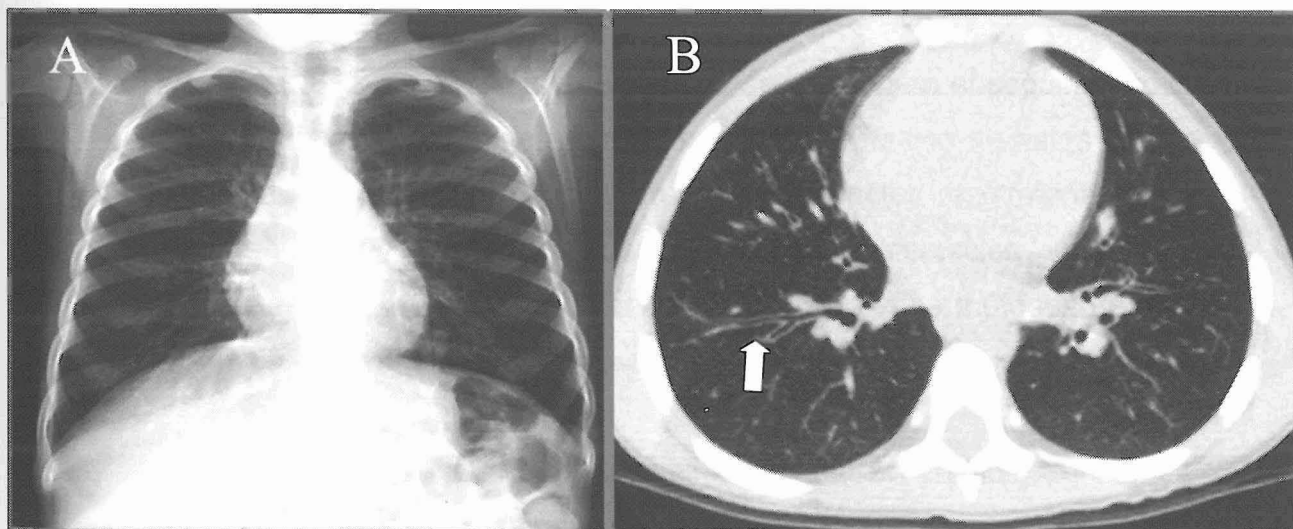


Figura 7: Radiografía y tomografía computarizada de alta resolución. Radiografía de tórax sin hallazgos significativos (A) en un paciente con pequeñas bronquiectasias en el lóbulo inferior derecho demostradas en el TCAR (B).

Comparando la TCAR con las pruebas de función pulmonar, éstas están consideradas de referencia, sin embargo, son una medición "indirecta" del daño estructural pulmonar ya que no permiten ni localizar las lesiones ni detectar alteraciones muy precoces (62). Numerosos estudios han demostrado cómo los sistemas de puntuación para la TCAR se relacionan con las pruebas funcionales (59,63-65). Hay autores (66) que concluyen que la TC es más sensible que las pruebas funcionales pulmonares para detectar progresión relevante de la enfermedad respiratoria; siendo las bronquiectasias, progresivas e irreversibles en la FQ, la alteración estructural más significativa.

Algunos autores diseñaron incluso una ecuación que permite predecir el FEV₁ a partir de los hallazgos en la TCAR. En un reciente estudio de Jong et al. (67) demuestran la buena correlación entre cinco sistemas de puntuación para la TCAR y las pruebas funcionales de estos pacientes. Sin embargo, no encuentran relación entre el diámetro y el grosor bronquial y los parámetros de función pulmonar. Estos mismos autores afirman que la TCAR podría tener más valor que las pruebas de función pulmonar a la hora de detectar cambios precoces y en la progresión de la enfermedad, y podría llegar a considerarse la prueba de referencia, aunque para ello serían necesarios más estudios.

Existe un interés creciente en el uso de la TC para el seguimiento de la FQ debido fundamentalmente a que el manejo terapéutico de estos pacientes parece estar cambiando; a que las pruebas funcionales respiratorias parecen ser menos fiables de lo esperado, sobre todo en la afectación pulmonar leve y/o localizada; y a la mayor importancia pronóstica de los métodos de imagen (68).

La TCAR, según la práctica clínica habitual en múltiples unidades de FQ, no se aplica de forma rutinaria en el seguimiento de estos pacientes, niños o jóvenes en su mayoría, debido a la alta dosis de radiación y al coste, ya que existen estudios que relacionan la TCAR de forma significativa con las escalas de puntuación para la radiografía de tórax convencional (69), por ello ésta debe

permanecer como principal prueba de imagen en la FQ ya establecida, junto con las pruebas funcionales como medio de monitorización. Aunque en algunos centros lo utilizan de forma rutinaria, anual o bianualmente (70). La TCAR quedaría por tanto limitada, según algunos autores, a la detección de cambios muy precoces en pacientes con enfermedad leve, y de alteraciones pulmonares específicas (hemoptisis masiva, neumotórax...), o cuando se plantea un tratamiento agresivo como la embolización, la cirugía o el trasplante (71).

Las desventajas de esta técnica incluyen la necesidad de sedación en algunos niños pequeños. La falta de colaboración de algunos pacientes para realizar la inspiración y la espiración, puede obligar en algunas ocasiones a colocar al niño en decúbito lateral para valorar el grado de atrapamiento aéreo.

Otros inconvenientes son el mayor coste en comparación con el de la radiografía de tórax, la mayor dosis de radiaciones ionizantes, y su uso menos extendido en este tipo de pacientes, con menos experiencia en los sistemas de puntuación que los empleados con la radiología simple.

La TCAR, al igual que la radiografía, utiliza radiaciones ionizantes para obtener la imagen, recibándose una mayor cantidad de dosis que en esta última, lo cual conlleva un cierto aumento en el riesgo para desarrollar una lesión tumoral, sobretudo en estructuras radiosensibles como las mamas y el tiroides, (72,73). Para ello se llegó a un consenso en una conferencia organizada por la Sociedad de Radiología Pediátrica en el 2001, creándose el principio ALARA, del inglés "As Low As Reasonably Achievable", de manera que se empleara la menor dosis posible para llegar a un diagnóstico (74).

Para minimizar las dosis recibidas por los pacientes se emplean diferentes estrategias, la fundamental es ajustar los datos técnicos de las exploraciones, sobretudo el miliamperaje, para pacientes pediátricos, de manera que con tan solo 34-50mAs se obtienen estudios de TCAR de calidad suficiente como para realizar un diagnóstico adecuado (75). Además, para evitar la radiación en

estructuras radiosensibles del tórax, como son las mamas en las niñas, es recomendable el uso de protectores de bismuto, que consisten en unas láminas milimétricas de este metal pesado que absorbe parte de las radiaciones, sin menoscabo de la calidad de las imágenes, **figura 8**, (76).

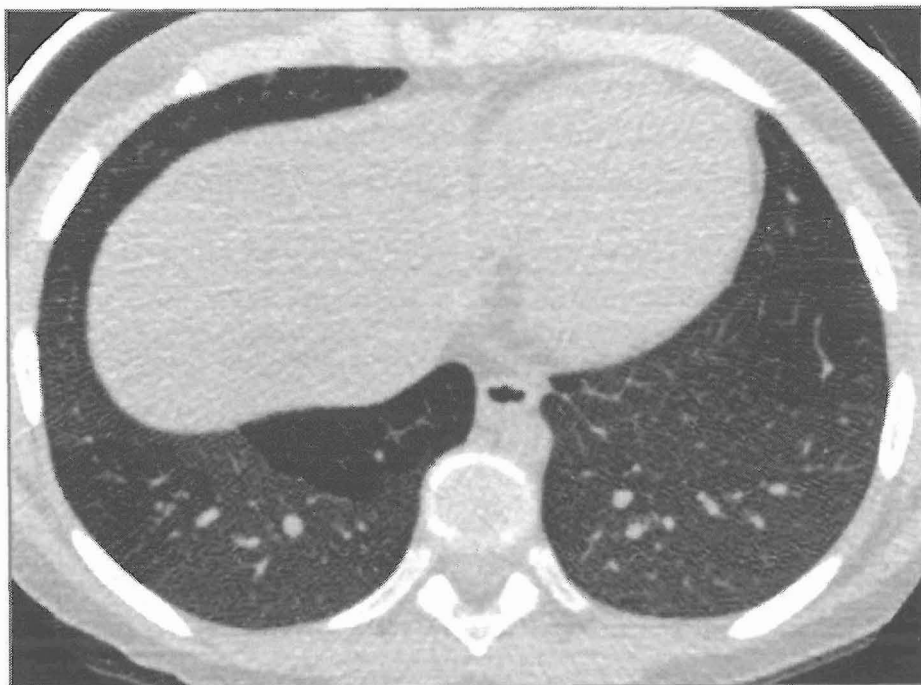


Figura 8: Protector de bismuto en una tomografía computarizada de alta resolución.

TCAR en espiración de una niña, nótese que a pesar del protector sobre la pared anterior del tórax, la imagen es diagnóstica, apreciándose áreas de atrapamiento aéreo en el lóbulo inferior derecho.

I.5. Sistemas de puntuación

Debido a la cronicidad y evolución de la FQ, se han propuesto múltiples sistemas de puntuación, tanto clínicos como radiológicos, para evaluar e intentar estandarizar los criterios de mejoría, estabilidad o empeoramiento de estos pacientes, y poder así hacer un seguimiento individualizado de cada uno de ellos, a la vez que se protocolizan las pruebas complementarias que se deben realizar, y los diferentes tratamientos que se han de instaurar.

I.5.1. Mediante radiografía simple

En 1974, Chrispin y Norman (77), publicaron el primer sistema de evaluación de las radiografía de tórax en enfermos con FQ. Este método fue propuesto por los autores para describir una técnica de análisis sistemático de manera que se puedan establecer comparaciones fácilmente con las radiografías previas, y estandarizar los hallazgos radiológicos. Además, facilita la comprensión del proceso de la enfermedad mediante las radiografías secuenciales. Se valoran: el atrapamiento aéreo; las sombras lineales, que se refieren a imágenes bronquiales; las sombras moteadas, que traducen zonas de microconsolidaciones por pequeños abscesos o microatelectasias; las sombras en aro, que traducen zonas bullosas o engrosamientos de la pared bronquial; y las grandes sombras, en referencia a consolidaciones segmentarias o lobares.

La puntuación global resulta de la suma de una serie de puntuaciones parciales y se considera que la afectación es leve, si la suma es de cero a 8; moderada de 8 a 18; grave de 18 a 27 y muy grave de 28 a 38. Por tanto, a medida que aumenta la puntuación, lo hace también la gravedad radiológica.

El sistema de puntuación propuesto por **Brasfield et al. (78,79)**, cinco años después, es una modificación del anterior; y valora:

- Atrapamiento aéreo.
- Sombras lineales, resultado de la inflamación peribronquial.
- Lesiones nódulo-quísticas.
- Consolidaciones segmentarias y lobares.
- Impresión general de gravedad.

En el caso del atrapamiento aéreo, las marcas lineales y las lesiones nódulo-quísticas, se puntúan con un cero cuando es ausente y de 1-4 según la gravedad. En las lesiones mayores, se puntúa cero como ausente; y 3 o 5

según la gravedad. En cuanto a la impresión general, cero significa ausente y de 1 a 5 según la gravedad (**TABLA 3**).

La puntuación total se obtiene restando a 25 la suma de todas las puntuaciones parciales. Por tanto, a mayor puntuación, mejor estado radiológico, siendo 25 una radiografía de tórax sin alteraciones.

Tabla 3: Sistema de puntuación de Brasfield		
ATRAPAMIENTO AÉREO	Valora la hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal	0 (ausente) 1-4 (según gravedad)
MARCAS LINEALES	Valora densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial, que aparecen a veces ramificadas y otras veces como densidades circulares debidas al engrosamiento de la pared	0 (ausente) 1-4 (según gravedad)
LESIONES NÓDULO - QUÍSTICAS	Valora pequeñas y múltiples lesiones redondeadas de unos 0.5 cm de diámetro o más; unas veces radioopacas y otras con un centro radiotransparente. Las lesiones nodulares confluentes no deben valorarse como lesiones mayores	0 (ausente) 1-4 (según gravedad)
LESIONES MAYORES	Valora las condensaciones o atelectasias segmentarios y/o lobares	0 (ausente) 3 (atelectasia segmentaria o lobar) 5 (múltiples atelectasias)
GRAVEDAD GENERAL	Valora la impresión de gravedad de las alteraciones radiológicas	0 (ausente) 1-4 (según gravedad) 5 (complicaciones: cardiomegalia, neumotórax,...)

A pesar de lo ampliamente difundidos que están estos sistemas, recientemente se han propuesto otros dos, Wisconsin y O'Laoidé, aunque ninguno de ellos se ha extendido debido a la gran experiencia acumulada por los primeros.

Los autores del sistema de Wisconsin, justifican la necesidad de un nuevo sistema de evaluación, habida cuenta de los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Se diseñó para ser útil en estudios longitudinales y para ser capaz de discriminar la progresión de la enfermedad desde la normalidad, especialmente la hiperinsuflación y el engrosamiento peribronquial. Como desventajas es que es excesivamente prolijo y resulta laboriosa su elaboración (80).

El punto débil de estos sistemas de puntuación es la falta de correlación entre lo que definimos a través de las imágenes y el daño pulmonar subyacente que tratamos de detectar (81). La terminología que se emplea recoge valoraciones muy subjetivas como sombras lineales, sombras pulmonares grandes.... La TC permite definir más específicamente estas alteraciones (82).

I.5.2. Mediante tomografía computarizada de tórax

Diferentes autores han evaluado el uso de la TC para detectar anomalías, relacionar sistemas de puntuación de la TC con otras medidas de afectación pulmonar (20,82,83) y con la respuesta al tratamiento (84-86).

El propuesto por Nathanson et al. (83) utiliza 12 cortes de 6 mm y analiza solamente dos posibles anomalías, las bronquiectasias y las impactaciones de moco. Su presencia va restando puntos al total de 72 que correspondería a una TC normal.

El sistema de puntuación más ampliamente difundido y más extenso es el propuesto por **Bhalla et al.** (82), en el que se evalúa:

- La severidad de las bronquiectasias.
- La extensión de las anteriores (número de segmentos).
- El engrosamiento peribronquial.
- La extensión de los tapones mucosos (número de segmentos).

- Las saculaciones o abscesos (número de segmentos).
- Las generaciones de divisiones bronquiales implicadas.
- El número de bullas.
- La extensión del enfisema pulmonar (número de segmentos).
- La existencia de colapso o consolidación.

Puntuándose de 0 a 3 los apartados mencionados, excepto el enfisema, y las atelectasias y/o consolidaciones que se gradúan de 0 a 2, (**TABLA 4**). La máxima puntuación es 25 puntos, normalidad radiológica, restándose a éstos los obtenidos en cada apartado. En las **figuras de la 9 a la 14** se muestran varios ejemplos de TCAR evaluadas con este sistema de puntuación.

Tabla 4: Sistema de puntuación de Bhalla

	0	1	2	3
SEVERIDAD BRONQUIECTASIAS	AUSENTE	MEDIA (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente)	MODERADA (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	SEVERA (luz >3 que diámetro arteria)
ENGROSAMIENTO PERIBRONQUIAL	AUSENTE	MEDIO (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	MODERADO (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	SEVERO (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
EXTENSIÓN BRONQUIECTASIAS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9
EXTENSIÓN TAPONES MUCOSOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9
SACULACIONES o ABSCESOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9
GENERACIONES de DIVISIONES BRONQUIALES IMPLICADAS (bronquiectasias/taponés)	AUSENTE	> 4ª GE	> 5ª GE	> 6ª GE
NÚMERO de BULLAS	AUSENTE	UNILATERAL (<4)	BILATERAL (<4)	>4
ENFISEMA (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	>5	
ATELECTASIAS/ CONSOLIDACIONES	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS	SEGMENTARIAS/ LOBARES	



Figura 9: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (24 puntos).
TCAR con mínimas bronquiectasias.

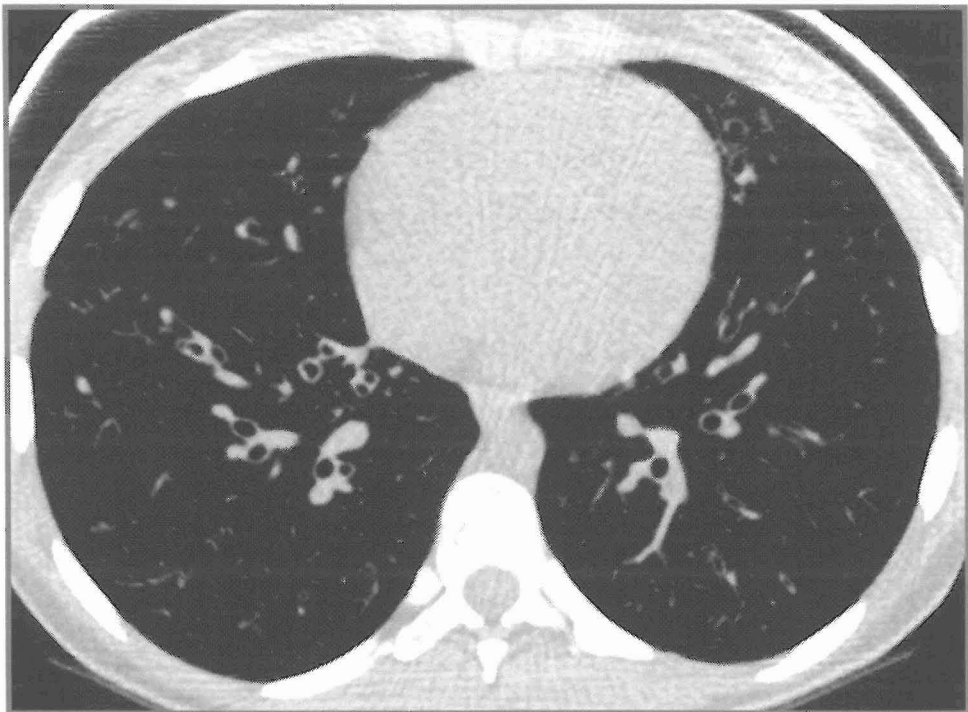


Figura 10: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (20 puntos).
TCAR con bronquiectasias dispersas.

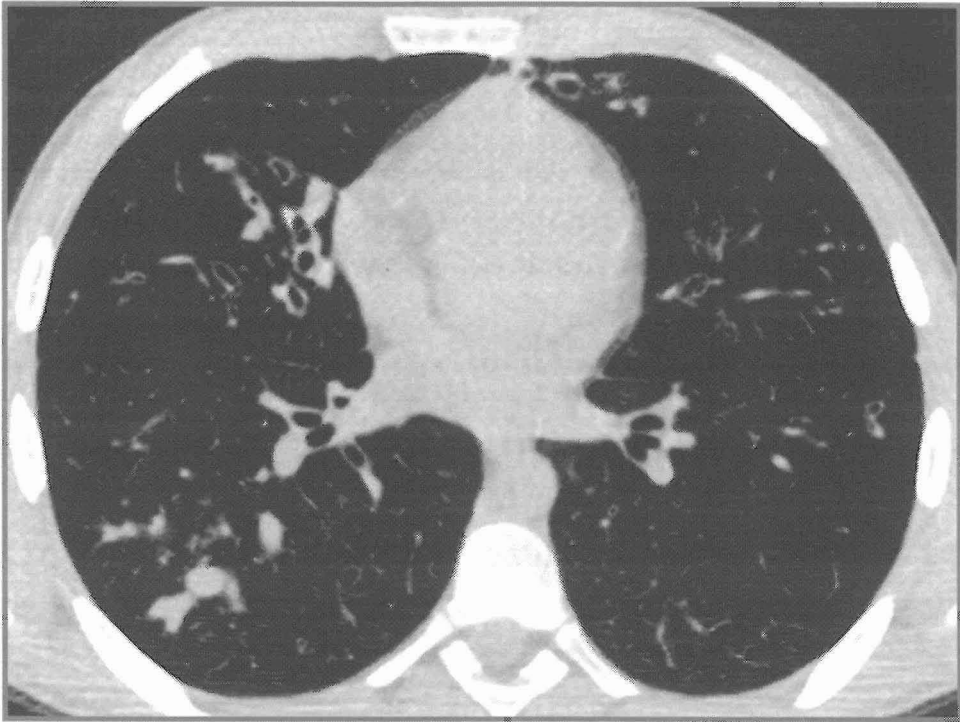


Figura 11: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (18 puntos).
TCAR con bronquiectasias y tapones mucosos. Se aprecian áreas parcheadas de menor densidad (atrapamiento aéreo).

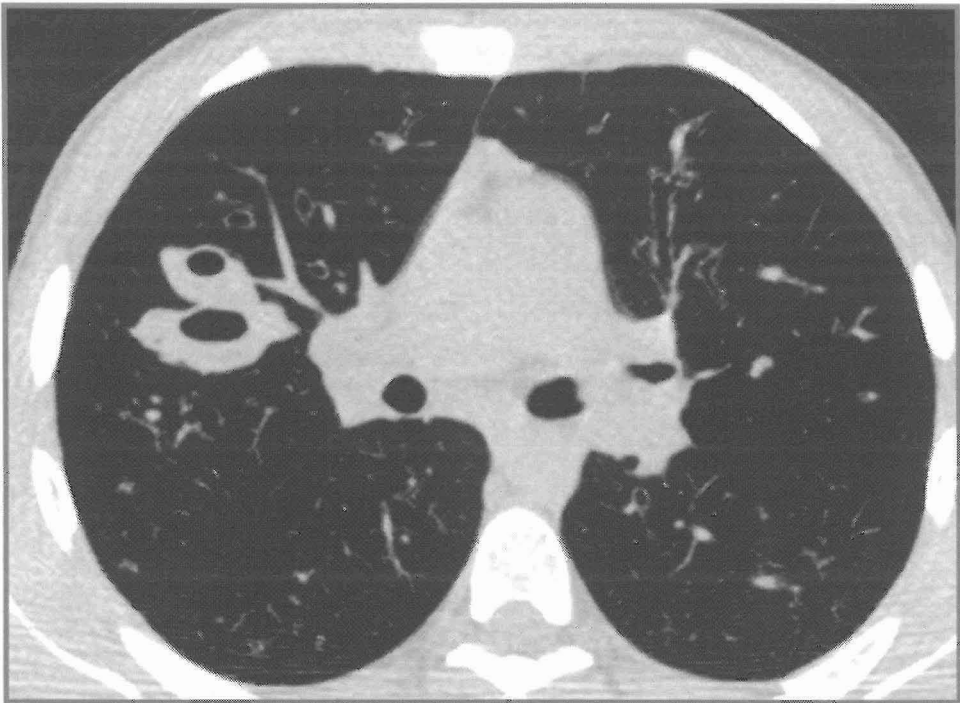


Figura 12: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (14 puntos).
TCAR mostrando bronquiectasias, engrosamientos de las paredes bronquiales y saculaciones.

