



**CARACTERIZACIÓN DE HALLAZGOS RADIOLÓGICOS PULMONARES EN
FIBROSIS QUÍSTICA ENTRE 2014 -2022: EXPERIENCIA EN FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**

AUTORES:

Albert Francisco Polania Mosquera

*Trabajo presentado como requisito para optar al título de Especialista en Radiología e
Imágenes diagnósticas*

Bogotá – Colombia

2022

**CARACTERIZACIÓN DE HALLAZGOS RADIOLÓGICOS PULMONARES EN
FIBROSIS QUÍSTICA ENTRE 2014 -2022: EXPERIENCIA EN FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**

AUTORES:

Albert Francisco Polania Mosquera

*Trabajo presentado como requisito para optar al título de Especialista en Radiología e
Imágenes diagnósticas*

TUTORES:

Tutor Temático: María Carolina Pérez Alvarado

Tutor Metodológico: Ana María Pedraza Flechas

Escuela De Medicina Y Ciencias De La Salud
Programa De Radiología e Imágenes Diagnósticas
Universidad Del Rosario

Bogotá – Colombia

2022

Identificación del proyecto

| | |
|-----------------------------|---|
| Institución académica | Universidad del Rosario |
| Dependencia | Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud |
| Título de la Investigación: | Caracterización de hallazgos radiológicos pulmonares en fibrosis quística entre 2014 -2022: Experiencia en Fundación Cardioinfantil |
| Tipo de Estudio | Estudio descriptivo observacional |
| Investigador Principal | Albert Francisco Polania Mosquera |
| Asesor Temático | María Carolina Pérez Alvarado |
| Asesor Metodológico | Ana María Pedraza Flechas |
| Coinvestigadores | Camila Vélez Gutiérrez Diana Carolina Suarez Niño Sergio Andres Aldana Mancera |

Dedicatoria

*A Viviana, Dante y Lucía.
Por motivarme a ser mejor hoy y siempre.*

Agradecimientos

Agradezco a mis mentores por la permanente ayuda para la realización de este trabajo, a la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica de Colombia por permitirme ser mejor profesional en el día a día.

A la Dra. Jenny Jurado por todo su apoyo durante la realización del proyecto.

También a mis compañeros Camila Vélez, Carolina Suarez y Sergio Aldana por compartir estos lazos de profesionalismo durante residencia.

Contenido

| | | |
|----|--|----|
| 1. | Introducción..... | 13 |
| 2. | Planteamiento del Problema | 14 |
| 3. | Justificación..... | 16 |
| 4. | Marco teórico..... | 17 |
| | 4.1 Generalidades..... | 17 |
| | 4.2 Fisiopatología..... | 17 |
| | 4.3 Factores genéticos..... | 18 |
| | 4.4 Otras mutaciones relacionadas con FQ..... | 20 |
| | 4.5 Epidemiología..... | 21 |
| | 4.6 Cuadro clínico y clasificación..... | 21 |
| | 4.7 Manifestaciones clínicas de FQ | 22 |
| | 4.8 Pruebas y exámenes diagnósticos | 23 |
| | 4.8.1 Pruebas de función pulmonar | 23 |
| | 4.8.2 Radiografía de tórax..... | 23 |
| | 4.8.3 Tomografía computarizada | 25 |
| | 4.8.4 Resonancia Magnética | 27 |
| | 4.9 Tratamiento y manejo clínico | 27 |
| | 4.10 Estado del arte..... | 28 |
| 5. | Objetivos..... | 31 |
| | 5.1 Objetivo General..... | 31 |
| | 5.2 Objetivos Específicos | 31 |
| | 6.1 Tipo y diseño de Estudio | 32 |
| | 6.2 Población y muestra..... | 32 |
| | 6.3 Criterios de inclusión y exclusión..... | 32 |
| | 6.4 Definición y operacionalización de variables | 33 |
| | 6.5 Técnicas de información y recolección de datos | 36 |
| | 6.5.1 Fuentes de información..... | 36 |
| | 6.5.2 Procedimiento para obtención de información | 36 |
| | 6.5.3 Plan de Procesamiento de Análisis de Datos (Procesamiento y Análisis)..... | 37 |