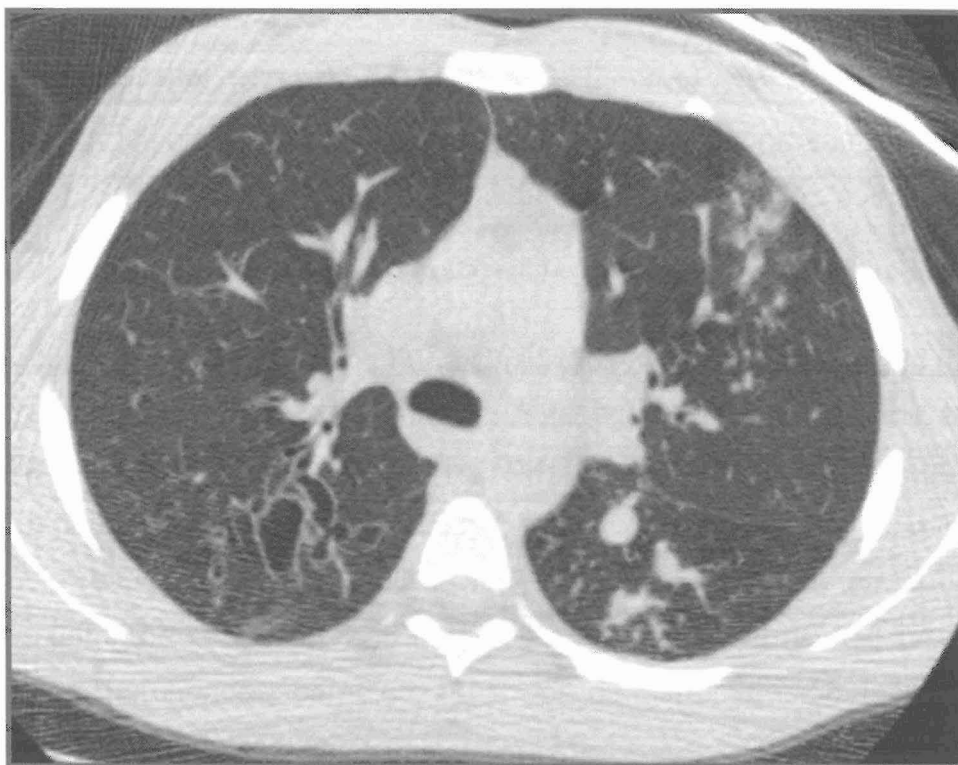


Figura 13: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (12 puntos).
TCAR con bronquiectasias varicosas y tapones mucosos extensos.

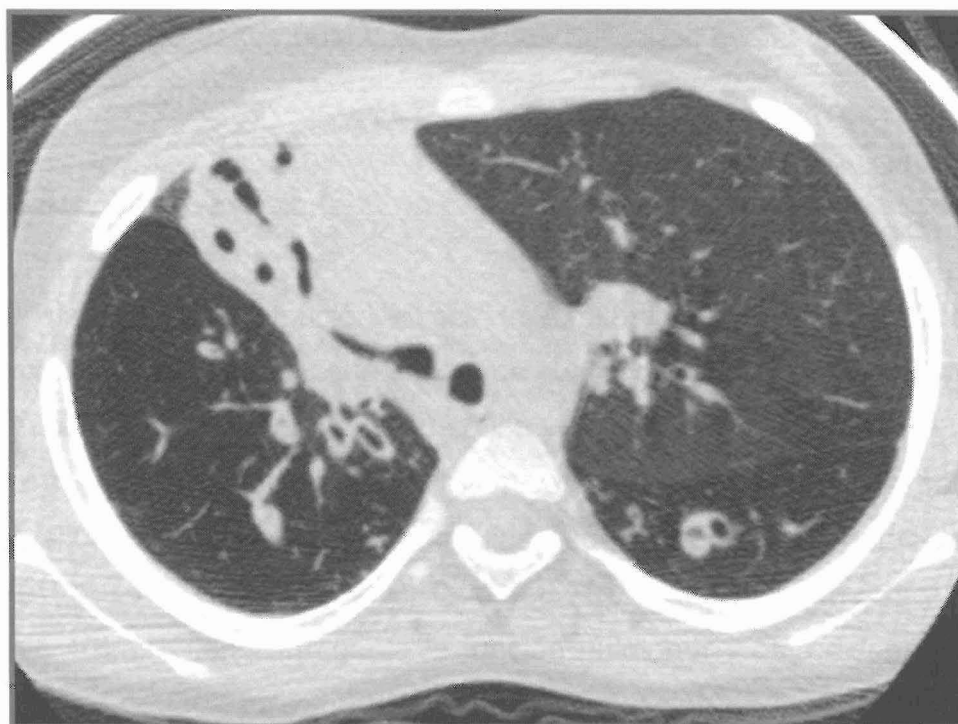


Figura 14: Ejemplo de puntuación con el sistema de Bhalla (8 puntos).
TCAR que muestra bronquiectasias con atelectasia en el lóbulo superior derecho con engrosamientos peribronquiales y tapones de moco.

Stiglbauer et al. (87) propusieron otro sistema de clasificación que establece sólo las lesiones irreversibles (bronquiectasias y engrosamientos peribronquiales). Se puntúan por separado cada uno de los lóbulos pulmonares y el número de bronquios engrosados.

Taccone et al. (88) exponen una clasificación por estadios según la cual en el estadio I hay un engrosamiento del árbol broncovascular y/o los septos intralobulares y/o del compartimento intersticial; en el estadio II aparece enfisema intralobular con distribución acinar y ventilación normal o con hipoventilación alveolar difusa; y en el estadio III muestra consolidaciones lobulares. En estos tres primeros se conserva la morfología lobular. En el estadio IV aparecen lesiones parcheadas caracterizadas por desestructuración lobular con cambios en la forma del lóbulo.

Otros autores (20) añaden la detección de un patrón de perfusión en mosaico, definido como una o más áreas de atenuación disminuida con una relativa ausencia de vasos pulmonares, a los hallazgos evaluados en el sistema propuesto por Bhalla.

I.5.3. Otros

El sistema de evaluación clínica más extendido es el propuesto por Shwachman y Kulczycki (89), que consta de cuatro componentes, con una puntuación máxima de 24 en cada uno de ellos y que hacen referencia a la actividad general, la exploración física, el crecimiento, la nutrición y la radiografía de tórax. La situación del enfermo se clasifica según la puntuación obtenida en excelente (85-100); bueno (71-85); leve (56-70); moderado (40-55) y grave (menos de 40). No tiene en cuenta la función pulmonar y está diseñado para niños. Algunos centros utilizan el sistema de puntuación de Brasfield en sustitución de la puntuación radiológica propuesta en este sistema.

El sistema NIH ("National Institute of Health") (90) es más completo ya que incluye función pulmonar y complicaciones respiratorias. Este sistema se diseñó con la intención de evaluar el pronóstico y por ello el 75% de la puntuación final se debe al estado respiratorio. Ha demostrado ser un sistema fiable y útil en estudios a largo plazo.

Se han desarrollado también escalas para evaluar las exacerbaciones, ya que no existe una definición universal sobre qué es una exacerbación clínica en la FQ. Algunos autores (91,92) la definieron como la existencia de cinco o más de los siguientes criterios:

- Aumento de la tos productiva.
- Aumento del volumen y de las características del esputo.
- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Aumento de la disnea.
- Disminución del murmullo vesicular a la auscultación.
- Presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar.
- Disminución de peso.
- Disminución de la actividad.
- Disminución de la tolerancia al ejercicio.

El empeoramiento de las pruebas de función pulmonar, especialmente los valores de FVC, FEV₁, y FEF 25-75, es un método objetivo y sensible para evaluar las exacerbaciones (93).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Justificación

La fibrosis quística (FQ) es una patología multisistémica debido a la disfunción de las glándulas exocrinas con obstrucción crónica e infecciones de repetición de las vías aéreas, así como insuficiencia pancreática. Presenta una herencia autosómica recesiva estando el gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), (94).

De manera que se producen secreciones deshidratadas excesivamente espesas con propiedades de aclaramiento anormales, que conducen a la obstrucción de las vías aéreas bajas y, por tanto, al flujo aéreo pulmonar. De igual forma, se origina una obstrucción ductal con destrucción secundaria del tejido exocrino del páncreas, así como un contenido excesivamente viscoso en el tubo digestivo. En las glándulas sudoríparas, debido a la incapacidad para reabsorber el cloro, se secreta un sudor con cantidades excesivas de sal (95).

La infección crónica en la FQ se limita al aparato respiratorio, iniciándose el cuadro por una falta del aclaramiento de las bacterias inhaladas, y subsiguiente inflamación y sobreinfección (95,96).

El diagnóstico de esta enfermedad se fundamenta en la determinación, en dos mediciones, de la concentración de cloro en el sudor y/o la detección de dos mutaciones de FQ y/o la alteración de la diferencia del potencial nasal. Además debe existir uno o más de los siguientes antecedentes: unas características fenotípicas determinadas (enfermedad respiratoria o digestiva compatibles o ausencia bilateral de conductos deferentes), historia familiar de FQ (hermano o primo) y/o cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmuno-reactiva) (97,98). Debe confirmarse con el análisis de ADN, aunque éste de forma aislada no descarta la FQ.

Gracias al diagnóstico precoz y a la mejora en los tratamientos antibióticos y nutricionales en las últimas décadas, se ha logrado un importante incremento en la supervivencia de estos pacientes (99), alcanzando en 2001, según datos de la "Cystic Fibrosis Foundation" estadounidense, una mediana de supervivencia de 33,4 años (100).

Los métodos de imagen en el tórax, tanto la radiografía simple como la tomografía computarizada, sugieren el diagnóstico pero son inespecíficos. En ellas se observan signos de hiperinsuflación, engrosamientos y taponamientos bronquiales, bronquiectasias, infiltrados, atelectasias y quistes. En la radiografía de senos paranasales puede identificarse una opacificación de los mismos (101).

En la última década, diversos estudios han descrito los hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Incluso algunos autores (86) han detectado engrosamientos de las paredes bronquiales en el 100% de los pacientes, bronquiectasias en el 87%, broncoceles en el 64% o enfisema en el 28%. La TCAR tiene, por tanto, mucha más sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax.

La detección precoz de las alteraciones pulmonares en pacientes con FQ es fundamental para instaurar una terapia adecuada en estadios tempranos de la enfermedad, adelantándonos a las manifestaciones clínicas que el deterioro progresivo respiratorio conlleva, con el objetivo último de mejorar el pronóstico de estos pacientes. El tratamiento antibiótico precoz en las exacerbaciones y un adecuado estado nutricional, son los pilares más importantes en el manejo de estos pacientes.

Diferentes estudios, basados en hallazgos obtenidos mediante lavado bronco-alveolar, han demostrado que la enfermedad pulmonar comienza en edad temprana, incluso antes de la instauración de los síntomas respiratorios. Debido a que esta prueba es invasora y no puede repetirse con frecuencia, son

necesarios otros marcadores de enfermedad, tanto clínicos como radiológicos (70,102,103).

Por tanto las técnicas de imagen juegan un papel muy importante en el diagnóstico precoz y seguimiento de las alteraciones pulmonares en estos pacientes.

Con el propósito de realizar fácilmente comparaciones con las radiografías seriadas de forma reproducible se han diseñado diferentes técnicas de análisis sistemático de las radiografías de tórax, de manera que en la década de los setenta aparecieron los primeros sistemas de evaluación.

El primer sistema de evaluación fue publicado por Chrispin y Norman (77) en 1974 para la radiografía de tórax, y cinco años después Brasfield et al. (78,79) publicaron una modificación del anterior. Recientemente, se han propuesto otros sistemas de evaluación, como el de Wisconsin (80), aunque ninguno se ha extendido debido a la eficacia y la gran experiencia acumulada por los primeros. Estos sistemas de puntuación son una excelente medida objetiva de daño pulmonar que permite una evaluación longitudinal de una enfermedad de curso crónico y de comienzo en la infancia (104).

La otra herramienta que se emplea en el diagnóstico por imagen en la patología torácica es la TCAR, que en niños con FQ puede demostrar cambios estructurales irreversibles antes de que se detecten anomalías funcionales mediante las técnicas habituales de función pulmonar (63). La tomografía computarizada de alta resolución es superior a la radiología convencional en la descripción anatómica de los pulmones, por lo que se ha propugnado, últimamente, su uso en conjunción con técnicas de función pulmonar, como marcador sensible y precoz de las alteraciones pulmonares en los pacientes con FQ. Por ello también se han diseñado sistemas de puntuación o evaluación para esta técnica, en especial el sistema propuesto por Bhalla (64,82). Estos sistemas están ideados para ser comparados con otros de evaluación clínica, y así poder

hacer un seguimiento de la enfermedad y detectar de forma precoz cualquier empeoramiento o exacerbación de la misma.

Existe discrepancia entre diferentes autores en cuanto a la asociación entre estos sistemas de puntuación y las pruebas funcionales respiratorias (59,63-65,67,105). También existen controversias entre distintos investigadores (106,107) si la TCAR debe incluirse como técnica de rutina en los protocolos de estudio y seguimiento que se emplean en las unidades de FQ.

El inconveniente fundamental de estas técnicas de imagen son las radiaciones ionizantes. Empleándose una mayor cantidad de dosis en el caso de la TCAR, lo cual conlleva un aumento en el riesgo para padecer enfermedades tumorales (72,73).

Por tanto, existe la necesidad de demostrar la correlación de estas técnicas de imagen con la clínica y las pruebas funcionales respiratorias. Se requiere evaluar la superioridad de una u otra técnica radiológica, sin olvidar los riesgos secundarios a las radiaciones ionizantes. Y también se tienen que determinar las indicaciones para la realización de cada una de ellas en la población pediátrica con FQ (64,71,79,82,104).

Hipótesis

La tomografía computarizada de alta resolución puede ser una técnica de imagen superior a la radiografía simple de tórax para analizar los cambios anatómicos en el parénquima pulmonar de los niños con fibrosis quística. Además puede detectar alteraciones de forma más precoz.

Por lo tanto, opinamos que la tomografía computarizada de alta resolución podría ser incluida en los protocolos de evaluación de estos pacientes.

Objetivos

General

Determinar la correlación que existe entre la tomografía computarizada de alta resolución con la radiografía de tórax y los datos clínicos y espirométricos en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Específicos

1. Valorar la variabilidad inter- e intraobservador de un sistema de puntuación para la tomografía computarizada de alta resolución (modificación del propuesto por Bhalla) y otro para la radiografía de tórax (propuesto por Brasfield), entre dos observadores expertos e independientes, en pacientes de la Unidad de fibrosis quística del Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús.
2. Determinar la correlación entre ambas escalas.
3. Establecer la asociación de estos sistemas de puntuación con determinados parámetros clínicos, de laboratorio y espirométricos.
4. Comprobar la situación radiológica de los pacientes de la Unidad de fibrosis quística del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús mediante dichos sistemas de puntuación.
5. Medir los datos dosimétricos de la tomografía computarizada de alta resolución.
6. Valorar si es necesario hacer de forma rutinaria una tomografía computarizada de alta resolución a todos los pacientes pediátricos con fibrosis quística.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III.1. Planteamiento general

Se ha llevado a cabo un estudio observacional longitudinal prospectivo en una muestra de pacientes con el diagnóstico de fibrosis quística (FQ), en el que se han evaluado por dos radiólogos expertos, de forma ciega e independiente, la radiografía de tórax prescrita en el control anual y la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) realizada exclusivamente para este trabajo. Se han recogido de la historia clínica del paciente diferentes datos clínicos, de laboratorio y de función pulmonar. La intención era valorar la variabilidad inter- e intraobservador de dos sistemas de puntuación para dichas pruebas de imagen, así como su correlación con los diferentes parámetros clínicos y espirométricos recabados.

III.2. Pacientes

III.2.1. Selección de la muestra

El grupo de estudio ha estado compuesto por niños con FQ, de 3 a 17 años de edad, incorporados de manera *consecutiva*, que acudían a la revisión anual en la Unidad de FQ del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, que cumplían criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica (CEIC) del hospital. **ANEXO 1**

III.2.1.1. Criterios de inclusión

– Consentimiento informado firmado por un responsable del paciente, y por el propio paciente si era mayor de 12 años. **ANEXO 2.**

- Niños de ambos sexos con el diagnóstico de FQ, menores de 18 años, pertenecientes a dicha Unidad.
- Capaces de realizar los estudios espirométricos.
- Estabilidad clínica de al menos un mes sin exacerbaciones (definido como aumento de la cantidad de expectoración y tos, y necesidad de tratamiento antibiótico).

III.2.1.2. Criterios de exclusión

- Que debido a la edad o a otra circunstancia fuera necesario la sedación del paciente para realizar la TCAR, por lo que no se practicaba la exploración.
- Exacerbación clínica en el último mes.
- Patología tumoral activa.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Cambios postquirúrgicos en el tórax.

III.2.1.3. Criterios de retirada

- Retirada del consentimiento informado en cualquier momento del estudio.
- Estudio radiológico de calidad no apta para el diagnóstico.

III.2.1.4. Criterios éticos

- Normas de buena práctica clínica.
- Firma del consentimiento informado.
- Aprobación del CEIC

III.2.2. Sujetos seleccionados. Datos recogidos del paciente

Han participado en el estudio 48 niños, reclutados desde septiembre de 2006 hasta noviembre de 2007.

Del informe de la consulta elaborado por motivo de la revisión anual se recogieron los *datos epidemiológicos y antropométricos*: sexo, edad, e índice de masa corporal (IMC).

De los *antecedentes personales* se recopiló la presencia de insuficiencia hepática, pancreática, diabetes y osteoporosis; ingreso hospitalario en el año anterior y la administración de tratamiento antibiótico oral en al menos una ocasión durante el último año previo al estudio.

De los *datos de laboratorio* se recogió los resultados de los cultivos de esputo de la revisión anual. También se documentó la mutación genética de cada paciente que se encuentra reflejada en la historia.

La *función pulmonar* elegida fue la del día de la revisión anual, que coincidía, en la mayoría de los casos, con la radiografía de tórax y la TCAR, sin una diferencia temporal de más de un mes entre las pruebas de imagen y las respiratorias. Se registraron los porcentajes sobre el valor teórico estándar de FEV₁ y FVC. Los valores predictivos son los que corresponderían a pacientes de la misma edad, peso, talla y sexo en condiciones normales.

En el **ANEXO 3** se muestra la hoja de recogida de datos.

Todos los datos recabados para el presente estudio, así como la información derivada del mismo, han sido tratados acorde a lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre.

III.3. Estudios practicados

III.3.1. Radiografía de tórax. Sistema de puntuación de Brasfield

Se valoró las radiografías de tórax realizadas en la revisión anual, dentro del protocolo que existe en la Unidad de FQ. Por tanto la técnica de realización y la proyección empleada son las habituales en el Servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús, siguiéndose los estándares para emplear la menor dosis de radiación posible, principio ALARA (74); de manera que se utilizan bajos miliamperajes (ajustados a la edad y tamaño del paciente) y una sola proyección, antero-posterior (AP) en niños pequeños o no colaboradores, y postero-anterior (PA) en el resto. No se realiza proyección lateral de forma habitual, salvo orden expresa del radiólogo encargado de la sección de Radiología Simple que evalúa dicha radiografía.

El sistema de puntuación fue el propuesto por Brasfield y los radiólogos rellenaron un cuestionario, **ANEXO 4**, con los diferentes apartados que se valoran en dicho sistema, incluyéndose para el estudio tanto la puntuación total (25 menos la obtenida), como las puntuaciones parciales para cada apartado.

Por tanto para el estudio de la variabilidad interobservador se evaluaron las radiografías de tórax (AP o PA) de 48 pacientes afectos de FQ, que fueron puntuadas por dos radiólogos expertos, uno de ellos radiólogo pediátrico del propio centro y el otro experto en radiología de tórax del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid). La lectura fue realizada de forma independiente y ciega sin conocer los datos espirométricos, clínicos ni de la TCAR realizados.

Para el estudio de la variabilidad intraobservador, 14 radiografías de tórax de los enfermos de FQ de nuestro estudio fueron reevaluadas por el primer observador meses más tarde, siguiendo el mismo método ya descrito.

III.3.2. Tomografía computarizada de alta resolución. Sistema de puntuación de Bhalla modificado

Se ha empleado un equipo de tomografía computarizada de la marca General Electric, modelo "HiSpeed ZXI". Los estudios de alta resolución se han realizado con cortes axiales de 1 mm cada 10 mm desde vértices hasta bases pulmonares, sin emplear contraste intravenoso, en fase inspiratoria en los pacientes colaboradores y en respiración libre en los que no. Para la valoración del atrapamiento aéreo se realizaron, a todos los niños, varios cortes en espiración o en decúbito lateral, dependiendo del grado de colaboración.

Las exploraciones se realizaron sin sedación, siendo un criterio de exclusión la necesidad de la misma.

La técnica radiológica que se ha empleado en cuanto a kilovoltaje y miliamperaje, ha sido de 120kv y de 40mA, respectivamente. Para todos los sujetos igual, de forma independiente al peso, talla o sexo, de manera que se ha empleado la menor dosis de radiaciones posible para realizar un diagnóstico y evaluación correctos. A todas las niñas se les colocó un protector mamario de bismuto. Todo ello para cumplir el principio ALARA.

El sistema de puntuación empleado ha sido el propuesto por Bhalla, mencionado anteriormente, pero con una modificación, en lugar de valorar el enfisema y su extensión, se evaluó la **extensión del atrapamiento aéreo** en los cortes en espiración. Los radiólogos rellenaron un cuestionario, **ANEXO 5**, incluyéndose para el estudio tanto la puntuación total (25 menos la obtenida), como las puntuaciones parciales para cada apartado.

Por tanto, para el estudio de la variabilidad interobservador se valoraron los TC de 48 pacientes afectos de FQ, que fueron puntuados por los dos radiólogos expertos mencionados anteriormente, sin conocer los datos espirométricos ni clínicos y sin poder relacionarlos con las radiografías realizadas.

Para el estudio de la variabilidad intraobservador, 14 TC de los enfermos de FQ de nuestro estudio fueron puntuados por el primer observador meses después, siguiendo el mismo método ya descrito.

III.4. Descripción de las variables estudiadas

III.4.1. Variables cuantitativas

Las variables que expresan una cantidad numérica en nuestro estudio son:

- Continuas: la edad, el índice de masa corporal, la media de las puntuaciones de los sistemas de Brasfield y de Bhalla, y la función pulmonar (%FEV₁ y %FVC).
- Discretas: las puntuaciones de los sistemas de Brasfield y de Bhalla dadas por cada uno de los radiólogos.

III.4.2. Variables cualitativas

Las variables que indican una cualidad, característica o modalidad en nuestro trabajo son:

- Ordinal: cada una de las categorías que forman el sistema de puntuación de Bhalla, cuyos valores pueden ser: 0, 1, 2 o 3 (desde ausente a mayor gravedad).
- Dicotómicas: el sexo, el ingreso hospitalario en el año previo, el tratamiento antibiótico por vía oral al menos en una ocasión durante al año anterior. La afectación clínica no pulmonar, los patógenos cultivados en los esputos y presentar un %FEV₁ mayor o igual al 80% (normal) se han considerado dicotómicas porque se han agrupado los pacientes según muestren o no la característica de la variable estudiada, por ejemplo en caso de lesión pancreática (afectación extra-

pulmonar) se ha considerado "sí" o "no" dependiendo de su presencia.

III.5. Estudio estadístico

III.5.1. Recursos informáticos

El análisis de los datos se ha realizado por medio del programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.

III.5.2. Tamaño muestral

Se ha logrado reclutar para el estudio 48 pacientes de entre 3 y 17 años, de los 100 niños que aproximadamente son tratados en el momento actual en la Unidad de FQ del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Destacar que los menores de 3 años no son capaces de realizar las pruebas funcionales respiratorias de forma adecuada, y sólo un pequeño porcentaje de los comprendidos entre 3 y 5 años las realizan correctamente. Sólo un paciente, de los 49 a los que se les propuso formar parte del estudio, tras ser debidamente informados, rechazó ser incluido en el mismo.

III.5.3. Estadística descriptiva

Los datos *cuantitativos* se describen como media y desviación típica, y los datos *cualitativos* en forma de porcentajes.

III.5.4. Estadística analítica.

III.5.4.1. Consistencia interna

Para evaluar la fiabilidad, esto es la estabilidad de los sistemas de puntuación, tanto para la radiografía de tórax como para la TC, analizándose la

concordancia entre los dos lectores, **acuerdo interobservador**; y de uno de ellos consigo mismo, **acuerdo intraobservador**, para la escala de Brasfield y de Bhalla. También se ha valorado el grado de concordancia entre el sistema de puntuación de Brasfield y el de Bhalla, comparándose las medias de ambos lectores para cada uno de los sistemas. Al ser variables cuantitativas se han utilizado los siguientes métodos:

— **El coeficiente de correlación intraclass (CCI)**, que estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles y, por lo tanto, evita el problema de la dependencia del orden del coeficiente de correlación, como ocurre cuando se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, ya que éste mide la asociación lineal entre las variables y si varía el orden de los pares de observaciones también lo hace el valor del coeficiente. Se representa habitualmente como r_1 o CCI. (108). A la hora de interpretar los valores, la clasificación más utilizada es la de Fleiss (**Tabla 5**) (109).

Tabla 5: Interpretación del coeficiente de correlación intraclass	
Valor del CCI	Fuerza de la concordancia
>0,90	Muy buena
0,71-0,90	Buena
0,51-0,70	Moderada
0,31-0,50	Mediocre
<0,30	Mala o nula

— **El método de Bland y Altman**. Se trata de un procedimiento que representa gráficamente las diferencias entre las puntuaciones, de los dos observadores en el caso de la *concordancia interobservador*, o las puntuaciones del mismo observador en distinto momento en el caso de la *concordancia intraobservador*, frente a sus medias. De manera que informa de la magnitud de las discrepancias entre cada par de

observaciones y de la presencia de desviaciones sistemáticas o no entre dos determinaciones (108;110).

También se ha analizado la concordancia de los valores dados por cada radiólogo a cada una de las categorías que forman parte del sistema de puntuación de la TCAR, por ser variables cualitativas se ha utilizado **el Índice Kappa de Concordancia**. Para interpretar orientativamente qué significado tiene el valor del coeficiente se aceptan los niveles descritos en la **TABLA 6**.

Este índice sólo tiene en cuenta la concordancia exacta sin valorar si unas formas de discrepancia son más graves que otras, y como estas variables son cualitativas ordinales, esto es, sus valores (0,1,2,3) guardan un orden determinado, se puede emplear el **índice de kappa ponderado**, dando un peso determinado a cada grado de discrepancia. La asignación de los pesos se puede hacer de forma arbitraria, lo que dificulta su interpretación; aunque lo más habitual es emplear métodos de ponderación como el método de errores absolutos o el método cuadrático (basado en el cuadrado de las discrepancias). Cuando se usa este último método el kappa coincide aproximadamente con el CCI (108). De manera que nosotros hemos empleado los dos métodos, el índice de kappa y el CCI, siendo el más correcto este último.

Tabla 6: Interpretación del índice de kappa	
Índice	Grado de acuerdo
<0,2	Malo
0,21-0,4	Ligero
0,41-0,6	Moderado
0,61-0,8	Bueno
0,81-1	Muy bueno

III.5.4.2. Comparación de variables

Para elegir el test estadístico adecuado se ha estudiado previamente el tipo de distribución de las variables de nuestro estudio mediante **la prueba de Kolmogorov-Smirnov** para una muestra, representada por pK-S, el cual cuantifica la probabilidad de que la desviación respecto de la distribución normal pueda ser atribuida al azar de la muestra. Se basa en la idea de comparar la función de la distribución acumulada de los datos observados con la de una distribución normal. Como en cualquier test de hipótesis, la hipótesis nula se rechaza cuando el valor del estadístico supera un cierto valor crítico y en bio-medicina es usual el 0,05. Por tanto si la $pK-S > 0,05$ no descartamos que la distribución pueda ser normal.

Al demostrarse la distribución normal, para la comparación de las variables se han utilizado los test estadísticos paramétricos siguientes:

- Variables cuantitativas: **el coeficiente de correlación de Pearson**, representado por r .
- Variables cualitativas: para comparar medias se ha utilizado **la prueba t de Student** para muestras independientes.

En la **TABLA 7** se muestran a título indicativo las interpretaciones de los coeficientes de correlación según sus valores por intervalos.

Coeficiente	Interpretación
1	Relación perfecta
0,8-1	Relación muy alta
0,6-0,8	Relación alta
0,4-0,6	Relación moderada
0,2-0,4	Relación baja
0-0,2	Relación muy baja
0	Relación nula

En todos los casos las diferencias y correlaciones se han considerado estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor o igual a 0,05.

III.6. Estudio dosimétrico

Como se ha mencionado anteriormente, las TCAR se han realizado con un equipo General Electric, modelo "HiSpeed ZXI". Se ha empleado una técnica secuencial con espesores de corte de 1 mm con un intervalo entre ellos de 10 mm, desde vértices hasta bases pulmonares. Se ha calculado la dosimetría del estudio en inspiración. Los datos técnicos fueron de 120kv y 40mA, con un tiempo de rotación por corte de 0.7 segundos, por tanto, 28 mAs.

La magnitud dosimétrica evaluada ha sido la dosis efectiva, como mejor indicador del riesgo radiológico.

La estimación dosimétrica se ha realizado a partir del producto dosis - longitud, del inglés "dose-length product" (DLP), utilizando los valores normalizados de dosis efectiva partido por el DLP para distintas edades, que se conoce como E_{DLP} , publicados por Shrimpton et al. (111), **TABLA 8**.

Tabla 8: Valores normalizados de la dosis efectiva partido por el producto dosis x longitud					
	Dosis efectiva / DLP (mSv(mGy cm)⁻¹) por rangos de edades				
Edad (años)	0	1	5	10	Adulto
Tórax	0,039	0,026	0,018	0,013	0,014

La dosis efectiva se obtiene multiplicando el DLP por dicho factor:

$$DE = E_{DLP} \times DLP$$

Unidades: mSv

El DLP depende del índice de dosis en tomografía computarizada ponderado, $CTDI_w$, y de la longitud de la zona irradiada, según la siguiente fórmula:

$$DLP = CTDI_w \times L \quad \text{Unidades: mGy} \cdot \text{cm}$$

El $CTDI_w$ se calcula a partir del índice de dosis en tomografía computarizada ponderado normalizado, $CTDI_{wn}$, (mGy/mAs), y la exposición (mAs):

$$CTDI_w = CTDI_{wn} \times \text{exposición} \quad \text{Unidades: mGy}$$

Para obtener el $CTDI_{wn}$, cuya unidad es mGy/mAs, se ha empleado una cámara de ionización "Radcal 10.3 CT", utilizando el maniquí de cabeza de 16 cm de diámetro para simular al paciente pediátrico menor de 14 años; y el maniquí de 32 cm de diámetro para los mayores de 14, que se han considerado como adultos. Para calcular dicho valor se ha utilizado el programa ImPACT (<http://www.impactscan.org/>) que tiene en cuenta el modelo del equipo y la técnica empleada.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. Descripción de la muestra global

Como ya se ha referido en el apartado "Pacientes y métodos", en el estudio han participado 48 niños, de 3 a 17 años, reclutados desde septiembre de 2006 hasta noviembre de 2007.

Los datos recabados se exponen en las tablas del **ANEXO 6**.

La muestra estaba formada por 27 varones (56,25%) y 21 mujeres (43,75%), de tres a diecisiete años, con una media de edad de 11 años.

La media del %FEV1 en estos pacientes fue del 88,31% de media con respecto al esperado para su edad y sexo. Mientras que la media del %FVC fue del 95,46%.

La media del índice de masa corporal (IMC) de nuestros pacientes fue de 18,75. Presentando la mayoría de ellos un mal estado nutricional, 28 con menos de 20; y el resto entre 20 y 24. Ninguno presentaba un valor mayor de 25 que indicara sobrepeso.

Los pacientes de nuestro estudio presentaron una media de 20,92 puntos según la escala de Brasfield para la radiografía de tórax, y de 17,11 puntos según el sistema de puntuación de Bhalla para la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Estas medias son las de los promedios de los dos observadores.

Las características de los pacientes están reflejadas en la **TABLA 9**.

Tabla 9: Características de la muestra			
SEXO (hombre : mujer)	27 : 21		
	MEDIA	MEDIANA	DESVIACIÓN TÍPICA
EDAD (años)	11,19	11,50	3,32
FUNCIÓN PULMONAR			
FEV ₁ %	88,31	86,00	19,17
FVC%	95,49	95,50	14,85
PESO (gr)	39793	39300	13568,62
TALLA (mm)	1449	1470	189,9
IMC	18,75	18	2,55
BRASFIELD	20,92	20,75	2,37
BHALLA	17,11	17,25	3,88

IV.2. Análisis de normalidad de las variables de la muestra

Como se ha mencionado anteriormente, se ha empleado la **prueba de Kolmogorov-Smirnov** para determinar la distribución normal de las diferentes variables estudiadas en nuestra muestra de pacientes. Todas las variables presentan una $p < 0,05$, y por tanto, asumimos una distribución normal, y que la diferencia entre los valores observados y los esperados en la hipótesis de normalidad se pueden atribuir al azar del muestreo.

IV.3. Estadística descriptiva

IV.3.1. Variables cuantitativas continuas. Histogramas y curvas de normalidad

Las variables cuantitativas son aquellas que toman valores numéricos, en nuestro estudio son la edad, el IMC, los datos espirométricos y la media de las puntuaciones de los dos observadores en los sistemas de Brasfield y de Bhalla.

Los gráficos están formados por rectángulos adyacentes que tienen por base cada uno de los intervalos y por altura las frecuencias absolutas. La altura del rectángulo es proporcional a la frecuencia de cada una de las clases y el área total lo será al número de individuos de la muestra.

También se indica la media aritmética, como medida de tendencia central, y la desviación típica, como medida de dispersión de la distribución de las variables estudiadas.

IV.3.1.1. Edad

En la **figura 15**, el histograma muestra la distribución de los pacientes según la edad en años, con una media de 11,19 y un rango entre 3 y 17. La mayoría de ellos presentan entre ocho y quince años, siendo los picos de mayor frecuencia los de 11 y 13.

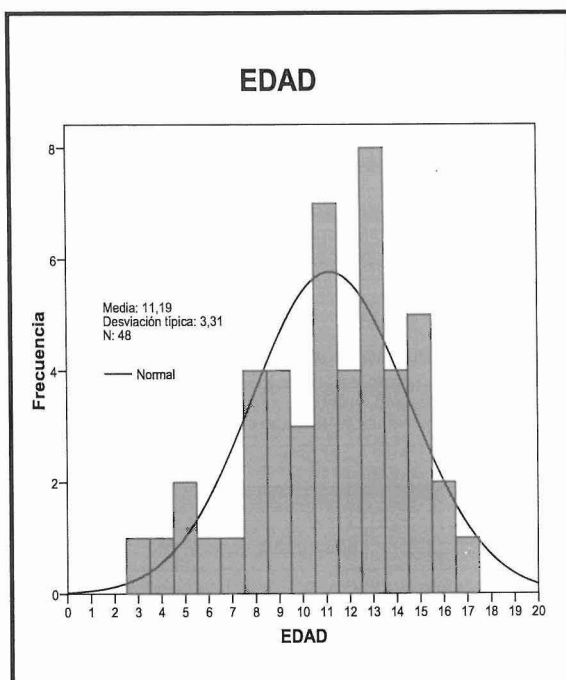


Figura 15: Histograma de la edad

IV.3.1.2. Índice de masa corporal

El histograma de la **figura 16** muestra la distribución de casos según el IMC, con una media de 15,75. Siendo los valores más frecuentes el 16 y el 18. En la **figura 17** se representa el IMC por grupos según sea menor de 20 (malnutrición), entre 20 y 24 (normal), o mayor o igual a 25 (sobrepeso).

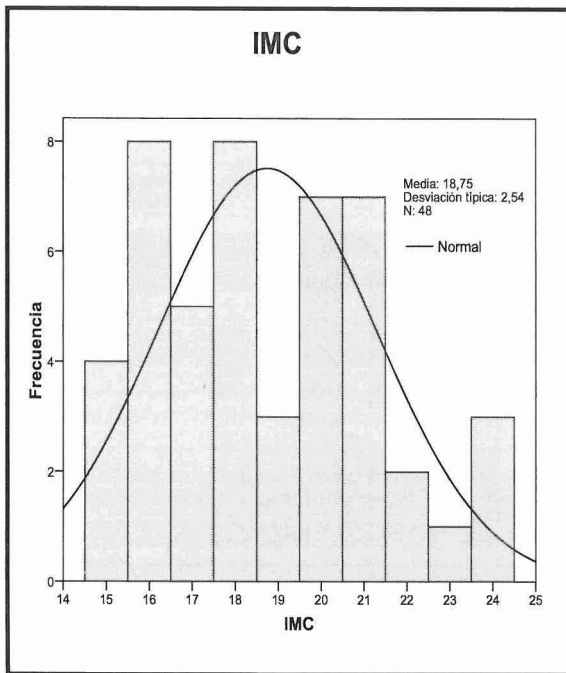


Figura 16: Histograma del índice de masa corporal

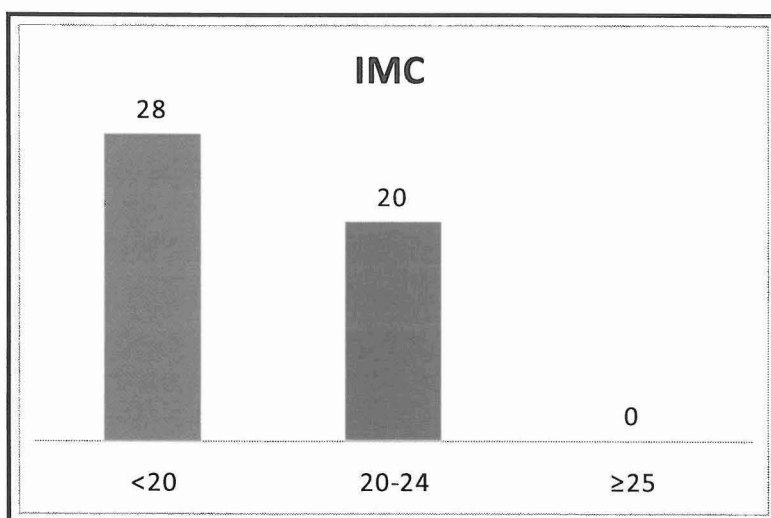


Figura 17: Índice de masa corporal por grupos

IV.3.1.3. Datos espirométricos

En la **figura 18**, el histograma muestra la distribución de los pacientes según el % del FEV₁, con una media de 88,31%, apreciándose un pico de frecuencia en torno al 80%. Situándose la mayoría de los pacientes por encima de dicho valor, considerado como normal.

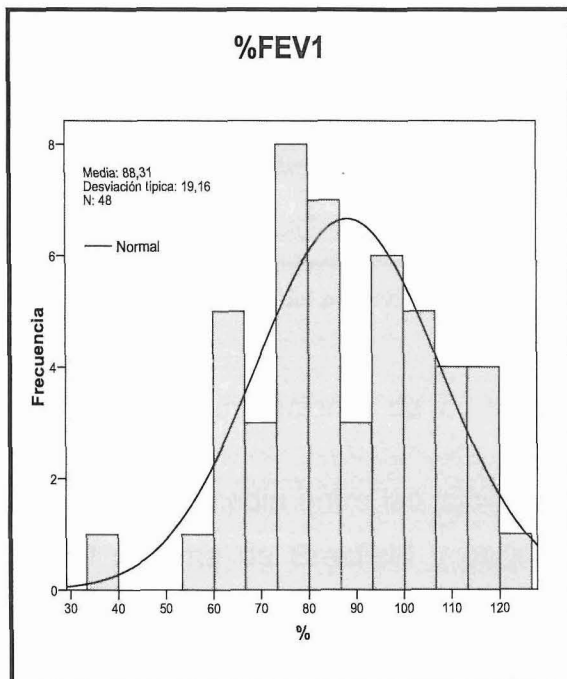


Figura 18: Histograma del porcentaje de FEV1

El histograma de la **figura 19** muestra la distribución del porcentaje de la FVC en la muestra analizada, con una media de 95,49%, y con un pico de mayor frecuencia en el 90%.

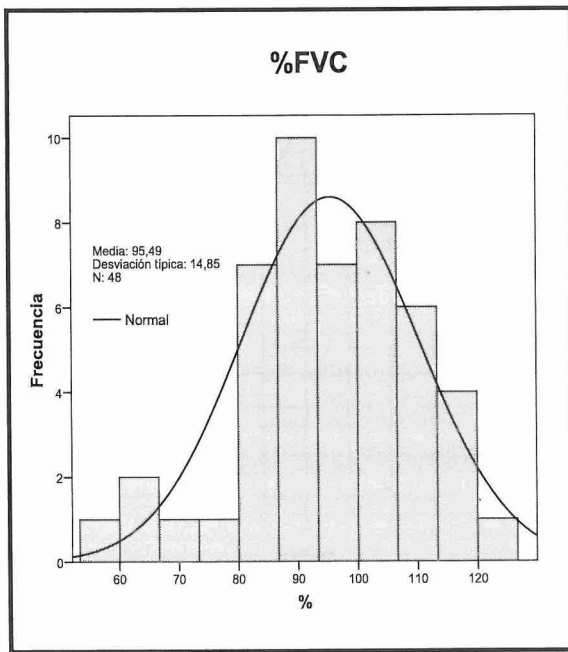


Figura 19: Histograma del porcentaje de la FVC

IV.3.1.4. Puntuaciones de los sistemas de Brasfield y Bhalla

Se calcularon la media entre las puntuaciones dadas por los dos observadores para el sistema de Brasfield y para el sistema de valoración de la TCAR (Bhalla).

En la **figura 20**, el histograma muestra la distribución de los pacientes según la media obtenida de las puntuaciones que dieron los dos radiólogos al valorar la radiografía de tórax mediante la escala de Brasfield, con una media de 20,9.

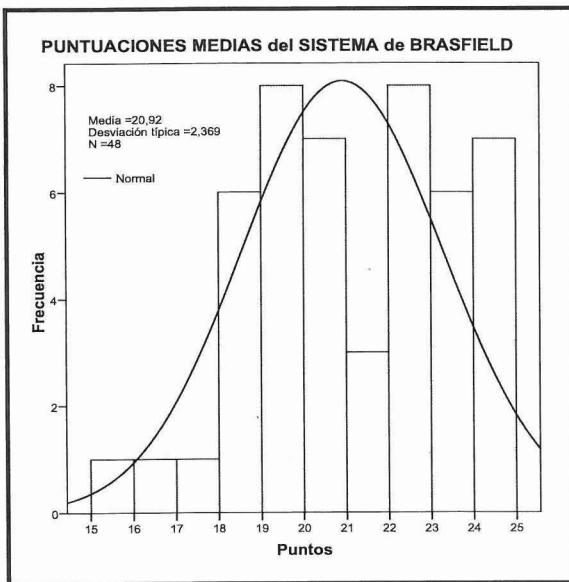


Figura 20: Histograma de las puntuaciones medias del sistema de Brasfield

El histograma de la **figura 21** representa la distribución de los casos según el promedio de las puntuaciones del sistema de Bhalla obtenidas por los dos radiólogos, con una media de 17,11.

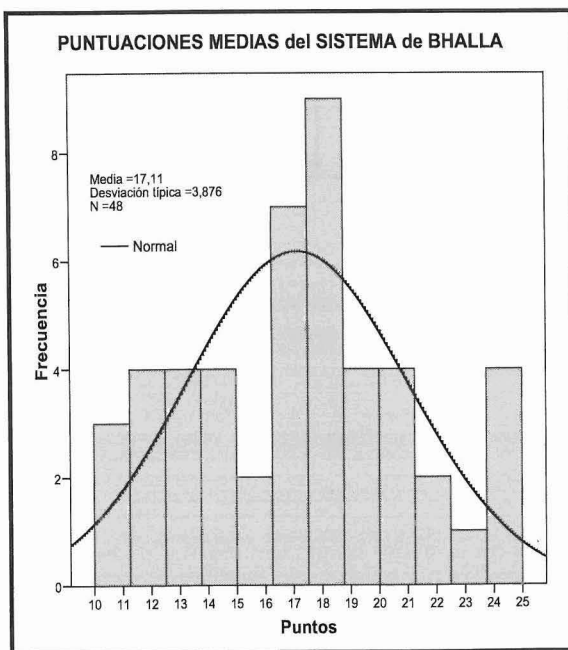


Figura 21: Histograma de las puntuaciones medias del sistema de Bhalla

En la **TABLA 10** se muestra el número total y los porcentajes de las puntuaciones que dieron el radiólogo A y el B a cada una de las categorías del sistema de puntuación de Bhalla. En la **figura 22** se exponen los diagramas de barras para cada apartado.

Tabla 10: Puntuaciones del sistema de Bhalla								
HALLAZGOS TC	RADIÓLOGO A				RADIÓLOGO B			
	0	1	2	3	0	1	2	3
SEVERIDAD								
BRONQUIECTASIAS	6 (13)	31 (65)	9 (19)	2 (4)	9 (19)	28 (58)	6 (13)	5 (10)
ENGROSAMIENTOS PERIBRONQUIALES	23 (48)	23 (48)	2 (4)	0 (0)	18 (38)	28 (58)	2 (4)	0 (0)
EXTENSIÓN								
BRONQUIECTASIAS	6 (13)	6 (13)	10 (21)	26 (54)	9 (19)	3 (6)	3 (6)	33 (69)
TAPONES de MOCO	25 (52)	16 (33)	5 (10)	2 (4)	34 (71)	12 (25)	2 (4)	0 (0)
SACULACIONES y/o ABSCESOS	47 (98)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	46 (96)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
GENERACIONES BRONQUIALES	5 (10)	7 (15)	15 (31)	21 (44)	10 (21)	18 (38)	3 (6)	17 (35)
BULLAS	48 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	45 (94)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
ATRAPAMIENTO AÉREO	16 (33)	10 (21)	22 (46)	NP	7 (15)	2 (4)	39 (81)	NP
ATELECTASIAS y/o CONSOLIDACIONES	44 (92)	4 (8)	0 (0)	NP	40 (83)	7 (15)	1 (2)	NP

Entre paréntesis: porcentajes.

NP: no procede.

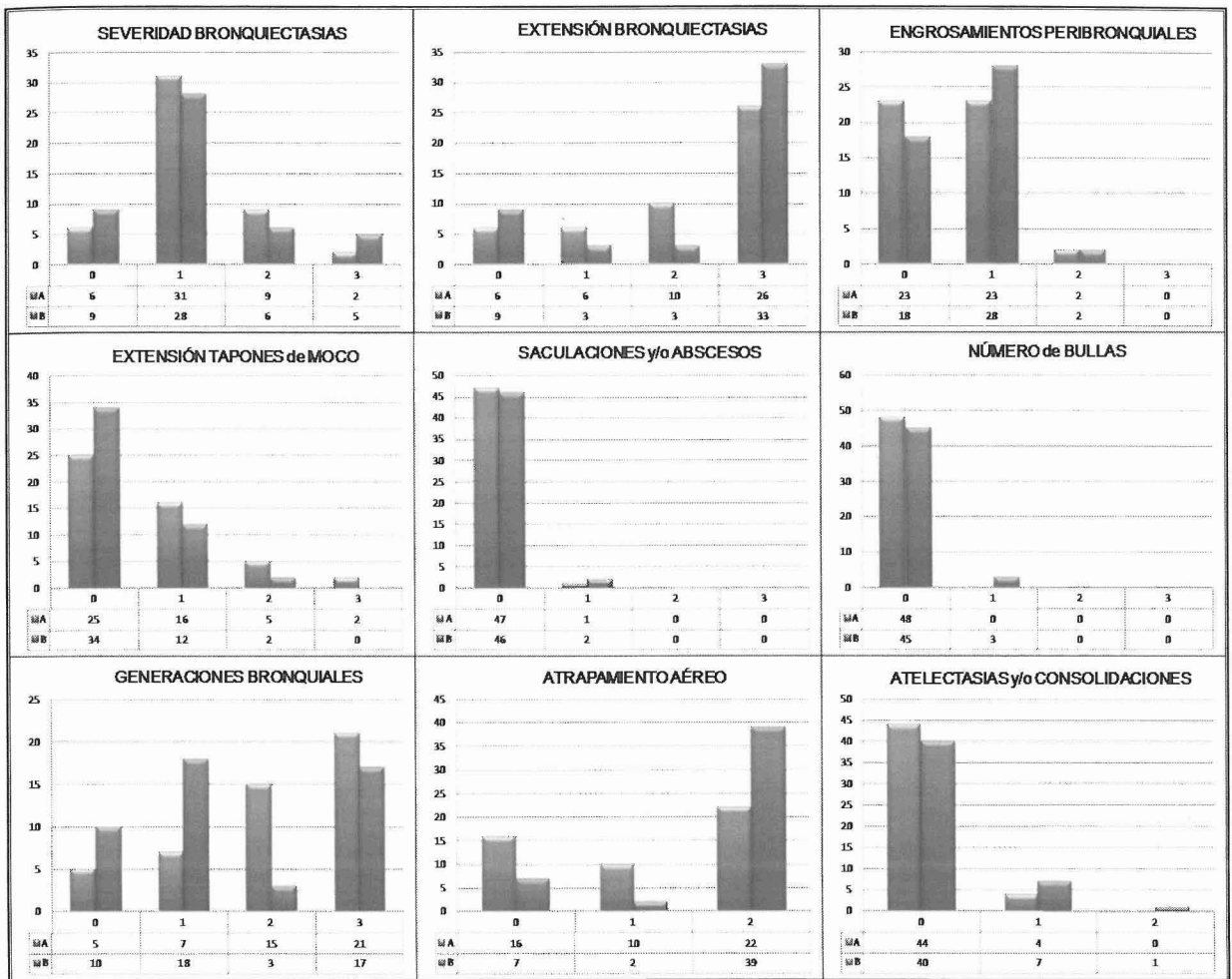


Figura 22: Puntuaciones, por categorías y radiólogo, del sistema de Bhalla

IV.3.2. Variables cualitativas. Diagramas sectoriales y de barras

Las variables cualitativas son aquellas que toman valores no numéricos. Como se expone en el apartado de "Pacientes y métodos", todas ellas en nuestro estudio son dicotómicas ya que se ha considerado que presenten o no una determinada característica, por ejemplo en el caso de la afectación extrapulmonar se valora si padecen o no: diabetes, osteoporosis, etc, o las diferentes mutaciones genéticas.

El sexo, el ingreso hospitalario, el tratamiento antibiótico vía oral, el $\%FEV_{1\geq 80}$ y las mutaciones genéticas, son expuestas en forma de diagramas sectoriales.

Mientras que la afectación clínica no pulmonar y los patógenos cultivados en los esputos son representados en diagramas de barras.

IV.3.2.1. Diagramas sectoriales

En los diagramas de sectores, el ángulo central es proporcional a la frecuencia absoluta correspondiente, por lo que también lo es su área.

El número de varones encontrados en la muestra fue de 27 (56%), mientras que de mujeres fue de 21 (44%). En la **figura 23** se muestra su representación en diagrama de sectores.

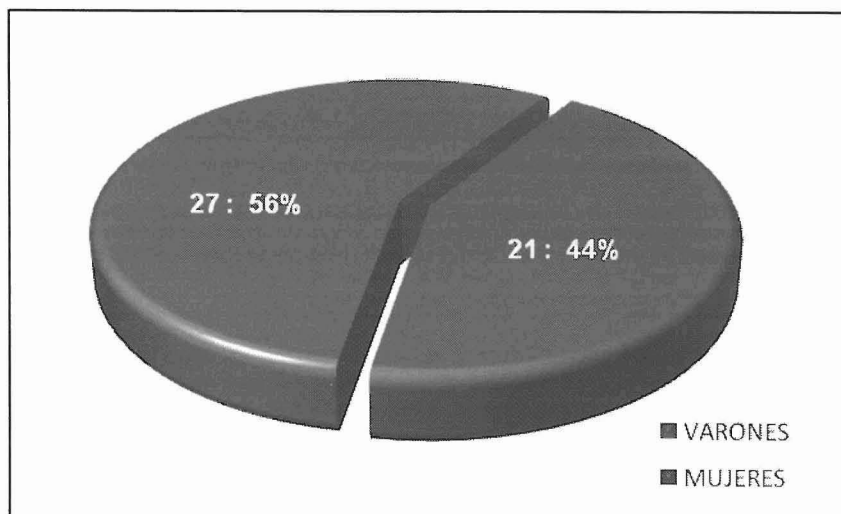


Figura 23: Distribución de los pacientes por sexos.

El número de pacientes ingresados en el año previo a la inclusión en el estudio, así como su porcentaje respecto al total, se muestran en la **figura 24**. Únicamente fueron ingresados siete pacientes.

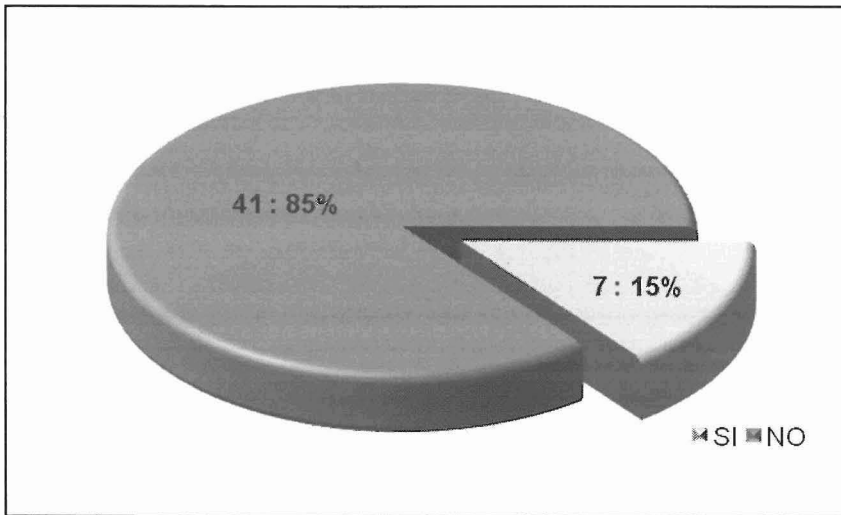


Figura 24: Distribución de los pacientes ingresados durante el año previo a la revisión anual.

Se encontró que 23 niños (48%) recibieron tratamiento antibiótico oral en al menos una ocasión durante el año previo a la revisión anual en la que fueron incluidos en el estudio, **figura 25**.

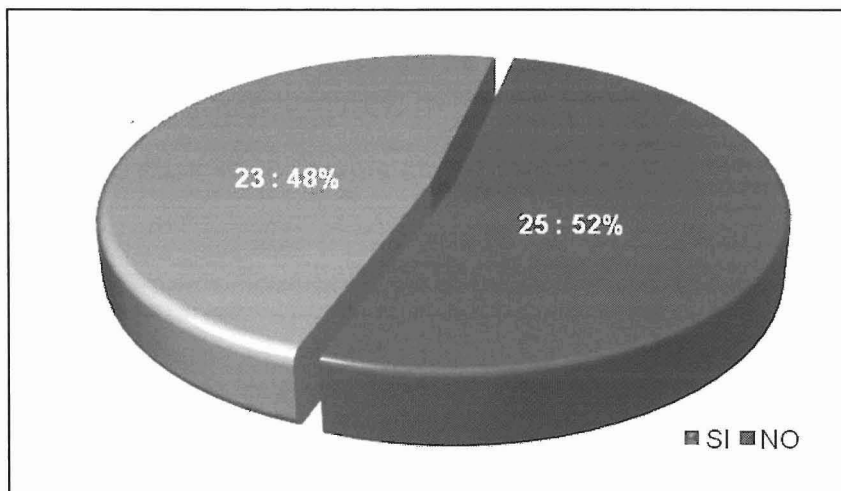


Figura 25: Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico oral durante el año previo a la revisión anual.

En la **figura 26**, se muestran los porcentajes de los pacientes que presentaron un %FEV₁ normal (mayor o igual al 80%), así el 62% de los casos tenían unos valores dentro de la normalidad.

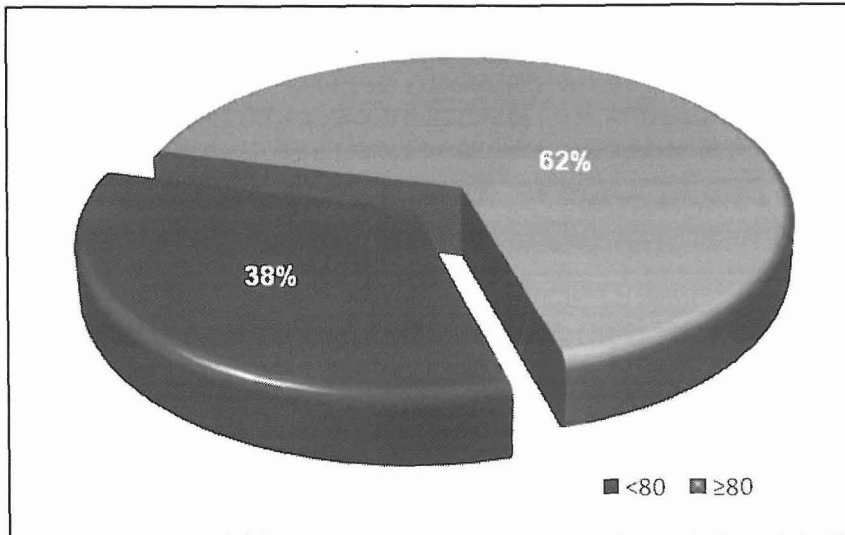


Figura 26: Distribución de los pacientes según el porcentaje del FEV₁.

Se ha recopilado las mutaciones encontradas en el gen de la CFRT, siendo la más frecuente la $\Delta F508$ heterocigota (42%), seguidas por la forma homocigota de la $\Delta F508$ (27%), y por otras mutaciones (31%), **figura 27**. En la **TABLA 11** se muestran de forma pormenorizada las diferentes mutaciones, así como el número de ellas encontradas en la muestra de los 48 pacientes.

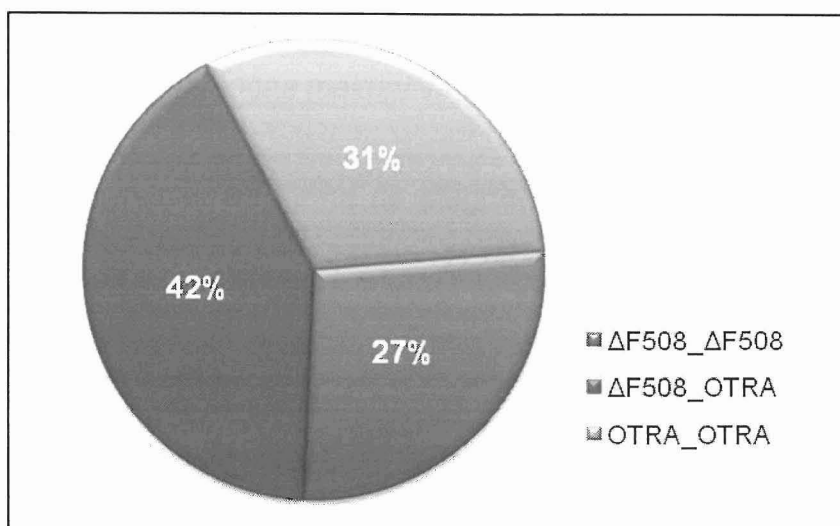


Figura 27: Diagrama sectorial de las mutaciones en el gen de la CFRT

Tabla 11: Mutaciones en el gen de la CFRT

ΔF508_ΔF508		ΔF508_OTRA		OTRA_OTRA	
	13	ΔF508_DESCONOCIDO	14	1717-G-A	2
		ΔF508_2183AA>G	1	1949DEL84_DESCONOCIDO	1
		ΔF508_2869insG	1	D1609CA_D1609CA	1
		ΔF508_712-1G_to_T	1	DESCONOCIDO_DESCONOCIDO	1
		ΔF508_DEL1949	1	DI507_G85E	1
		ΔF508_G85E	1	DT1078_2789+5G>A	1
		ΔF508_N1303K	1	G542_G542X	1
				G542X_3849+10KbC>T	1
				G542X_DESCONOCIDO	1
				G542X_R334W	1
				G85E_polimorfismoT5intron8	1
				L206W_S549R	1
				L571_R851	1
				R1162X_18111+1,6Kb	1
TOTAL	13		20		15

IV.3.2.2. Diagramas de barras

Los principales patógenos encontrados en el cultivo de esputo son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. En la categoría de otros se han encontrado: *Alcaligenes xylosoxidans* (1),

Streptococo neumoniae (3), *Achromobacter xylosoxidans* (3), *Mycobacterium avium* (1) y *Stenotrophomonas maltophila* (4).

Representándose en forma de diagrama de barras los porcentajes de pacientes en cuyos cultivos se aislaron los organismos mencionados, de modo que un mismo paciente puede presentar varios patógenos diferentes en el esputo, **figura 28**.

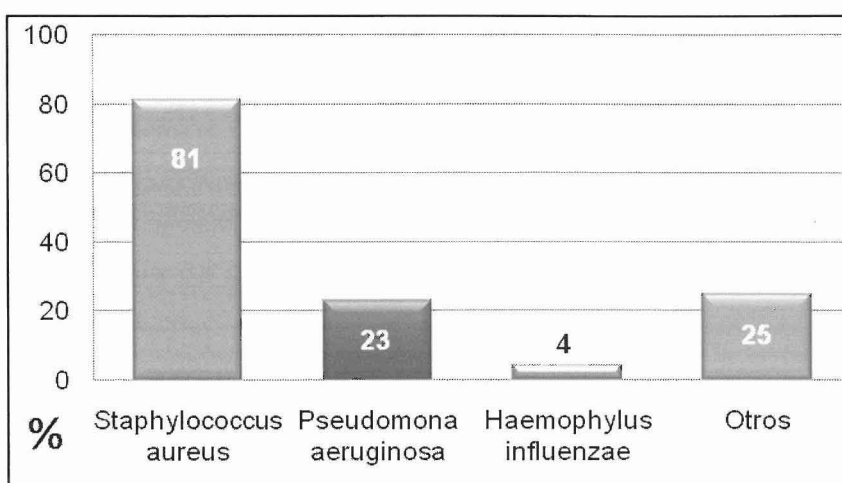


Figura 28: Diagrama de barras que representa los diferentes patógenos aislados en el cultivo del esputo

Se han recogido las manifestaciones extrapulmonares más importantes de la fibrosis quística (FQ). De modo que la presencia de afectación pancreática y/o hepática, de diabetes mellitus o de osteoporosis se han considerado como variables cualitativas dicotómicas, esto es, existencia o no de cada una de dichas afectaciones clínicas, encontrando que un mismo paciente puede presentar varias manifestaciones clínicas extrapulmonares, **figura 29**.

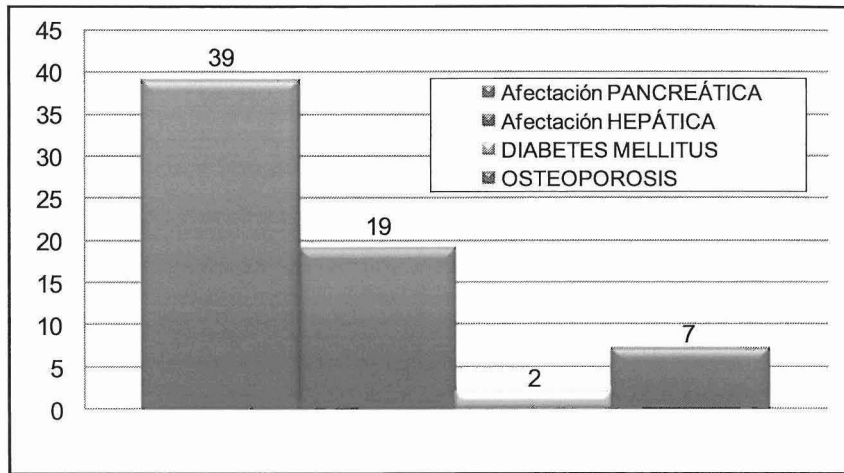


Figura 29: Diagrama de barras que representa las manifestaciones clínicas no pulmonares

IV.4. Análisis de la consistencia interna

IV.4.1. Concordancia de los sistemas de puntuación

IV.4.1.1. Acuerdo interobservador

Se ha empleado el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para determinar el grado de concordancia entre los lectores para cada uno de los sistemas de puntuación, de manera que el CCI para el sistema de Brasfield fue de 0,882 ($p < 0,0001$); y de 0,870 ($p < 0,0001$) para el sistema de puntuación de la TCAR, ambos resultados estadísticamente significativos. Estos grados de acuerdo se pueden interpretar como **"Buenos"** o próximos a **"Muy buenos"** según la clasificación de Fleiss para la valoración del CCI (TABLA 5).

En la **figura 30** se representa la relación entre las puntuaciones de la escala de Brasfield (30A) y de Bhalla (30B) que dio cada uno de los lectores, de manera que en al menos 8 casos coincidieron en la valoración de la radiografía de tórax y en al menos seis pacientes en la TCAR, concretamente fueron 14 y 13, respectivamente, ya que en los gráficos se superponen casos con iguales resultados. Aunque para valorar de forma más precisa las diferencias entre ambos se ha empleado el método de Bland y Altman.

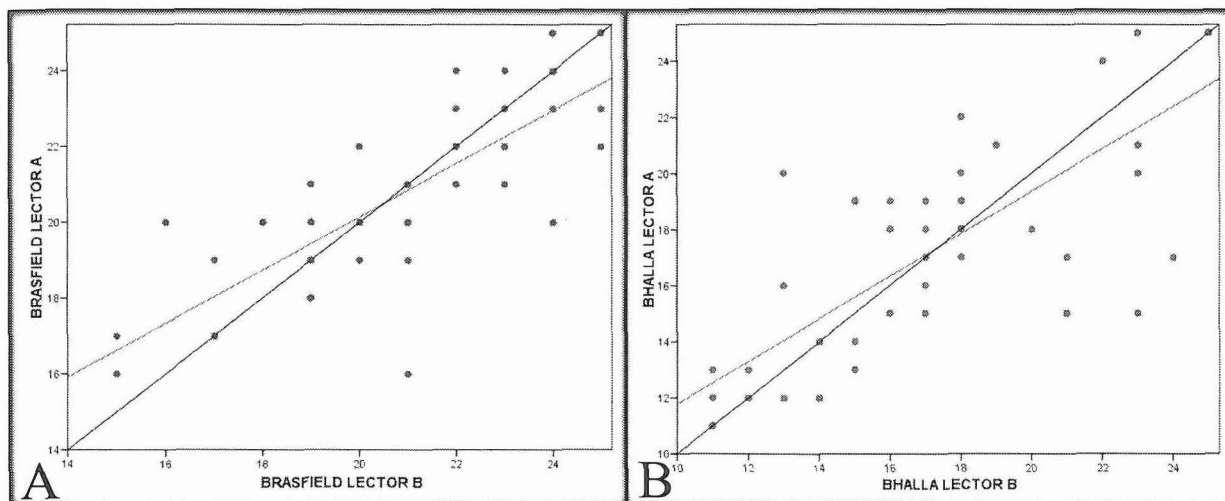


Figura 30: Relación de las puntuaciones de Brasfield y Bhalla entre los dos lectores

Para realizar el modelo de Bland y Altman, esto es, la representación gráfica de las diferencias de puntuación entre los observadores frente a su media, es necesario calcular: la media de las diferencias entre las puntuaciones dadas por los radiólogos A y B para el sistema de Brasfield (BF_A-BF_B) y para el sistema de Bhalla (BH_A-BH_B); la desviación estándar (DE) de dichas medias y los *límites de concordancia* entre los dos observadores, que se expresan como la $\text{media} \pm 2\text{DE}$ de la media, **TABLA 12**.

Tabla 12: Datos para el método de Bland-Altman. Acuerdo interobservadores				
SISTEMA DE PUNTUACIÓN	MEDIA de las DIFERENCIAS	DE	LIMITE SUPERIOR MEDIA+2DE	LIMITE INFERIOR MEDIA-2DE
BRASFIELD	-0,166	1,615	3,06	-3,40
BHALLA	0,062	2,793	5,65	-5,52

En la **figura 31A** se muestra el gráfico según el modelo de Bland-Altman para el acuerdo interobservador de la escala de Brasfield, de modo que en el "eje y" se representan las diferencias de puntuación entre los dos observadores

$(BF_A - BF_B)$ y en el "eje x" la media de las puntuaciones de ambos lectores $[(BF_A + BF_B)/2]$. Se aprecia que al menos nueve mediciones se sitúan a lo largo del valor 0 del "eje y", por lo que no hay diferencia entre ellas, de modo que han concordado en al menos esas ocasiones. La mayoría de las veces el observador B ha puntuado más alto que el observador A, siendo la media de dichas diferencias negativa y muy pequeña (-0,166). Se muestran los *límites de concordancia* como el intervalo de dos desviaciones estándar alrededor de la media de las diferencias, que incluyen el 95% de las diferencias observadas. El intervalo de confianza de la media de las diferencias para el sistema de Brasfield incluye el valor 0.

Además, las diferencias no son homogéneas a lo largo del eje horizontal, es decir la discordancia es positiva para puntuaciones de Brasfield bajas, tiende a no haber diferencias entre los observadores en torno a un Brasfield de 20, y la discordancia se hace negativa en puntuaciones altas, **figura 31B**.

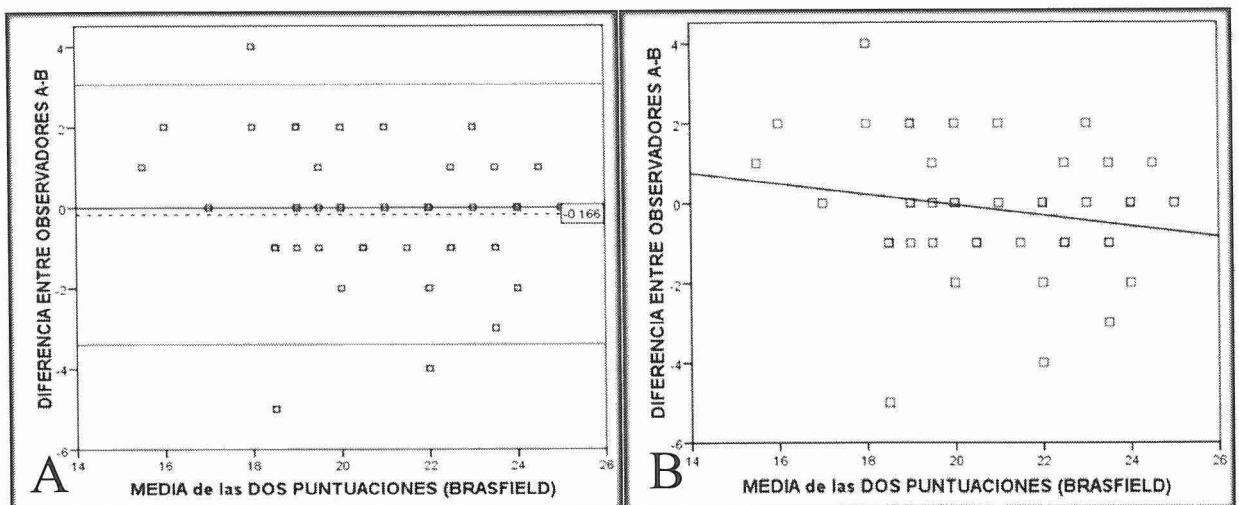


Figura 31: Acuerdo interobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Brasfield.

En A la línea discontinua representa la media de las diferencias entre los observadores.

En la **figura 32A** se ha representado gráficamente las diferencias de puntuación entre los dos observadores para el sistema de la TCAR ($BH_A - BH_B$) frente a su media $[(BH_A + BH_B)/2]$, apreciándose que al menos 5 me-

diciones han concordado (diferencia igual a cero). El observador A ha puntuado más alto que el observador B aunque la media de dichas diferencias es muy pequeña (0,0625). Se indica también el *límite de concordancia* para la diferencia de las dos mediciones, en cuyo intervalo se incluye al 95% de las diferencias observadas. Las diferencias son casi homogéneas a lo largo del eje horizontal, aunque la discordancia es discretamente mayor a medida que las puntuaciones de Bhalla son más bajas, **figura 32B**.

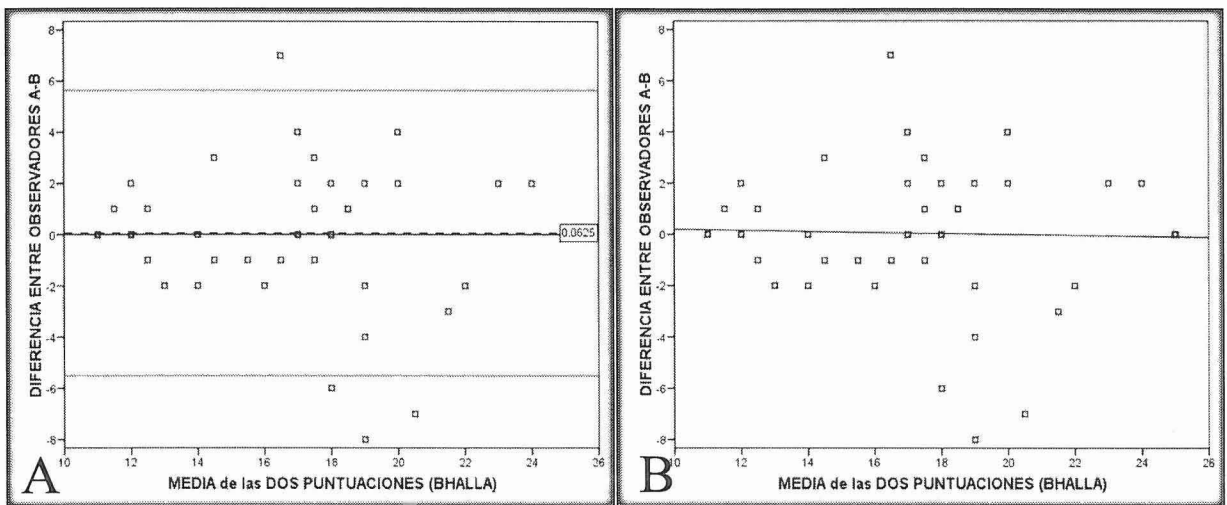


Figura 32: Acuerdo interobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Bhalla.

En A la línea discontinua representa la media de las diferencias entre los observadores.

IV.4.1.2. Acuerdo intraobservador

El grado de concordancia del lector A cuando reevalúa las radiografías y las TCAR fue analizado mediante el CCI, de modo que para el sistema de Brasfield fue de 0,842 ($p < 0,001$); y para el sistema de puntuación de Bhalla de 0,889 ($p < 0,0001$), ambos resultados estadísticamente significativos. De manera, que al igual que ocurre con el acuerdo interobservador, estos valores se pueden interpretar como “**Buenos**” o próximos a “**Muy buenos**” según la clasificación de Fleiss para la valoración del CCI (**TABLA 5**).

En la **figura 33** se representa la relación entre las puntuaciones de la escala de Brasfield (33A) y de Bhalla (33B) que dio el lector en A en cada una de las lecturas.

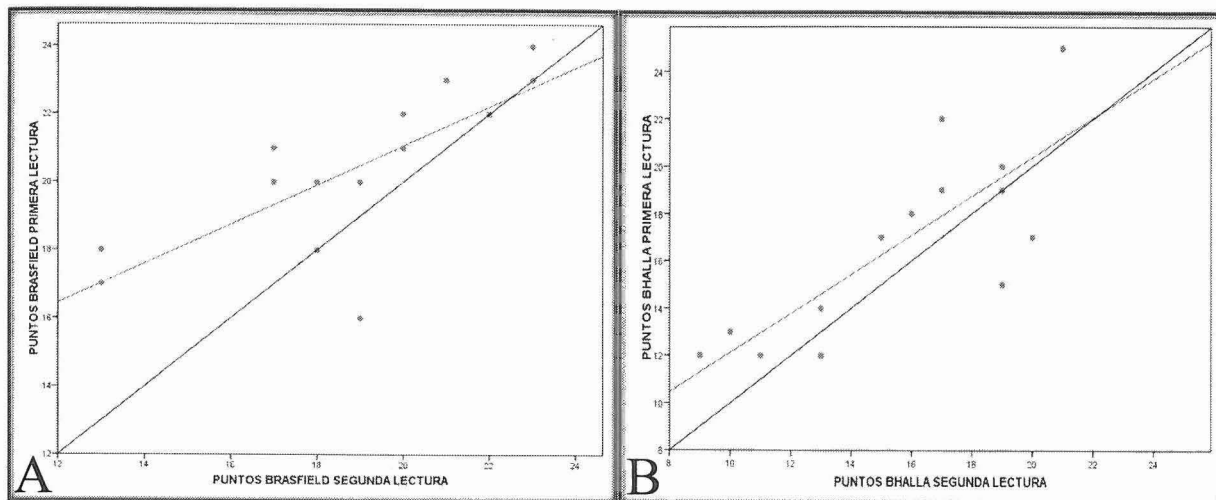


Figura 33: Relación de las puntuaciones de Brasfield y Bhalla entre las lecturas del observador A.

Aunque para valorar de forma más precisa las diferencias entre ambas se ha empleado el método de Bland y Altman, de modo que la media de las diferencias entre las puntuaciones dadas por el radiólogo A para el sistema de Brasfield (BF_A1-BF_A2) y para el sistema de Bhalla (BH_A1-BH_A2); la desviación estándar (DE) de dichas medias y los *límites de concordancia* entre las dos lecturas se exponen en la **TABLA 13**.

Tabla 13: Datos para el método de Bland-Altman. Acuerdo intraobservador				
SISTEMA DE PUNTUACIÓN	MEDIA de las DIFERENCIAS	DE	LIMITE SUPERIOR MEDIA+2DE	LIMITE INFERIOR MEDIA-2DE
BRASFIELD	1,57	2,06	5,691	-2,549
BHALLA	1,14	2,507	6,154	-3,874

En la **figura 34A** se muestra el gráfico según el modelo de Bland-Altman para el acuerdo intraobservador de la escala de Brasfield, de modo que en el "eje y" se representan las diferencias de puntuación (BF_A1-BF_A2) y en el "eje x" la media de las puntuaciones $[(BF_A1+BF_A2)/2]$. Se aprecia que tres mediciones se sitúan a lo largo del valor 0 del "eje y", por lo que no hay diferencia entre ellas, de manera que el observador A ha coincidido en esas lecturas. Se muestran los *límites de concordancia* que incluyen el 95% de las diferencias observadas. El intervalo de confianza de la media de las diferencias para el sistema de Brasfield incluye el valor 0.

Además, las diferencias no son homogéneas a lo largo del eje horizontal, **figura 34B**.

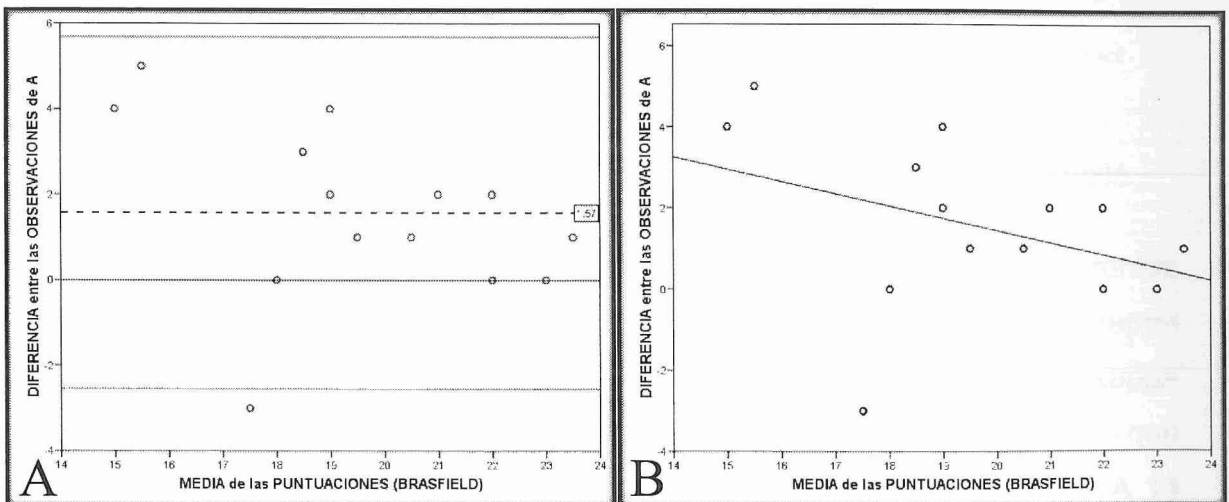


Figura 34: Acuerdo intraobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Brasfield.

En A la línea discontinua representa la media de las diferencias entre las observaciones.

En la **figura 35A** se ha representado gráficamente las diferencias de puntuación entre las observaciones del lector A para el sistema dal TCAR (BH_A1-BH_A2) frente a su media $[(BH_A1+BH_A2)/2]$, apreciándose que la mayoría de las lecturas se encuentran dentro de los *límites de concordancia* y que ha puntuado más alto en la primera lectura de las TCAR ya que la media

de las diferencias es positiva (1,14). Observándose una discordancia discretamente mayor a medida que las puntuaciones de Bhalla son más altas, **figura 35B**.

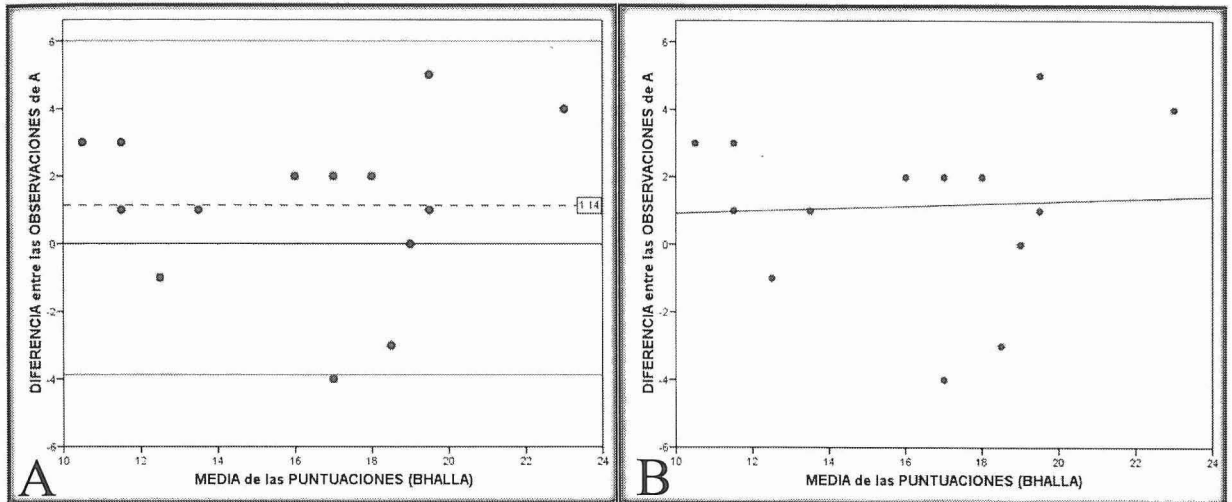


Figura 35: Acuerdo intraobservador. Método de Bland-Altman para la escala de Bhalla.

En A la línea discontinua representa la media de las diferencias entre las observaciones.

IV.4.1.3. Concordancia de las categorías del sistema de Bhalla

Para evaluar la concordancia, entre ambos lectores, de los diferentes apartados que forman la escala de Bhalla, se ha calculado el índice de kappa para cada una de las categorías, y el CCI. Éste se aproxima al índice de kappa ponderado, más correcto en variables cualitativas ordinales con valores que guardan un orden determinado. Los resultados se exponen en la **TABLA 14** También se muestran los grados de acuerdo y la fuerza de concordancia dependiendo del estadístico utilizado, según las **TABLAS 5 y 6**.

Tabla 14: Concordancia de las categorías del sistema de Bhalla

HALLAZGOS TC	ÍNDICE KAPPA	p	GRADO de ACUERDO	CCI	p	FUERZA CONCORDANCIA
SEVERIDAD						
BRONQUIECTASIAS	0,53	<0,0001	Moderado	0,83	<0,0001	Buena
ENGROSAMIENTOS PERIBRONQUIALES	0,57	<0,0001	Moderado	0,79	<0,0001	Buena
EXTENSIÓN						
BRONQUIECTASIAS	0,36	<0,0001	Bajo	0,77	<0,0001	Buena
TAPONES de MOCO	NP	NP		0,68	<0,0001	Moderada
SACULACIONES y/o ABSCESOS	0,66	<0,0001	Bueno	0,80	<0,0001	Buena
GENERACIONES BRONQUIALES	0,36	<0,0001	Bajo	0,70	<0,0001	Moderada
BULLAS	NP	NP		0,00	0,05	Mala o nula
ATRAPAMIENTO AÉREO	0,23	0,007	Bajo	0,41	0,037	Mediocre
ATELECTASIAS y/o CONSOLIDACIONES	NP	NP		0,67	<0,0001	Moderada

NP: no procede

Cada una de las categorías pueden ser evaluadas como 0 (ausente), 1, 2 y, en algunos casos, 3; dependiendo del grado de afectación, **TABLA 4**, (recordemos que en nuestro trabajo hemos sustituido la categoría del “Enfisema” por el de “Atrapamiento aéreo”).

Según el índice de kappa, los grados de acuerdo de los apartados evaluados en la escala de Bhalla modificada oscilan entre “Bueno”, “Moderado” y “Bajo”, todos estadísticamente significativos, obteniéndose la mayor concordancia en la categoría de “Saculaciones y/o abscesos”. Mientras que según el CCI las categorías con mayor concordancia, (Buena), son: “Severidad de las bronquiectasias” (83%), “Severidad de los engrosamientos peribronquiales” (79%), “Extensión de las Saculaciones y/o abscesos” (79%) y “Extensión de las bronquiectasias” (77%). El resto de apartados presentan una fuerza de concordancia entre moderada y mala. En todos los casos con $p < 0,05$.

IV.4.1.4. Concordancia entre ambas escalas

La concordancia entre ambos sistemas de puntuación, calculando el CCI entre las puntuaciones promedio de la escala de Brasfield y la de Bhalla, fue de 0,80; con una p estadísticamente significativa menor de 0,00001. Esta fuerza de concordancia se puede interpretar como “**Buena**” según la clasificación de Fleiss para la valoración del CCI (TABLA 5).

En la **figura 36**, se muestra la relación entre las puntuaciones medias para el sistema de Brasfield y el de Bhalla, cada punto representa un caso. Nótese que en la mayoría de pacientes la media de puntos en la escala de Bhalla fue peor que en la de Brasfield. Sólo en cuatro individuos la puntuación dal TCAR fue mayor que la de la radiografía de tórax.

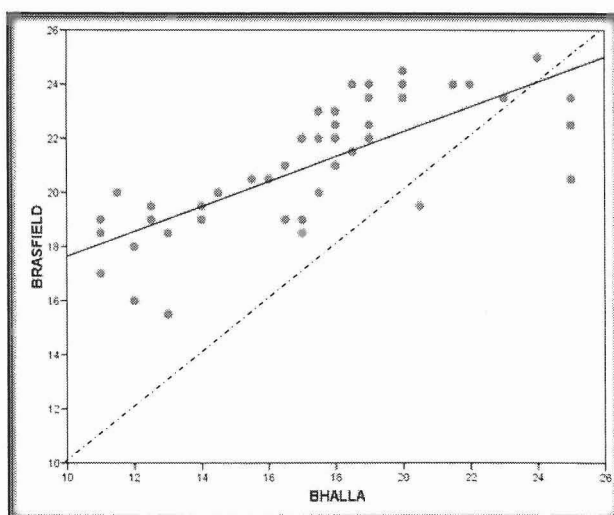


Figura 36: Gráfico de la relación de ambas escalas, Brasfield y Bhalla

IV.4.2. Asociación de los sistemas de puntuación y los datos clínicos

IV.4.2.1. Variables cuantitativas

Para comparar las variables cuantitativas (la edad, el IMC, el %FEV₁ y el %FVC) con los sistemas de puntuación se ha empleado el test de correlación de Pearson. En las **TABLAS 15 y 16** se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r) entre los parámetros clínicos estudiados y el promedio de la puntuación de ambos observadores para cada sistema de evaluación, a su vez se expone el grado de significación mediante la "p".

Tabla 15: Asociación del sistema de Brasfield con las variables cuantitativas		
VARIABLE	r	p
EDAD	-0,259	0.075
IMC	0,155	0,292
FEV1%	0,520	0,0001
FVC%	0,260	0,074

Tabla 16: Asociación del sistema de Bhalla con las variables cuantitativas		
VARIABLE	r	p
EDAD	-0,311	0.031
IMC	0,203	0,166
FEV1%	0,480	0,0005
FVC%	0,198	0,177

Ambos sistemas de puntuación presentan una "Moderada" correlación, según la **TABLA 7**, con el %FEV₁, estadísticamente significativa, con una p=0,0001 para la escala de Brasfield y una p=0,0005 para la de Bhalla, presentando una "r" ligeramente mejor la primera. El sistema de Bhalla además

tiene una "Relación baja" negativa con la edad, esto es cuanto menor es la edad mejor es la puntuación, ($p=0,031$). No se ha encontrado correlaciones estadísticamente significativas con el IMC y el %FVC.

En la **figura 37** se expone la relación de ambas escalas con el %FEV₁. En la **figura A** se representa la escala de Brasfield y en la **B** la escala de Bhalla. A medida que aumenta el %FEV₁ obtenemos mayores puntuaciones para ambos sistemas, lo que indica que existe una relación lineal entre ellos, de modo que a medida que disminuye el %FEV₁ empeora el estado radiológico.

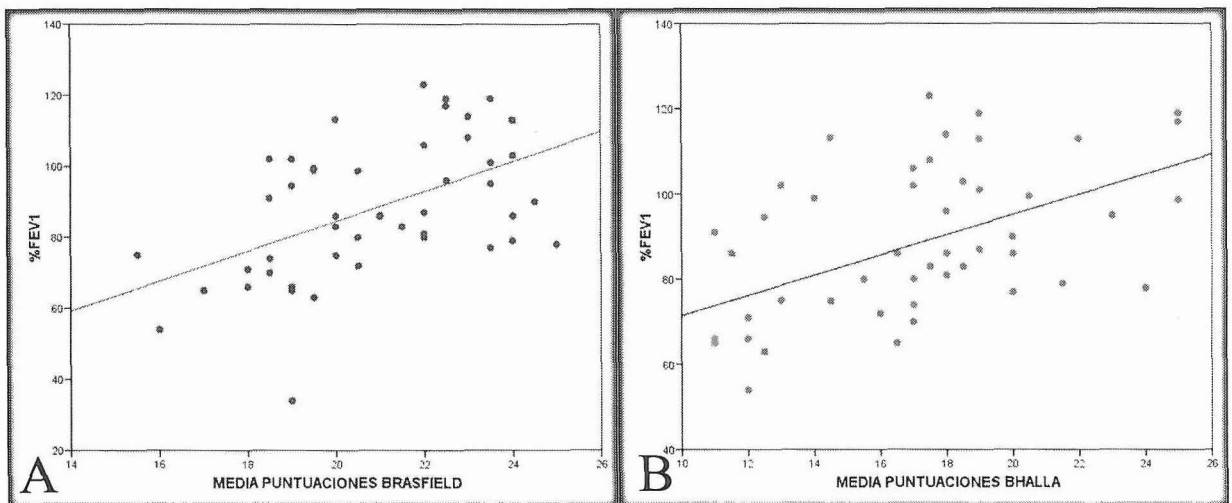


Figura 37: Gráficos de la relación de las escalas de puntuación con el porcentaje del FEV₁

Con la edad ocurre lo contrario, según el paciente es más mayor se obtienen puntuaciones peores en la escala de Bhalla, aunque la correlación lineal sea baja, es estadísticamente significativa. En la **figura 38** se representa gráficamente esta relación.

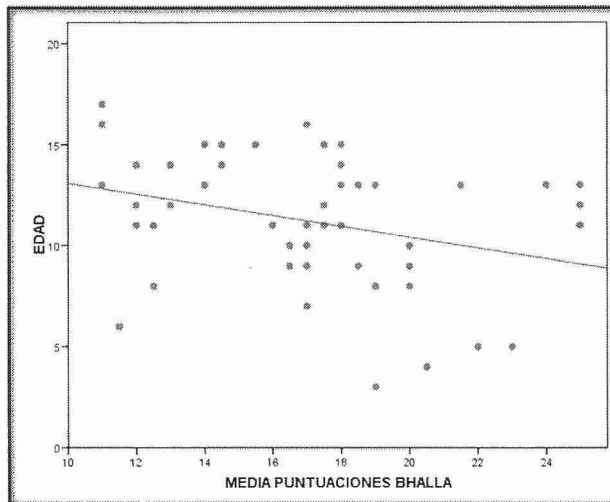


Figura 38: Gráfico de la relación de la escala de Bhalla con la edad

IV.4.2.2. Variables cualitativas

Se ha empleado el test de la t de Student para comparar las medias de las puntuaciones de los sistemas de puntuación de Brasfield y de Bhalla en función de las variables cualitativas, que las hemos agrupado en los epígrafes que se detallan a continuación.

El intervalo de confianza con una seguridad del 95% para la diferencia de las medias expresa un rango de valores entre los que se puede encontrar el valor real de la diferencia entre las medias de ambos grupos: varón y mujer en el caso del sexo, y sí o no en el caso del resto de variables.

El hecho de que el valor cero pertenezca al intervalo indica que no se dispone de evidencia para concluir que la media sea distinta en ambos grupos.

Sexo, ingreso y tratamiento antibiótico oral

En la **TABLA 17** se exponen los resultados obtenidos en dicho test para las variables: sexo, ingreso hospitalario en el año anterior al estudio y tratamiento antibiótico oral al menos una vez en el año previo.

Apreciándose que los varones presentaron mejores puntuaciones que las mujeres en ambos sistemas de puntuación, aunque las diferencias de las medias no son estadísticamente significativas.

En cuanto al ingreso hospitalario, los pacientes que no fueron ingresados obtuvieron mejores puntuaciones que los que sí lo fueron, sin tener una significación estadística.

Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico por vía oral en el año anterior presentaron peores resultados en ambas escalas, siendo estadísticamente significativa la diferencia de las medias para el sistema de Bhalla, $p=0,03$.

Tabla 17: Asociación de los datos clínicos con los sistemas de puntuación

BRASFIELD						
DATOS CLÍNICOS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
SEXO	VARÓN	21,26	0,26	0,78	-0,6	2,16
	MUJER	20,47				
INGRESO	NO	21,17	0,07	1,74	-0,16	3,64
	SI	19,43				
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	NO	21,5	0,07	1,24	-0,13	2,6
	SI	20,26				
BHALLA						
DATOS CLÍNICOS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
SEXO	VARÓN	17,51	0,42	0,92	-1,35	3,20
	MUJER	16,59				
INGRESO	NO	17,49	0,11	2,56	-0,57	5,69
	SI	14,93				
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	NO	18,33	0,03	2,48	0,28	4,69
	SI	15,85				

Cultivo

La comparación de las puntuaciones en función del cultivo de esputo se refleja en la **TABLA 18**, analizándose únicamente los patógenos más frecuentes en nuestra muestra, que fueron: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas s aeruginosa* y *Haemophylus influenzae*.

Se demuestra que los pacientes colonizados por *Pseudomonas s aeruginosa* presentaron peores puntuaciones en ambas escalas, de manera que tuvieron peor situación radiológica, de forma estadísticamente significativa, con una $p=0,03$ en caso del Brasfield y de $0,003$ para las puntuaciones del Bhalla.

Un dato curioso es que los niños en los que se aisló el *Haemophylus influenzae* obtuvieron mejores resultados en ambos sistemas, aunque sin significación estadística.

Tabla 18: Asociación del cultivo con las escalas de puntuación

BRASFIELD						
PRINCIPALES PATÓGENOS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
S. AUREUS	NO	20,83	0,91	-0,1	-1,88	1,68
	SI	20,93				
Ps AERUGINOSA	NO	21,44	0,003	2,31	0,80	3,81
	SI	19,14				
HAEMOPHILUS INFLUENZA	NO	20,84	0,34	-1,65	-5,09	1,79
	SI	22,50				
BHALLA						
PRINCIPALES PATÓGENOS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
S. AUREUS	NO	17,11	0,99	-0,00	-2,92	2,91
	SI	17,11				
Ps AERUGINOSA	NO	17,93	0,006	3,56	1,08	6,06
	SI	14,36				
HAEMOPHILUS INFLUENZA	NO	17,04	0,54	-1,71	-7,38	3,97
	SI	18,75				

Afectación extrapulmonar

En general, los pacientes que presentaban alguna de las manifestaciones extrapulmonares estudiadas obtuvieron puntuaciones peores en ambos sistemas, excepto los casos con diabetes mellitus. Los niños con afectación pancreática tenían peores resultados estadísticamente significativos, con $p=0,01$ en la de Brasfield y $p=0,0003$ en la de Bhalla. Cuando existe afectación hepática se objetivan peores resultados con el sistema de Bhalla, $p=0,01$. **TA-BLA 19.**

Tabla 19: Asociación de la afectación extrapulmonar con los sistemas de puntuación

BRASFIELD						
AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
PÁNCREAS	NO	22,72	0,01	2,22	0,56	3,87
	SI	20,50				
HÍGADO	NO	21,36	0,10	1,12	-0,26	2,50
	SI	20,23				
DIABETES	NO	20,84	0,34	-1,65	-5,1	1,79
	SI	22,50				
OSTEOPOROSIS	NO	20,97	0,68	0,40	-1,56	2,37
	SI	20,57				
BHALLA						
AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
PÁNCREAS	NO	21,05	0,0003	4,85	2,31	7,39
	SI	16,20				
HÍGADO	NO	18,19	0,01	2,71	0,53	4,90
	SI	15,47				
DIABETES	NO	17,08	0,81	-0,66	-6,36	5,03
	SI	17,75				
OSTEOPOROSIS	NO	17,45	0,15	2,30	-0,84	5,46
	SI	15,14				

Porcentaje del FEV₁ mayor o igual al 80%

Los niños que en la espirometría, concretamente en el FEV₁, consiguieron unos valores menores al 80% del teórico para su edad, sexo, talla y peso, obtuvieron a su vez peores puntuaciones en ambos sistemas de puntuación, de forma estadísticamente significativa, **TABLA 20**. De modo que aquellos pacientes con el %FEV₁ normal tuvieron mejor situación radiológica.

Tabla 20: Asociación del porcentaje del FEV1 con las escalas de puntuación

BRASFIELD						
ESPIROMETRIA		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
%FEV1	<80	19,50	0,001	-2,19	-3,49	-0,89
	≥80	21,69				
BHALLA						
ESPIROMETRÍA		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
%FEV1	<80	15,26	0,01	-2,86	-5,09	-0,64
	≥80	18,12				

Genética

En cuanto a la genética, sólo los pacientes con una mutación que no implique una $\Delta F508$, esto es cualquier otra diferente a $\Delta F508_ \Delta F508$ o $\Delta F508_OTRA$, presentaron mejores puntuaciones en el sistema de Bhalla de forma estadísticamente significativa. **TABLA 21.**

Tabla 21: Asociación de la genética con los sistemas de puntuación

BRASFIELD						
MUTACIONES GENÉTICAS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
$\Delta F508_ \Delta F508$	NO	21,24	0,12	1,20	-0,32	2,73
	SI	20,03				
$\Delta F508_ OTRA$	NO	20,91	0,98	-0,01	-1,42	1,39
	SI	20,92				
OTRA_OTRA	NO	20,57	0,14	-1,09	-2,56	0,37
	SI	21,66				
BHALLA						
MUTACIONES GENÉTICAS		MEDIA de las PUNTUACIONES	p	DIFERENCIA de MEDIAS	95% Intervalo de Confianza para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
$\Delta F508_ \Delta F508$	NO	17,64	0,12	1,95	-0,54	4,44
	SI	15,69				
$\Delta F508_ OTRA$	NO	17,35	0,61	0,58	-1,72	2,88
	SI	16,77				
OTRA_OTRA	NO	16,34	0,04	-2,45	-4,79	-0,10
	SI	18,80				

IV.5. Estudio dosimétrico

Los valores del índice de dosis en tomografía computarizada ponderado normalizado ($CTDI_{wn}$) que se han obtenido son: de 13,2 mGy/100 mAs, con el maniquí de cabeza de 16 cm de diámetro, para simular al paciente menor de 14 años; y de 6,4 mGy/100 mAs, para los mayores de 14 años, considerados como adultos.

Según estos datos, y para el equipo y la técnica utilizados, la dosis efectiva es de $0,09 \pm 0,02$ mSv.

En la **figura 39** se expone la dosis efectiva según rangos de edad, siendo en el caso de los pacientes considerados como adultos, entre 14 y 17 años, un 30% menor que a otras edades.

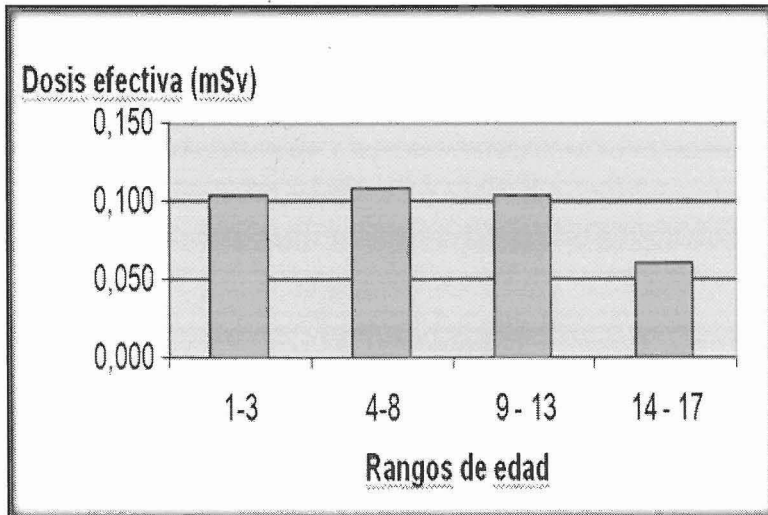


Figura 39: Dosis efectiva por rangos de edad

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

La afectación pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con fibrosis quística (FQ). La obstrucción por las secreciones espesas con las subsiguientes infecciones de repetición conlleva a un daño del parénquima pulmonar, que con el tiempo es irreversible. De modo que se hace imprescindible un diagnóstico precoz de estas alteraciones pulmonares para instaurar un tratamiento adecuado que evite la progresión de la enfermedad. Gracias a los avances en el manejo de esta enfermedad en las últimas décadas, se ha logrado el aumento de la supervivencia de estos pacientes, de modo que el 40% de ellos superan hoy día los dieciséis años. Un pilar fundamental en la evaluación y seguimiento de estos enfermos son los estudios de imagen, de manera que en los controles anuales se recomienda realizar una radiografía de tórax para determinar el estado anatómico del parénquima pulmonar, como complemento a las pruebas funcionales o espirométricas. En los últimos años se han publicado diferentes artículos que abogan por el uso de la tomografía computarizada en la evaluación de la FQ.

Estos estudios sugieren que la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es más sensible que la radiografía de tórax, ya que al ser una técnica con mayor resolución espacial puede detectar alteraciones menores y, por tanto, de forma más precoz (112). Demirkazik et al. (64) encontraron una buena correlación de la escala de puntuación de Bhalla para la TCAR con las pruebas de función pulmonar y con la escala de Schwachmann-Kulczycki. De Jong et al. (67,69) afirman que la tomografía computarizada (TC) es incluso más sensible que las pruebas de función respiratoria en la detección de alteraciones pulmonares incipientes, esto es, en la edad pediátrica; y también en las que se producen con la progresión de la enfermedad. El hallazgo más interesante de este estudio es que a pesar de la progresión de las alteraciones pulmonares en la TC, las pruebas de función pulmonar permanecieron estables e incluso mejoraron. Además pueden existir alteraciones en la TCAR con pruebas funcionales normales. Una razón para ello es que las pruebas espirométri-

cas valoran la función respiratoria de forma global, pero la fibrosis quística afecta al pulmón de forma parcheada, sobretodo en el inicio de la enfermedad, y por tanto es mejor evaluada mediante la TC. A esto hay que sumar que los pacientes son tratados más agresivamente desde etapas iniciales de la enfermedad, y si además están incluidos en Unidades de Fibrosis Quística presentan un mejor seguimiento y control, con pruebas funcionales normales y pueden presentar estudios de TC patológicos. Algunos autores proponen que la TC sea utilizada de forma rutinaria en el seguimiento de estos pacientes, lo que permitiría tratar de forma agresiva y precoz los cambios que se produzcan, mejorando así el pronóstico y la supervivencia (67,69).

La TC tiene algunas desventajas con respecto a la radiografía de tórax, es un procedimiento de coste más alto, y que produce mayor radiación. La probabilidad de cáncer inducido por la radiación es mayor en niños que en adultos y aumenta con el número de exploraciones. Tampoco está claro si la detección de cambios estructurales que no queden reflejados en las pruebas funcionales y no hayan producido un empeoramiento clínico deban ser tratados. Algunos autores afirman que de todas las alteraciones que la TC detecta, solo las bronquiectasias son irreversibles y están relacionadas con un empeoramiento clínico, no así la afectación de la pequeña vía aérea, cuyos cambios no se relacionan con la clínica (71). Por esto es importante hacer un balance del riesgo-beneficio que supone la utilización de la TC de forma rutinaria en el seguimiento de estos enfermos dado que es una población cada vez más longeva. Otro inconveniente es que en algunos casos precisaría la sedación de los pacientes no colaboradores, en nuestro trabajo un requisito de inclusión fue la no necesidad de sedación, aunque es de destacar que el paciente de menor edad que hemos estudiado tenía tres años.

En la práctica clínica, para establecer comparaciones o realizar estudios de las distintas condiciones o estados de salud, se hace imprescindible realizar mediciones de variables que evalúen esas condiciones. Por tanto, es fundamental determinar como de "fiel" es un determinado instrumento de medida,

esto es, si da el mismo resultado cuando uno hace uso de él para medir el mismo objeto en diferentes momentos, o si el resultado es igual cuando lo utilizan dos observadores diferentes. Mientras que algunas variables son relativamente sencillas de medir otras comportan cierto grado de subjetividad que hace especialmente difícil su medición. En cualquier caso, el proceso de medición conlleva siempre algún grado de error. Existen factores asociados a los individuos, al observador o al instrumento de medida que pueden influir en la variación de las mediciones. La calidad de una medida depende tanto de su validez como de su fiabilidad. La validez expresa el grado en el que realmente se mide el fenómeno de interés, y la fiabilidad indica hasta qué punto se obtienen los mismos valores al efectuar la medición en más de una ocasión, bajo condiciones similares. El que una medida sea muy precisa no implica, sin embargo, que sea necesariamente válida.

En los estudios que tratan de evaluar la validez de una medida se comparan sus resultados con los obtenidos mediante una prueba de referencia que se sabe válida y fiable para la medición del fenómeno de interés. Cuando el objetivo se centra en la fiabilidad de una medición, se repite el proceso de medida para evaluar la concordancia entre las distintas mediciones.

En el estudio de la fiabilidad pueden valorarse los siguientes aspectos:

- Repetitividad: indica hasta qué punto un instrumento proporciona resultados similares cuando se aplica a una misma persona en más de una ocasión, pero en idénticas condiciones.
- Concordancia intraobservador: tiene por objetivo evaluar el grado de consistencia al efectuar la medición de un observador consigo mismo.
- Concordancia interobservador: se refiere a la consistencia entre dos observadores distintos cuando evalúan una misma medida en un mismo individuo.
- Concordancia entre métodos de medición: cuando existen diferentes métodos de medida para un mismo fenómeno, es interesante estu-

diar hasta qué punto los resultados obtenidos con ambos instrumentos son equivalentes.

La concordancia entre variables es muy importante en la práctica clínica habitual. La concordancia entre mediciones puede alterarse no sólo por la variabilidad de los observadores, sino por la variabilidad del instrumento de medida o por el propio proceso a medir si se realiza en momentos diferentes. Las técnicas de análisis de la concordancia dependen del tipo de variable a estudiar.

La reproducibilidad del instrumento de medida es un prerrequisito de su validez. Si los sistemas de puntuación no ofrecieran resultados reproducibles, entonces no serían fiables y no deberíamos plantearnos si son válidos o no.

Cuando el instrumento de medida está pensado para que los datos sean recogidos por varios observadores (no necesariamente los mismos) es esencial cuantificar la variabilidad entre los distintos observadores. Para ello hemos pedido a dos observadores que examinen y puntúen con cada uno de los sistemas propuestos las radiografías y las tomografías computarizadas de tórax, analizando la concordancia interobservador.

Si el instrumento de medida va a ser utilizado por un mismo observador en varios puntos del tiempo, interesa cuantificar la concordancia intraobservador, que nos ofrece una idea de la repetitividad de los resultados.

Hemos obtenido unos grados de concordancia inter- e intraobservador buenos, tanto para el sistema de puntuación de la TC como para el de la radiografía simple en pacientes pediátricos con FQ. Siendo similar el grado de acuerdo interobservador para ambos sistemas, mientras que se han obtenido mejores resultados en la concordancia intraobservador con el sistema de Bha-lla para la TCAR.

Estudios anteriores (64,82) han demostrado también una baja variabilidad interobservador del sistema de puntuación de Bhalla, con resultados similares a los nuestros. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos podemos afirmar que la discrepancia en las puntuaciones de los dos observadores podría ser atribuida al azar del muestreo, ya que las diferencias entre los observadores han sido muy bajas, menores del 0.2. En ambas escalas de puntuación, para la radiografía de tórax y para la TC, los límites de acuerdo incluyeron el valor cero, lo cual significa que podría no haber diferencias entre los dos observadores. Aún así, los límites de acuerdo han sido mejores para el sistema de puntuación de Bhalla. Por tanto, existe un buen acuerdo en las dos escalas, lo que significa que las puntuaciones dadas por los dos observadores son comparables.

En cuanto a la concordancia intraobservador, nuestros resultados demuestran que ambos sistemas presentan una buena reproducibilidad a lo largo del tiempo, presentando el sistema de Bhalla menos discrepancias, con una diferencia entre las observaciones menor que en el caso de la escala de Brasfield, aunque los resultados con ambos sistemas son similares. Resultados similares a los publicados por otros autores con muestras exclusivamente pediátricas (64,67).

Ello indica que los sistemas de puntuación estudiados son precisos y fiables, y que parecen tratarse de escalas estables a lo largo del tiempo independientemente del observador, si bien la escala de Bhalla es ligeramente más reproducible con el tiempo. Por tanto el grado de reproducibilidad de nuestro trabajo es alto, y que en caso de repetir el estudio en análogas condiciones, los resultados serían muy similares.

Entre ambos sistemas existe una buena concordancia, si bien con la TCAR se obtienen puntuaciones más bajas, es decir, una peor situación radiológica; y debido a que éste presenta mayor sensibilidad para detectar lesiones pulmonares que la radiografía de tórax al tener mejor resolución espacial, posiblemente el sistema de Bhalla refleje mejor el estado anatómico del parén-

quima pulmonar en pacientes pediátricos con FQ que el sistema de Brasfield. En nuestro trabajo sólo un paciente presentaba una radiografía normal, con una TCAR patológica, puntuación de 24 en la escala de Bhalla. Esta puntuación peor para el sistema de Bhalla, ha sido descrito por otros autores (60,61), aunque sin significación estadística en nuestro estudio.

Al estudiar las diferentes categorías que se evalúan en el sistema de Bhalla, nos hemos encontrado que la mayor concordancia entre los observadores fue en "la extensión y severidad de las bronquiectasias", y en "la severidad de los engrosamientos de las paredes bronquiales". Siendo estos hallazgos los más relevantes, y como se ha mencionado anteriormente, los que estarían relacionados con la situación clínica y la progresión de la enfermedad. En cuanto a la extensión de las bullas y las atelectasias los datos no son concluyentes debido al escaso número de pacientes con estos hallazgos, lógico en nuestra muestra formada por pacientes pediátricos cuya situación clínica es buena y los tiempos de evolución son cortos. Mientras que las categorías con menor grado de concordancia fueron la extensión del atrapamiento aéreo y las generaciones bronquiales implicadas, alteraciones que creemos son más subjetivas de evaluar, de hecho, la mera presencia de atrapamiento aéreo (no la extensión o gravedad) oscila entre el 67 y el 85%, dependiendo del lector. La detección y evaluación del atrapamiento aéreo puede llegar a ser fundamental, ya que hay autores que incluso han correlacionado el uso de la desoxirribonucleasa humana recombinante, o dornasa (Pulmozime®), con la disminución del atrapamiento aéreo. Varios autores incluyen en sus protocolos la evaluación del atrapamiento aéreo (58,64,105,113).

En nuestra opinión, creemos que el sistema de puntuación de la TCAR que hemos empleado, con la modificación de la valoración del atrapamiento aéreo en lugar del enfisema, es una escala válida para estimar la situación radiológica de los pacientes pediátricos con FQ, aunque hemos encontrado cierta dificultad en la determinación de algunas de las categorías que forman dicho sistema, como son la extensión de las generaciones bronquiales o la de los

taponos de moco o la de las bronquiectasias, de modo que podría ser útil realizar nuevos estudios para intentar simplificar dicha escala y evitar las categorías que creemos que pueden ser más subjetivas, y tal vez así aumentar el grado de acuerdo inter- e intraobservador, ya de por sí buenos.

Cuando se analiza la asociación del sistema de Bhalla con las pruebas funcionales (el % del FEV₁ y el % de la FVC) se demuestra en nuestra serie una moderada correlación con el % FEV₁, lo cual contrasta en general con la publicado anteriormente (59,63-65), que demostraban una asociación mayor. Nuestros resultados corroboran la opinión de Robinson et al. (105), que afirman que la TCAR puede detectar lesiones pulmonares regionales antes de que tengan una repercusión en la función pulmonar global medida mediante la espirometría, de manera que la TCAR es capaz de detectar afectación localizada o lesiones más precozmente que los estudios de función pulmonar. Otros autores (67) incluso han afirmado que la TCAR podría llegar a ser la prueba de referencia para evaluar el daño pulmonar en la FQ.

Aún así, hemos encontrado una asociación con las pruebas funciones cuando se divide la muestra en dos grupos, uno con % FEV₁ mayor del 80% y otro menor del 80%, de modo que los niños con la espirometría anormal tenían peor puntuación con el sistema de Bhalla. Estos resultados se pueden deber a que nuestra muestra está formada exclusivamente por niños, con buena situación clínica y escasa progresión de la enfermedad. Por lo tanto, de este resultado se confirma que los tratamientos deben de ir encaminados a mantener la función pulmonar por encima de los valores normales, que es uno de los objetivos de las unidades de FQ.

En cuanto a la asociación con la edad, hemos hallado una relación débil con la escala de puntuación de la TCAR, de manera que a mayor edad peor situación radiológica, hallazgo esperable debido a la progresión de la enfermedad, aunque de forma poco significativa por las características de la muestra. Sin embargo nuestra muestra era muy homogénea y no formaba parte de

nuestros objetivos demostrar diferencias con la edad, son quizás éstas las causas de que no las hayamos encontrado. Se trata de un estudio transversal, que no siguió a los pacientes durante unos años para comprobar cómo progresaba el daño pulmonar, sino que valoraba la situación de los pacientes en un momento concreto. La FQ evoluciona con la edad y los pacientes obtienen peores puntuaciones y pruebas funcionales más bajas a medida que pasan los años, por ello sería muy interesante realizar un estudio longitudinal para corroborar los hallazgos de otros autores (20); y evaluar la idoneidad de realizar estudios seriados como propugnan o realizan algunos autores (70,114).

Respecto al resto de las asociaciones, queremos destacar que los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico por vía oral, los que presentaron el cultivo de esputo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* o los que tenían afectación pancreática o hepática concomitante, presentaban peores puntuaciones en la escala de Bhalla, de forma estadísticamente significativa.

Hay que destacar que en nuestro estudio el presentar un esputo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* implica una peor puntuación en la TCAR, otros autores (70) no han encontrado una asociación entre ésta y los marcadores de inflamación en el esputo. Es razonable pensar, con nuestros datos, que el detectar alteraciones estructurales en la TCAR en pacientes con cultivos negativos del esputo obligue a realizar un tratamiento más agresivo, para así evitar la colonización por *Pseudomonas*, aunque para ello sean necesarios más estudios incluyendo un número mayor de pacientes.

Cuando se estudia la relación de la TCAR con las mutaciones genéticas de los pacientes de nuestra muestra, hemos encontrado que los portadores de la mutación $\Delta F508$, tanto de forma homocigota como heterocigota, los más frecuentes en nuestro estudio, presentaron peores puntuaciones. Hay que destacar que en nuestra muestra el 68% de los paciente son portadores de dicha mutación, lo que contrasta con la prevalencia en la población española que es del 53% (16). También es significativo que exista peor situación radiológica en

estos pacientes, ya que varios autores no han encontrado relación entre el genotipo y la repercusión pulmonar (17-20); aunque es probable que se requieran estudios más exhaustivos a este respecto.

En cuanto a la situación radiológica de nuestros enfermos, recordar que presentan una puntuación media de 20,92 en la puntuación de Brasfield para la radiografía de tórax y de 17,11 en la escala de valoración de la TCAR, por lo que en nuestros niños tienen una moderada afectación en la radiografía simple y más severa en la TC. Esto indica que con la radiografía de tórax estamos infravalorando la situación radiológica de nuestros pacientes en al menos 3,5 puntos de media. Como hemos comentado anteriormente, esta situación empeora según aumenta la edad, y por tanto según progresa la enfermedad.

La utilización de técnicas de imagen que empleen radiaciones ionizantes debe estar justificada en relación a un riesgo - beneficio. Por tanto es necesario realizar el estudio dosimétrico que facilite al médico prescriptor el proceso de justificación. El mayor riesgo asociado con bajas dosis de radiación en una TC de tórax es el daño cromosómico, que puede causar cánceres hematológicos con un periodo de latencia de cinco años, y tumores sólidos con un periodo de latencia de 30 años después de la exposición. En el caso de la TCAR los órganos críticos son: las mamas, los pulmones, la médula ósea y el tiroides (72,73). Este riesgo ha de considerarse con especial atención en el paciente pediátrico, dada su mayor radiosensibilidad frente al adulto, y más en el caso de que la exposición haya de repetirse, de forma periódica, para evaluar la progresión de una determinada enfermedad, como en el caso de la FQ. Por tanto, se deben extremar las medidas de optimización de dosis de forma que la imagen sea diagnóstica con la mínima radiación posible. Para conseguir esto se siguen dos estrategias diferentes: se modifican los parámetros técnicos, siempre que se mantenga un nivel de ruido aceptable; o se disminuye el número de imágenes, sin disminuir la sensibilidad de la exploración. En este trabajo se ha optado por la primera, ya que la reducción en el número de imágenes, aumentando el intervalo de los cortes más de 10 mm, puede no ser una opción válida para redu-

cir la dosis en pacientes con FQ (115). Nosotros hemos empleado una técnica secuencial con cortes axiales de 1 mm de espesor a intervalos de 10 mm, con 120 kVp y 28 mAs, miliamperaje inferior al utilizado por Lucaya et al. (75).

Pensamos que puede estar indicada la realización de una TCAR de forma rutinaria en los pacientes pediátricos con FQ, aunque no coincidimos con otros autores (70,114) en cuanto al momento y la periodicidad de su realización, ya que al ser una técnica que emplea radiaciones ionizantes debemos evitar sus efectos en una población que con los avances en los tratamientos presentan una mayor supervivencia. Pero, por otro lado, detecta más alteraciones estructurales que la radiografía simple de tórax, de manera que determina más fiablemente la repercusión de la FQ en el parénquima pulmonar. Así, según nuestros datos, una posible recomendación podría ser la realización de una TCAR en el momento del diagnóstico, para determinar la situación anatómica basal del parénquima pulmonar y las posibles consecuencias de infecciones previas. Y en el caso de plantearse la realización de estudios de rutina, deberían hacerse en los pacientes que no se encuentren colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, para así instaurar un tratamiento más agresivo en caso de demostrar alguna alteración estructural irreversible. Para determinar con que periodicidad se deben realizar estas exploraciones, se requieren estudios longitudinales que demuestren los cambios pulmonares acaecidos con el transcurso del tiempo en una misma muestra. Y en el caso de repetirlos a lo largo del tiempo, sería fundamental diseñar los protocolos técnicos para realizar las TCAR de forma individualizada dependiendo de la afectación detectada en el estudio previo; o bien, realizar un estudio de rutina en el momento del diagnóstico y exploraciones con menos cortes, por tanto con menos dosis, en los estudios de seguimiento; para minimizar los efectos de las radiaciones ionizantes.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Hemos encontrado en los pacientes pediátricos con fibrosis quística que el sistema de puntuación de la tomografía computarizada de alta resolución, modificado del propuesto por Bhalla, tiene una buena fiabilidad y reproducibilidad.

2. Demostramos una buena correlación entre el sistema de puntuación de Brasfield para la radiografía de tórax y el sistema de Bhalla modificado para la tomografía computarizada de alta resolución, presentando este último peores puntuaciones. De modo que la tomografía computarizada de alta resolución detecta más alteraciones anatómicas pulmonares.

3. Ambos sistemas, el de Brasfield y el de Bhalla, tienen una débil asociación con las pruebas funcionales respiratorias.

El sistema de puntuación para la tomografía computarizada de alta resolución sí ha demostrado asociación con la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, con la afectación pancreática y hepática, y con la existencia de, al menos, un alelo con la mutación $\Delta F508$.

No hemos observado relación significativa con las variables antropométricas, con el resto de patógenos aislados en el cultivo, o las otras manifestaciones extrapulmonares.

4. Los pacientes de nuestra unidad de fibrosis quística tienen peor situación radiológica, según los sistemas de Brasfield y de Bhalla, conforme aumentan sus edades, en especial cuando se valora con la tomografía computarizada. Siendo su afectación pulmonar radiológicamente moderada.

5. La dosis efectiva obtenida para la realización de las tomografías computarizadas en la fase inspiratoria, según los parámetros técnicos empleados, es relativamente baja, y por tanto, el riesgo de efectos radioinducidos también lo es.

Consideramos, sopesando el riesgo-beneficio, que la tomografía computarizada de alta resolución podría aportar información relevante si se lleva a cabo en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad. Además podría ser especialmente útil para seleccionar aquellos pacientes que requirieran un tratamiento más agresivo.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Gimenez J, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. *Nat Genet* 1994;7:169-75.
2. Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol* 1990;36:13-5.
3. Alonso y De los Ruyzes de Fonteca J. Diez privilegios para mugeres preñadas. 1606. Alcalá de Henares.
4. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei Angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wien Med Wschr* 1936;86:1753-6.
5. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938;156:344-99.
6. Andersen DH, Hodges RC. Celiac syndrome. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946;72:62-80.
7. Bodian ML. *Fibrocystic Disease of the Pancreas. A Congenital Disorder of Mucus Production (Mucosis)*. London, W Heinemann. 1952
8. di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953;12:549-63.
9. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;3:421-2.
10. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983;9:1067-70.
11. Buchwald M, Tsui LC, Riordan JR. The search for the cystic fibrosis gene. *Am J Physiol* 1989;257:L47-L52.
12. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;8:1066-73.
13. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. *Cystic fibrosis*. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York, McGraw-Hill. 2001:5121-87.

14. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857-64.
15. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;17:1671-6.
16. Garcia HG, Antelo C, Maiz L, Giron RM, Salcedo A, Martinez GA, et al. Patients with cystic fibrosis managed at the cystic fibrosis units of Madrid: cross-sectional study of 387 subjects. *Med Clin* 2004;15:698-700.
17. Badet F, Bellis G, De Braekeleer M, Nove JR, Vital DD, Durieu I. Phenotype and genotype of French cystic fibrosis patients with long survival and follow-up. *Eur J Intern Med* 2004;15:238-41.
18. al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, Cheadle JP, Maguire S, Owen G, et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *J Med Genet* 1992;29:883-7.
19. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993;329:1308-13.
20. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Gotz M, Wojnarowski C, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999;213:537-44.
21. Sawyer SM, Glazner JA. What follows newborn screening? An evaluation of a residential education program for parents of infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004;114:411-6.
22. Schiøtz PO. Systemic and mucosal immunity and non-specific mechanisms in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1982;301:55-60.
23. de Gracia J, Alvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin* 2002;119:605-9.
24. Holmes RL, Fadden CT. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician* 2004;69:2159-66.
25. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:204-9.

26. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:690-703.
27. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Barneier H, et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:41-8.
28. Marchac V, Equi A, Bihan-Benjamin C, Hodson M, Bush A. Case-control study of *Stenotrophomonas maltophilia* acquisition in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:98-102.
29. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:331-7.
30. Salcedo A. Unidades de fibrosis quística. Organización y funcionamiento. *An Esp Pediatr* 1994;41:222-30.
31. Salcedo Posadas A, García Novo MD. Fibrosis quística. Villa Asensi JR, editor. *Patología respiratoria: clínica y seguimiento*. Madrid, Diaz de Santos. 1998:89-90
32. Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:15-8.
33. Kraemer R, Aebi C, Casaulta AC, Gallati S. Early detection of lung disease and its association with the nutritional status, genetic background and life events in patients with cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67:477-90.
34. Webb AK. Problems of the young adult with cystic fibrosis. Current approaches to cystic fibrosis. *Duphar Medical Relations* 1991:49-54.
35. Vonberg R, Heilmann M, Ballmann M, Gastmeier P. Isolation measurements for cystic fibrosis patients. *Pneumologie* 2004;58:309-15.
36. Salcedo PA, Giron MR, Beltran BB. Complementary therapies in cystic fibrosis: evidence of therapeutic benefits and treatment recommendations. *An Pediatr* 2003 Jan;58(1):39-44.
37. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004;126:405-11.

38. Turchetta A, Salerno T, Lucidi V, Libera F, Cutrera R, Bush A. Usefulness of a program of hospital-supervised physical training in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:115-8.
39. Bonnette P. Lung transplantation. *Rev Pneumol Clin* 2004;60:79-88.
40. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126:412-9.
41. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:249-54.
42. Ferrer GP, Pereda PA, Pastor GJ, Ferrer CJ. Pneumonectomy in cystic fibrosis. *An Pediatr* 2003;58:55-8.
43. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113:1549-58.
44. Barclay A, Allen JR, Blyler E, Yap J, Gruca MA, Asperen PV, et al. Resting energy expenditure in females with cystic fibrosis: is it affected by puberty? *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1207-12.
45. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, Littlewood JM. Clinical monitoring of steatorrhoea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:99-102.
46. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006;131:1030-9.
47. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:498-503.
48. Atlas AB, Orenstein SR, Orenstein DM. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992;120:756-9.
49. Maisonneuve P, Campbell P, III, Durie P, Lowenfels AB. Pancreatitis in hispanic patients with cystic fibrosis carrying the R334W mutation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:504-9.
50. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology* 2004;232:187-9.
51. Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995;311:655-9.

52. Giron RM, Sanchez MP, Almonacid C, Jimenez I, Rodriguez SF, Garcia VA, et al. A study of bone mineral density in adult patients with cystic fibrosis. *Med Clin* 2004;123:81-4.
53. Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004;114:435-42.
54. Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med* 1994;88:567-70.
55. Jarzabek K, Zbucka M, Pepinski W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol* 2004;4:119-29.
56. Arrigo T, De LF, Lucanto C, Lombardo M, Rulli I, Salzano G, et al. Nutritional, glycometabolic and genetic factors affecting menarcheal age in cystic fibrosis. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:114-9.
57. Umetsu DT, Moss RB, King VV, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet* 1990;335:1077-8.
58. Robinson TE. Computed tomography scanning techniques for the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:310-5.
59. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;145:32-8.
60. Jacobsen LE, Houston CS, Habbick BF, Genereux GP, Howie JL. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *Can Assoc Radiol J* 1986;37:17-21.
61. Grum CM, Lynch JP, III. Chest radiographic findings in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1992;7:193-209.
62. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:228-31.
63. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:81-8.
64. Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, Gocmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol* 2001;37:54-9.

65. Oikonomou A, Manavis J, Karagianni P, Tsanakas J, Wells AU, Hansell DM, et al. Loss of FEV1 in cystic fibrosis: correlation with HRCT features. *Eur Radiol* 2002;12:2229-35.
66. Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:343-6.
67. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 2004;231:434-9.
68. Brody AS. Scoring systems for CT in cystic fibrosis: who cares? *Radiology* 2004;231:296-8.
69. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93-7.
70. Dakin CJ, Pereira JK, Henry RL, Wang H, Morton JR. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:475-82.
71. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de RG, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest Be obtained? *Pediatrics* 1998;101:908-13.
- (72) Berrington de GA, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-51.
73. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003;112:951-7.
74. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology. 2001.
75. Lucaya J, Piqueras J, Garcia-Pena P, Enriquez G, Garcia-Macias M, Sotil J. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artifact incidence, and image quality. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:985-92.
76. Fricke BL, Donnelly LF, Frush DP, Yoshizumi T, Varchena V, Poe SA, et al. In-plane bismuth breast shields for pediatric CT: effects on radiation dose and image quality using experimental and clinical data. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:407-11.

77. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974;2:101-5.
78. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979;63:24-9.
79. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:1195-8.
80. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, et al. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 1993;91:488-95.
81. Shale DJ. Chest radiology in cystic fibrosis: is scoring useful? *Thorax* 1994;49:847.
82. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:783-8.
83. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:81-6.
84. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:375-80.
85. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol* 1999;29:731-5.
86. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:553-9.
87. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Gotz M. High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiol* 1992;33:548-53.
88. Taccone A, Romano L, Marzoli A, Giosi D, Dell'Acqua A, Romano C. High-resolution computed tomography in cystic fibrosis. *Eur J Radiol* 1992;15:125-9.
89. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958;96:6-15.

90. Sockrider MM, Swank PR, Seilheimer DK, Schidlow DV. Measuring clinical status in cystic fibrosis: internal validity and reliability of a modified NIH score. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:86-96.
91. Smith AL, Redding G, Doershuk C, Goldmann D, Gore E, Hilman B, et al. Sputum changes associated with therapy for endobronchial exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112:547-54.
92. Wong EB, Regnis J, Shnier RC, Bye PT, Stewart ME. The relationship between tests of lung function and three chest radiological scoring systems in patients with cystic fibrosis. *Australas Radiol* 1993;37:265-9.
93. Regelman WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:914-21.
94. Chinet T, Blouquit S. Genetics and cellular biology of cystic fibrosis. *Rev Prat* 2003;53:130-4.
95. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
96. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:115-9.
97. Massie J, Gaskin K, van Asperen P, Wilcken B. Sweat testing following newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:452-6.
98. Maiz 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;37:316-24.
99. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
100. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2001 Annual Report. 2002. Bethesda: Maryland.
101. Amorosa JK, Laraya-Cuasay LR, Sohn L, Loeb DM, Geller NL, Stylianou M, et al. Radiologic diagnosis of cystic fibrosis in adults and children. *Acad Radiol* 1995;2:222-5.
102. Sly PD, Brennan S. Detecting early lung disease in cystic fibrosis: are current techniques sufficient? *Thorax* 2004;59:1008-10.

103. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:249-56.
104. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van PN, Gulmans V, van der LJ, van der EC. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:441-5.
105. Robinson TE. High-resolution CT scanning: potential outcome measure. *Curr Opin Pulm Med* 2004 Nov;10(6):537-41.
106. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:202-8.
107. Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:197-201.
108. Latour J, Abaira V, Cabello JB, Lopez SJ. Investigation methods in clinical cardiology. IV. Clinical measurements in cardiology: validity and errors of measurements. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:117-28.
109. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. Fleiss JL, editor. *Statistical methods for rates and proportions*. Toronto, Willey press. 1981:212-236
110. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996;313:41-2.
111. Shrimpton PC, Jones DG, Hiller MC, Wall BF, Le Heron JC, Faulkner K. Survey of CT practice in the UK. Part 2: Dosimetric aspects. Document NRPB-R249. National Radiological Protection Board. London. 1991.
112. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:80-5.
113. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005;128:2327-35.
114. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:202-8.
115. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? *Pediatr Radiol* 2006;36:50-3.

VIII. RESUMEN DE TESIS

VIII. RESUMEN DE TESIS

Objetivos:

Determinar la correlación que existe entre la tomografía computarizada de alta resolución con la radiografía de tórax y los datos clínicos y espirométricos en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Realizar un estudio dosimétrico.

Pacientes y Métodos:

Se han valorado por dos radiólogos, de forma prospectiva e independiente, las tomografías computarizadas de tórax de alta resolución, en inspiración y espiración, realizadas a 48 pacientes pediátricos con fibrosis quística. Se ha utilizado para ello un sistema de puntuación modificado del propuesto por Bhalla. Se ha determinado el acuerdo inter- e intraobservador; la correlación entre dicho sistema y el sistema propuesto por Brasfield para la valoración de la radiografía de tórax. También se ha determinado la asociación del sistema de Bhalla con los datos clínicos y espirométricos. Se ha calculado la dosis efectiva de las tomografías computarizadas de tórax de alta resolución en inspiración.

Resultados:

De los 48 pacientes el 56% fueron niños, con una media de 11.19 años (de 3 a 17 años). Existe un buen acuerdo inter- e intraobservador, con unos coeficientes de correlación intraclase del 0,87 y del 0,88, respectivamente. La fuerza de concordancia entre los sistemas de puntuación de Bhalla y de Brasfield, calculada mediante el coeficiente de correlación intraclase, fue buena, 0,80. Se encontró una correlación moderada con el porcentaje del FEV1. Los pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, con afectación pancreática o hepática, y con el $\%FEV1 \leq 80\%$, presentaron peores puntuaciones de forma estadísticamente significativas. La dosis efectiva obtenida fue de $0,09 \pm 0,02$ mSv.

Conclusiones:

El sistema de puntuación de la tomografía computarizada de alta resolución, modificado del propuesto por Bhalla, tiene una buena fiabilidad y reproducibilidad, en niños con fibrosis quística. Dicha técnica de imagen demuestra alteraciones en la mayoría de los casos estudiados, incluso con pruebas funcionales respiratorias normales. Además podría aportar información relevante si se lleva a cabo en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, y podría ser especialmente útil para seleccionar aquellos pacientes que requirieran un tratamiento más agresivo.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



Hospital Infantil
Universitario Niño

Comunidad de Madrid

HOSPITAL DEL NIÑO JESÚS
FECHA: 27/12/06
NÚMERO: 0021
S A L U D M A D R I D

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

D. Manuel Ramirez Orellana, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital "Niño Jesús" de Madrid:

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el proyecto de tesis doctoral titulado "La tomografía computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con fibrosis quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos; y estudio dosimétrico"
Código interno: R-0020/06

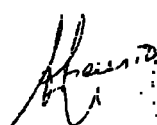
Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto de tesis en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles para llevar a cabo el proyecto de tesis, son adecuados así como el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de tesis sea realizado en el Centro: Hospital "Niño Jesús" de Madrid, por el **Dr. Gustavo Albi Rodríguez** como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a veintidós de Diciembre del año dos mil seis.

Firmado:

PC

D. Manuel Ramirez Orellana

ANEXO 2. Consentimientos informados**CONSENTIMIENTO INFORMADO**
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La Tomografía Computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos. Estudio dosimétrico.

En los últimos años ha habido un gran avance en la esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística gracias al papel fundamental que se ha otorgado a un adecuado estado nutricional de los niños, una adecuada rehabilitación respiratoria, y sobre todo debido a la introducción precoz de tratamientos antibióticos que han retrasado el deterioro pulmonar que conlleva esta enfermedad. Las técnicas de imagen (radiológicas) son indispensables en pacientes con fibrosis quística o sospecha de dicha enfermedad, ya que permite evaluar la anatomía de los pulmones de su hijo.

Nosotros queremos estudiar la radiografía de tórax que se realiza anualmente a su hijo, y compararla con los síntomas que tenga su hijo y las pruebas funcionales que habitualmente se le realizan. Además le haremos un escáner o tomografía computarizada de tórax para compararla con el resto de pruebas. Con todo ello pretendemos detectar de forma precoz cualquier anomalía anatómica en los pulmones para así intentar adelantarnos y poder frenar o retrasar el deterioro clínico que invariablemente sobreviene una vez establecido el daño pulmonar.

Las **técnicas de imagen** que se van a realizar a su hijo son una radiografía de tórax y un escáner o tomografía computarizada. La única que se realizará de forma extraordinaria y que no está incluida dentro de los controles anuales que se le practican a su hijo es el escáner. Ambas se realizarán por personal experto en radiología pediátrica, de manera que se minimizará al máximo los riesgos por exposición a las radiaciones. Se describe un aumento en las probabilidades para padecer enfermedades tumorales en personas expuestas a determinadas dosis de radiaciones, que en el caso del presente estudio es la menor dosis necesaria para dichas exploraciones, y que se encuentran dentro de los rangos permitidos en la práctica clínica diaria, nosotros realizaremos las exploraciones con las técnicas habituales que se emplean en el Servicio de Radiodiagnóstico de este hospital.

Toda la información concerniente al presente estudio se tratará acorde a lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre.

D/Dª.....

Da su autorización o deniega el permiso (marque la que proceda) para que

D/Dª.....con

quien le une la relación de

entre a formar parte del Estudio: *La Tomografía Computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos. Estudio dosimétrico.*

Asimismo, afirmo que se me ha informado acerca del procedimiento del mismo, incluyendo los riesgos que puedan derivarse de su realización.

De la misma forma declaro que he quedado satisfecho/a con la información recibida, y que se me ha explicado la posibilidad de revocar mi consentimiento.

Madrid, a.....de..... de 2007

D.
(Testigo)

D. Gustavo Albi Rodríguez
(Investigador radiólogo)

D.
(Responsable del paciente)

D/Dª.....
.....revoco la decisión anteriormente firmada.

Con fecha.....de.....de.....

D/Dª.....
(Responsable del paciente)

CONSENTIMIENTO INFORMADO
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
(mayores de 12 años)

La Tomografía Computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos. Estudio dosimétrico.

En los últimos años ha habido un gran avance en el tratamiento de tu enfermedad (fibrosis quística) gracias a una correcta alimentación, a los ejercicios respiratorios y al uso de los antibióticos que han retrasado el daño pulmonar que produce esta enfermedad. Las pruebas radiológicas son fundamentales en tu caso, ya que permite visualizar la anatomía de tus pulmones.

Nosotros queremos estudiar la radiografía de tórax que te hacemos anualmente y compararla con tus síntomas y las pruebas funcionales (espirometría) que habitualmente te realizan. Además te haremos un escáner o tomografía computarizada de tórax para compararla con el resto de pruebas. Con todo ello pretendemos detectar de forma precoz cualquier anomalía anatómica en los pulmones para así intentar adelantarnos y poder frenar o retrasar la enfermedad.

Las **técnicas de imagen** que te vamos a realizar son una radiografía de tórax y un escáner o tomografía computarizada. La única que se realizará de forma extraordinaria y que no está incluida dentro de tus controles anuales es el escáner. Ambas se realizarán por personal experto en radiología pediátrica, de manera que se minimizará al máximo los riesgos por exposición a las radiaciones. Se describe un aumento en las probabilidades para padecer enfermedades tumorales en personas expuestas a determinadas dosis de radiaciones, que en el caso del presente estudio es la menor dosis necesaria para dichas exploraciones, y que se encuentran dentro de los rangos permitidos en la práctica clínica diaria, nosotros realizaremos las exploraciones con las técnicas habituales que se emplean en el Servicio de Radiodiagnóstico de este hospital.

Toda la información concerniente al presente estudio se tratará acorde a lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre.

Yo, como mayor de 12 años

consiento o deniego el permiso (tacha la que proceda) para participar en el Estudio: *La Tomografía Computarizada de alta resolución en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística: correlación con la radiografía de tórax, la espirometría y los datos clínicos. Estudio dosimétrico.*

Asimismo, afirmo que se me ha informado acerca del procedimiento del mismo, incluyendo los riesgos que puedan derivarse de su realización.

De la misma forma declaro que he quedado satisfecho/a con la información recibida, y que se me ha explicado la posibilidad de revocar mi consentimiento.

Madrid, adede 2007

D.
(Testigo)

D. Gustavo Albi Rodríguez
(Investigador radiólogo)

.....
(El paciente)

.....
revoco la decisión anteriormente firmada.

Con fecha.....de.....de.....

.....
(El paciente)

ANEXO 3. Hoja de recogida de datos

NHC		NUM	
APELLIDO 1		SEXO	PESO
APELLIDO 2		FECH NAC	TALLA
NOMBRE		EDAD	IMC
INGRESO NO SI		St AUR SI NO	GENES DF508 / DF508 DF508 / OTRA OTRA / OTRA
TTO ORAL NO SI		Ps AUR SI NO	
		H INFL SI NO	
		OTROS SI NO	
		AF Páncreas SI/NO	
		AF Hígado SI/NO	
		Diabetes SI/NO	
		Osteoporosis SI/NO	
RX FECHA		FEV1%	
RX PROJ		FVC%	
TC FECHA		TC Kv	BRASF MEDIA BHALLA MEDIA
TC NUM		TC mAs	
		TC FOV	
TC DIAMETRO AP		TC ESPIRACIÓN	
TC DIAMETRO T		TC DECUBITO L	
TC LONGITUD		TC BISMUTO	

ANEXO 4. Sistema de puntuación de Brasfield

CUESTIONARIO BRASFIELD		RADIÓLOGO: A B		NÚM:
CATEGORÍA	PUNTOS	0 (ausente)	1-4 (según gravedad)	PUNTOS
ATRAPAMIENTO AÉREO	Valora la hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal	0 (ausente)	1-4 (según gravedad)	
MARCAS LINEALES	Valora densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial, que aparecen a veces ramificadas y otras veces como densidades circulares debidas al engrosamiento de la pared	0 (ausente)	1-4 (según gravedad)	
LESIONES NÓDULO - QUISTICAS	Valora pequeñas y múltiples lesiones redondeadas de unos 0.5 cm de diámetro o más: unas veces radiopacas y otras con un centro radiotransparente. Las lesiones nodulares confluentes no deben valorarse como lesiones mayores	0 (ausente)	1-4 (según gravedad)	
LESIONES MAYORES	Valora las condensaciones o atelectasias segmentarias y/o lobares	0 (ausente)	3 (atelectasia segmentaria o lobar)	5 (múltiples atelectasias)
GRAVEDAD GENERAL	Valora la impresión de gravedad de las alteraciones radiológicas	0 (ausente)	1-4 (según gravedad)	5 (complicaciones: cardiomegalia, neumotórax,...)
PUNTOS TOTALES:.....		PUNTUACIÓN: 25-(PTOS. TOTALES)=.....		

ANEXO 5. Sistema de puntuación de Bhalha

RADIÓLOGO: A B		CUESTIONARIO BHALLA			
		NÚM: 			
CATEGORÍA	0	1	2	3	
SEVERIDAD BRONQUIECTASIAS	AUSENTE	MEDIA (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente)	MODERADA (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	SEVERA (luz >3 que diámetro arteria)	
ENGROSAMIENTO PERIBRONQUIAL	AUSENTE	MEDIO (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	MODERADO (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	SEVERO (engrosamiento pared >2 veces al diámetro vaso)	
EXTENSIÓN BRONQUIECTASIAS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9	
EXTENSIÓN TAPONES MUCOSOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9	
SACULACIONES o ABSCESOS (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	6-9	>9	
GENERACIONES de DIVISIONES BRONQUIALES IMPLICADAS (bronquiectasias/taponas)	AUSENTE	> 4ª GE	> 5ª GE	> 6ª GE	
NÚMERO de BULLAS	AUSENTE	UNILATERAL (NO >4)	BILATERAL (NO >4)	>4	
ATRAPAMIENTO AÉREO (Nº SEGMENTOS)	AUSENTE	1-5	>5		
ATELECTASIAS/ CONSOLIDACIONES	AUSENTE	SUBSEGMENTARIAS	SEGMENTARIAS/ LOBARES		

PUNTOS TOTALES:..... PUNTUACIÓN: 25-(PTOS. TOTALES)=.....

ANEXO 6. Datos recabados

ORDEN	SEXO	FECA-IMC	EDAD	PESO	PESOP	TALLA	YALLP	IMC	ING	ITTO AB	ITTO AB VAG ORAL	COL S ADREIS	COL P3 ADRE	COL H.N.F.	COL OTROS	COL OTROS TIPO
1IV		04/12/2001	5	3180	99	125	90	21	31	0	0	3	1	3	0	0
2IV		13/09/1995	1	3020	56	435	63	18	0	0	0	0	0	0	0	0
3IM		06/07/1986	0	3200	41	1448	88	16	0	0	1	0	0	1	0	1MA
4IV		06/06/1993	13	6100	97	1615	69	24	0	0	0	0	0	0	0	0
5IM		06/07/1988	7	2800	66	2770	85	17	1	0	0	0	0	0	0	1 Sarcophanes malyphila
6IV		11/10/1994	1	4500	86	989	97	16	0	0	0	0	0	0	0	0
7IV		07/11/1995	10	3100	23	1375	23	17	0	1	1	0	0	0	0	0
8IV		29/10/1993	13	4500	56	928	48	20	0	1	0	0	0	0	0	0
9IM		15/11/1990	18	5900	78	1640	72	22	0	0	0	0	0	0	0	0
10IV		23/11/1982	13	6800	97	1705	89	24	0	0	0	0	0	0	0	0
11IM		5/12/1994	11	3300	16	1487	51	16	1	1	1	0	0	0	0	0
12IV		28/11/1981	15	4200	3	1980	4	18	3	1	1	1	0	0	0	0
13IM		18/01/1991	10	3000	64	1440	59	9	0	0	0	0	0	0	0	0
14IV		14/02/1985	11	3600	48	430	27	9	0	0	0	0	0	0	0	0
15IM		11/01/1994	13	5000	72	1555	66	21	1	1	1	1	0	0	0	0
16IV		22/04/1990	16	5500	10	645	7	20	0	0	0	0	0	0	0	0
17IM		30/01/1993	14	4140	15	1485	7	19	0	0	0	0	0	0	0	0
18IV		08/01/1994	13	2800	3	1347	3	16	0	1	1	1	0	0	0	0
19IM		09/02/1995	11	4400	87	450	63	22	0	1	1	1	0	0	0	0
20IM		02/02/1990	8	2700	54	1228	28	18	0	1	1	0	0	0	0	0
21IV		26/03/1993	14	4700	40	2632	14	21	0	0	0	0	0	0	0	0
22IV		24/03/1991	15	5000	14	1583	4	21	0	1	1	1	0	0	0	0
23IV		03/04/1998	11	2800	16	1425	56	15	0	0	0	0	0	0	0	0
24IV		04/04/1991	9	2600	43	1350	72	16	0	0	0	0	0	0	0	0
25IV		21/04/1997	9	2800	22	1335	28	16	0	0	0	0	0	0	0	0
26IM		14/04/1994	13	5100	76	1570	69	21	0	1	1	1	0	0	0	0
27IM		34/05/2001	6	1700	16	1100	18	15	1	1	1	1	0	0	0	0
28IV		14/05/2003	3	1700	58	990	28	17	0	0	0	0	0	0	0	0
29IM		21/05/1992	15	5300	53	1608	65	21	1	0	0	0	0	0	0	0
30IV		04/05/1990	8	2100	14	1240	31	15	0	1	1	1	0	0	0	0
31IV		10/05/1993	13	5400	85	1685	84	21	0	0	0	0	0	0	0	0
32IV		30/05/1990	17	6500	42	1830	88	20	0	1	1	1	0	0	0	0
33IM		01/06/2002	5	2500	87	1120	81	20	0	0	0	0	0	0	0	0
34IV		26/07/1994	12	5400	93	1682	96	20	0	1	1	1	0	0	0	0
35IM		22/05/1993	14	4700	38	1653	94	16	0	0	0	0	0	0	0	0
36IV		10/07/1998	9	3000	63	1355	73	17	0	0	0	0	0	0	0	0
37IV		22/07/1990	8	2600	45	1340	65	16	0	0	0	0	0	0	0	0
38IM		26/07/1994	12	3800	18	1470	14	16	0	0	0	0	0	0	0	0
39IM		17/07/1993	12	3200	13	1340	18	16	0	0	1	1	0	0	0	0
40IM		26/08/1995	11	4600	83	1475	40	23	0	0	0	0	0	0	0	0
41IM		07/08/1995	12	4200	83	1590	67	20	0	1	1	1	1	0	0	0
42IV		24/01/1991	13	6200	41	1630	8	24	0	0	0	0	0	0	0	0
43IM		28/10/1998	14	3900	10	1528	23	16	0	0	1	1	1	0	0	0
44IM		28/11/1992	15	4500	17	1605	60	18	0	0	0	0	0	0	0	0
45IV		26/05/2003	4	1600	25	1000	10	16	1	0	0	0	0	0	0	0
46IV		14/01/1998	8	2400	26	1220	26	11	1	1	1	1	0	0	0	0
47IV		14/12/1997	8	1900	3	1170	3	15	0	1	1	1	0	0	0	0
48IV		05/12/1991	15	5100	15	1630	14	20	1	0	0	0	0	0	0	0

ORDEN	AF PANCREAS	AF HEPATICA	DIABETES	OSTEOPENIA	IMUT DF508 HOMO	IMUT DF508 OTRA	TIPO MUT DF508 OTRA	IMUT OTRA OTRA	TIPO MUT OTRA OTRA	FEV1	FEV1%	FVC	FVC%	
1	0	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	1.33	95.00	1.38	84.00	
2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1.53	71.00	2.28	88.00	
3	1	1	1	0	0	1	DF508_N1303K	0	0	1.79	86.00	2.15	86.00	
4	1	0	0	0	0	0	0	1	1011078_2789+5G+A	3.02	98.88	3.71	100.58	
5	0	0	0	0	0	0	0	1	1G542X_3849+10K0C+T	1.02	70.00	1.49	89.00	
6	0	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	3.23	119.00	2.77	85.00	
7	1	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	1.41	74.00	2.26	100.00	
8	1	0	0	0	0	1	DF508_712-1G to T	0	0	2.03	76.00	2.71	86.00	
9	1	0	0	0	0	1	DESC_DESC	0	0	2.97	102.00	3.98	115.00	
10	0	0	0	0	0	0	0	1	DESC_DESC	2.74	78.00	3.52	83.00	
11	1	1	1	0	1	0	1	11949DEL94_DESC	0	1.60	72.00	2.21	84.00	
12	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2.26	80.00	3.08	91.00	
13	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1.84	80.00	2.13	88.00	
14	1	1	1	0	1	0	1	DF508_DESC	0	2.24	106.00	2.90	114.00	
15	1	1	1	0	0	1	DF508_DESC	0	0	2.33	91.00	3.10	103.00	
16	1	1	1	0	0	0	0	1	DF508_DESC	2.07	65.00	3.10	81.00	
17	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1.67	74.89	2.08	79.83	
18	1	1	1	0	1	0	1	DF508_DEL1949	0	1.72	96.00	2.34	110.00	
19	1	0	0	0	0	0	0	1	1R1182X_18111+1,6KD	1.80	86.00	2.52	103.00	
20	1	1	1	0	0	0	1	DF508_2889meG	0	1.07	77.00	1.35	84.00	
21	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2.88	114.00	3.56	117.00	
22	1	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	2.30	81.00	3.33	98.00	
23	1	1	1	0	0	0	1	DF508_DESC	0	1.97	84.51	2.72	109.25	
24	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1.12	65.00	1.29	65.00	
25	1	1	1	0	0	0	1	DF508_DESC	0	1.39	80.00	1.96	95.00	
26	0	1	1	0	0	0	1	DF508_DESC	0	2.82	113.00	3.30	108.00	
27	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0.94	88.00	1.02	91.00	
28	0	0	0	0	0	0	0	1	1G68E_painmarfamoTsintrab	0.74	101.00	0.74	89.00	
29	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0.94	34.00	3.44	105.00	
30	1	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	0.89	63.00	0.83	59.00	
31	1	1	1	0	0	0	0	1	1D9507_G86E	3.47	103.00	4.31	106.00	
32	1	1	1	0	1	0	0	1	1G542X_DESC	2.90	86.00	4.34	84.00	
33	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1.08	113.00	1.17	105.00	
34	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2.27	86.00	2.83	70.00	
35	1	0	0	0	0	1	DF508_DESC	0	0	3.04	102.00	3.51	100.00	
36	0	0	0	0	0	0	0	1	1G542X_R334W	1.57	86.00	2.02	83.00	
37	1	0	0	0	0	0	1	DF508_2183AA+G	0	2.09	119.00	2.64	128.00	
38	0	0	0	0	0	0	0	1	1L20RW_S549R	2.53	117.00	2.68	105.00	
39	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1.51	75.00	2.12	90.00	
40	0	1	1	0	0	0	1	DF508_G86E	0	1.80	83.00	2.43	96.00	
41	1	1	1	0	0	0	0	1	1G542_G542X	2.75	108.00	3.34	112.00	
42	1	1	1	0	0	0	0	1	1DF508_DESC	3.05	99.00	4.19	112.00	
43	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1L571_R861	1.28	54.00	1.77	64.00
44	1	0	0	1	1	1	0	0	0	3.37	123.00	3.48	108.00	
45	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.73	99.50	0.80	104.97	
46	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1.17	87.00	1.59	100.00	
47	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.99	83.00	1.32	94.00	
48	1	0	0	0	1	0	1	DF508_DESC	0	3.50	113.21	4.43	118.90	

CODEN	BRASF MEDIA	FX BRASF PITOS A	FX BRASF ATROP A	FX BRASF MARCAS LINEA A	FX BRASF MOD. QUISTA A	FX BRASF MAY A	FX BRASF GRAN A	FX BRASF PITOS B	FX BRASF ATROP B	FX BRASF MARCAS LINEA B	FX BRASF MOD. QUISTA B	FX BRASF MAY B	FX BRASF GRAN B
1	21.57	21	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2	18.00	20	1	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
3	21.00	22	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
4	20.50	20	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
5	18.50	16	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
6	23.50	23	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
7	18.50	18	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	24.00	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	19.00	19	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
10	25.00	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	20.50	20	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
12	20.50	20	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
13	24.50	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	22.00	21	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	18.50	18	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
16	17.00	17	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
17	20.00	20	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
18	22.50	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	21.00	21	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
20	23.50	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	23.00	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	22.00	22	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
23	19.00	19	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
24	19.00	19	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
25	22.00	22	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
26	24.00	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	20.00	20	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
28	23.50	23	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
29	19.00	20	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
30	18.50	21	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
31	24.00	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	19.00	20	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
33	24.00	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	18.00	19	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	18.50	18	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
36	24.00	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	22.50	23	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
38	22.50	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	15.50	16	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
40	20.00	19	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
41	21.00	21	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
42	14.50	14	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
43	16.00	17	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
44	22.00	20	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
45	19.50	20	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
46	22.00	22	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
47	21.50	21	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
48	20.00	21	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0

Tomografía computarizada en niños con fibrosis quística

IX. ANEXOS

ORDER	IC FLOW	IC ESP	IC DMA AP	IC DMAT	IC DLONG	IC RESURTO	BHULLA MEDIA B	IC SEV BQ MEDIA A4	IC ENG PER MEDIA A4	IC BT BQ MEDIA A4	IC BT INWOOD MEDIA A4	IC SCG ASSY MEDIA A4	IC GEN BQ MEDIA A4	IC NBI BULL MEDIA A4	IC NLET CONSO MEDIA A4
1	26	0	179	226	132	0	2100	0.50	0.00	6.50	3.50	6.00	0.00	0.50	0.00
2	35	0	194	249	200	0	12.00	3.00	1.50	3.00	1.50	0.00	3.00	0.50	0.00
3	38	0	199	250	132	1	16.50	2.50	2.50	2.50	0.50	0.00	2.50	0.00	0.00
4	26.6	0	222	264	220	0	25.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	25	0	180	228	132	0	17.00	1.50	1.00	3.00	0.00	6.00	1.50	0.00	0.00
6	30.6	0	172	205	50	0	25.00	0.00	3.00	0.00	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00
7	71.2	1	176.0	231	150	0	11.00	1.50	1.00	1.50	0.50	0.50	1.50	0.00	0.00
8	20.9	1	202	271	160	0	21.50	0.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	30	1	208	286	240	1	17.00	1.50	0.50	3.00	0.00	0.00	2.50	0.00	0.00
10	30.7	1	228	319	200	0	24.00	0.00	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	32.8	1	170	234	220	0	16.00	1.00	1.00	2.00	1.00	0.50	2.00	0.00	0.00
12	30.3	1	192	268	216	0	15.50	1.00	1.00	3.00	0.50	0.00	2.00	0.00	0.00
13	26.4	1	191	266	170	1	20.00	1.00	0.50	1.00	0.00	0.00	3.00	1.00	0.00
14	35	1	207	271	200	0	17.00	1.00	1.00	3.00	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00
15	35	1	212	270	150	1	11.00	2.00	2.00	3.00	1.50	0.00	3.00	0.50	0.00
16	32.6	1	182	257	250	0	14.50	1.00	1.50	3.00	1.00	0.00	3.00	0.50	0.00
17	27	1	182	220	220	1	14.50	1.00	1.00	3.00	1.00	0.00	3.00	0.50	0.00
18	25	1	182	221	210	0	18.00	1.00	0.50	2.50	0.50	0.00	3.00	0.50	0.00
19	22.7	1	188	202	170	1	18.00	0.50	0.00	1.50	0.50	0.00	3.00	0.50	0.00
20	25	1	200	228	150	1	26.00	1.00	0.05	2.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
21	31	1	200	261	250	0	18.00	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
22	22.8	1	208	267	170	0	18.00	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
23	27.4	1	171	229	250	0	12.50	1.50	1.00	3.00	2.00	0.00	3.00	0.00	0.00
24	26.1	1	172	215	200	1	11.00	1.00	0.50	3.00	0.50	0.00	3.00	0.00	0.00
25	26.9	1	180	242	200	0	17.00	1.00	0.50	3.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
26	28.8	1	180.2	271	200	1	19.00	1.00	0.00	3.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
27	22.8	1	146	182	130	1	11.50	1.00	1.00	3.00	1.00	0.00	3.00	0.00	0.00
28	26.6	1	154	182	100	0	18.00	1.50	0.00	2.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
29	26.6	1	211	271	220	1	14.00	1.00	1.00	3.00	1.00	0.00	3.00	0.00	0.00
30	28	1	132	228	150	0	12.50	1.50	1.00	3.00	1.50	0.00	3.00	0.00	0.00
31	32.8	1	210	267	210	0	18.50	1.00	1.00	3.00	1.50	0.00	3.00	0.00	0.00
32	31.4	1	220	260	200	0	11.00	1.00	1.00	3.00	2.00	0.00	3.00	0.00	0.00
33	25	1	172	224	140	0	22.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
34	32.6	1	180	270	250	0	12.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
35	26.4	1	180	251	250	1	13.00	2.00	1.00	3.00	1.00	0.00	3.00	0.00	0.00
36	28.6	1	157	240	200	0	20.00	1.50	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
37	27.2	1	194	241	220	0	18.00	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
38	28	1	181	244	220	1	28.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
39	27.5	1	184	244	210	1	13.00	1.00	1.00	3.00	1.50	0.00	3.00	0.00	0.00
40	27.2	1	182	255	210	1	17.50	1.00	0.50	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
41	28.9	1	207	268	200	1	12.50	1.00	0.50	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
42	33.4	1	229	318	270	0	14.00	1.00	1.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
43	25	1	181	244	220	0	12.00	1.00	1.00	3.00	1.00	0.00	3.00	0.00	0.00
44	27.2	1	198	262	220	0	17.50	1.00	1.00	3.00	0.50	0.00	3.00	0.00	0.00
45	25.6	0	147	212	150	0	28.50	0.50	0.50	1.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
46	27	1	172	215	160	0	18.00	0.50	0.50	1.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
47	28	1	182	215	160	0	18.50	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
48	28	1	182	215	160	0	18.50	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00
49	28	1	182	215	160	0	18.50	1.00	0.00	2.50	0.00	0.00	3.00	0.00	0.00

ORDEN	TC BHALLA A	TC SEV BOA	TC ENG PERIA	TC EXT BOA	TC EXT YAP MOCOA	TC SAC_ABSCA	TC GENER BRONO A	TC NUM BULLAS A	TC ATRAP A	TC CATELEC CONSOLA
1	24	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	13	3	2	2	3	1	0	0	0	0
3	20	1	0	0	2	1	0	0	0	0
4	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	17	2	1	3	3	0	0	0	0	0
6	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	19	1	1	1	1	1	0	0	0	1
8	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0
9	19	1	0	3	3	0	0	0	0	0
10	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	15	1	1	2	2	1	0	0	0	2
12	15	1	1	3	3	1	0	0	0	1
13	21	1	0	1	1	0	0	0	0	0
14	19	1	1	3	3	0	0	0	0	0
15	11	2	2	3	2	0	0	0	0	0
16	11	2	1	3	3	1	0	0	0	0
17	16	1	1	3	3	1	0	0	0	0
18	19	1	0	2	2	0	0	0	0	0
19	15	1	0	3	3	1	0	0	0	1
20	22	1	0	1	1	0	0	0	0	0
21	18	1	0	2	2	0	0	0	0	0
22	18	1	0	0	0	0	0	0	0	0
23	12	2	1	3	2	0	0	0	0	0
24	18	1	0	3	3	1	0	0	0	0
25	17	1	0	3	3	0	0	0	0	0
26	18	1	0	3	3	0	0	0	0	0
27	12	2	1	3	3	1	0	0	0	1
28	17	1	0	3	3	0	0	0	0	0
29	14	1	1	3	3	1	0	0	0	0
30	13	1	1	3	2	0	0	0	0	0
31	18	1	1	1	1	1	0	0	0	0
32	11	2	1	3	3	0	0	0	0	0
33	21	0	0	0	0	1	0	0	0	0
34	12	2	1	3	2	0	0	0	0	0
35	12	2	1	3	3	1	0	0	0	1
36	22	1	0	1	1	0	0	0	0	0
37	20	1	0	2	2	0	0	0	0	0
38	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	12	1	1	3	3	0	0	0	0	0
40	19	1	0	2	2	0	0	0	0	0
41	18	1	1	2	2	0	0	0	0	0
42	13	2	1	3	3	1	0	0	0	0
43	12	3	1	3	3	1	0	0	0	0
44	17	1	1	3	3	0	0	0	0	0
45	17	1	1	2	2	0	0	0	0	0
46	15	1	1	3	3	0	0	0	0	0
47	19	1	0	2	2	0	0	0	0	0
48	14	1	1	3	3	1	0	0	0	0

Tomografía computarizada en niños con fibrosis quística

IX. ANEXOS

ORDEN	TC BHALLA B	TC SEV BC B	TC ENG PERI B	TC EXT BC B	TC EXT TAP MOCO B	TC SAC ABSC B	TC GENER BRONO B	TC NUM BULLAS B	TC ATRAP B	TC ATELEC CONSOL B
1	22	1	1	0	1	0	0	1	0	0
2	11	3	3	1	3	0	0	3	0	0
3	13	3	3	1	3	0	0	3	0	0
4	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	17	1	1	1	3	0	0	1	0	0
6	25	2	2	0	0	0	0	0	0	0
7	15	1	1	1	2	0	0	2	0	0
8	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	15	1	1	1	3	0	0	3	0	0
10	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	17	1	1	1	2	0	0	1	0	0
12	16	1	1	1	3	0	0	3	0	0
13	19	1	1	1	1	0	0	1	0	0
14	16	1	1	1	1	0	0	1	0	0
15	11	2	2	1	3	0	0	3	0	0
16	11	2	2	1	3	0	0	3	0	0
17	13	1	1	1	3	0	0	3	0	0
18	17	1	1	1	3	0	0	3	0	0
19	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
21	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
22	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
23	13	1	1	1	3	0	0	3	0	0
24	17	1	1	1	3	0	0	1	0	0
25	17	1	1	1	3	0	0	1	0	0
26	20	1	1	0	3	0	0	1	0	0
27	11	2	2	1	3	0	0	3	0	0
28	21	1	1	1	1	0	0	1	0	0
29	14	1	1	1	3	0	0	3	0	0
30	12	2	2	1	3	0	0	3	0	0
31	18	1	1	1	2	0	0	1	0	0
32	11	3	3	0	3	0	0	3	0	0
33	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	12	3	3	1	3	0	0	3	0	0
35	14	2	2	1	3	0	0	1	0	0
36	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
37	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
38	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	14	1	1	1	3	0	0	3	0	0
40	16	1	1	1	3	0	0	2	0	0
41	17	1	1	1	3	0	0	1	0	0
42	15	1	1	1	3	0	0	1	0	0
43	12	3	3	1	3	0	0	3	0	0
44	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
45	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	18	1	1	1	3	0	0	1	0	0
48	15	1	1	1	3	0	0	3	0	0

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID



5408603685