| | | |
|-----|---------------------------------------|----|
| 8. | Consideraciones administrativas | 40 |
| 8.1 | Cronograma | 40 |
| 8.2 | Presupuesto | 41 |
| 9. | Resultados..... | 42 |
| 10. | Discusión | 51 |
| 11. | Conclusiones y recomendaciones | 55 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Mutaciones del gen CFTR..... | 19 |
| Tabla 2. Escala de Brasfield | 23 |
| Tabla 3. Sistema de puntuación de Bhalla en TAC de tórax..... | 26 |
| Tabla 4. Definición de Variables | 33 |
| Tabla 5. Tiempos estimados en la realización del estudio..... | 40 |
| Tabla 6. Presupuesto del Estudio..... | 41 |
| Tabla 7. Cantidad de estudios realizados en la población en estudio (n=51)..... | 43 |
| Tabla 8. Otros estudios realizados en la población en estudio (n=51) | 43 |
| Tabla 9. Resultados del estudio genético, relacionado con mutación causante de la enfermedad (n=37) | 44 |
| Tabla 10. Hallazgos en radiografía de tórax en la población en estudio (n=51) | 45 |
| Tabla 11. Hallazgos en TAC inicial de la población en estudio siguiendo los supuestos de la escala de valoración de Bhalla (n=45)..... | 45 |
| Tabla 12. Hallazgos en último TAC en la población en estudio (n=28) | 48 |
| Tabla 13. Puntajes de TAC..... | 50 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 Transporte mucociliar en pulmón sano y en fibrosis quística..... | 17 |
| Figura 2 Clases de mutaciones CTRF | 20 |
| Figura 3. Distribución de la población por sexo (n=51)..... | 42 |

Siglas

| | |
|--------|---|
| CFTR | Regulador de membrana en Fibrosis quística (de su traducción en inglés <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>) |
| FQ | Fibrosis quística |
| TAC | Tomografía axial computarizada |
| TACAR | Tomografía axial computarizada de alta resolución |
| RM | Resonancia magnética |
| SISPRO | Sistema Integral de la Información de la Protección Social |

Resumen:

Introducción: La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria, siendo las manifestaciones pulmonares la principal causa de morbilidad temprana. Las imágenes diagnósticas juegan un papel importante en el seguimiento de estos pacientes, pues permiten evaluar alteraciones estructurales incluso cuando son asintomáticas. El presente estudio evaluó los hallazgos radiológicos pulmonares en pacientes con fibrosis quística en dos instituciones de alta complejidad.

Metodología: Estudio descriptivo observacional. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística entre 2014-2022 atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana, para caracterizar los hallazgos pulmonares en radiografías y tomografías institucionales; se realizó un análisis descriptivo. La prevalencia se calculó teniendo en cuenta la totalidad de consultas por neumología pediátrica.

Resultados: La prevalencia de la enfermedad fue <1%. 51 pacientes fueron analizados, con mediana de edad al diagnóstico de 2,05 años. Hubo una mediana de 9 radiografías, 2 TAC y 4 ultrasonidos por paciente. Los puntajes de Bhalla empeoraron en 53,6% de los pacientes durante el seguimiento por TAC.

Discusión: Los hallazgos por TAC mostraron un sutil empeoramiento en la mitad de los pacientes en comparación con el control previo, demostrando el compromiso progresivo de la enfermedad. La gran dosis de radiación que reciben estos pacientes, por el elevado número de estudios realizados, es un hallazgo para tener en cuenta en el seguimiento. En Colombia se hace un diagnóstico tardío en comparación con otros países, por lo que se recomienda implementar el tamizaje neonatal para su diagnóstico precoz.

Palabras clave: fibrosis quística, pulmones, radiología

Abstract:

Background: Cystic Fibrosis is a hereditary disease, with pulmonary manifestations which are the main cause of morbidity and early mortality. Diagnostic images play an important role in the follow-up of these patients, as it allows the evaluation of structural alterations even when they are asymptomatic. The present study evaluated the pulmonary radiological findings in patients with cystic fibrosis in two high complexity institutions.

Methods: A cross-sectional descriptive study was performed. All patients diagnosed with cystic fibrosis between 2014-2022 at the Fundación Cardioinfantil and Fundación Neumológica Colombiana were included. We characterized the pulmonary findings on institutional X-rays and HRCT, a descriptive analysis was made. The prevalence was calculated taking into account all the kids who attended the neumologic pediatric ambulatory services.

Results: The prevalence was <1%, 51 patients were analyzed, the median age at diagnosis of 2.05 years. There was a median of 9 radiographs, 2 CT scans, and 4 ultrasounds per patient. Bhalla scores worsened in 53.6% of patients during CT follow-up.

Discussion: The findings obtained by CT showed a subtle worsening in half of the patients, demonstrating the progressive involvement of the disease, compared to previous control. The large dose of radiation they receive, due to the high number of studies carried out, is important to be taken into account during follow-up. Not least, in Colombia a late diagnosis is made compared to other countries, it is recommended to implement neonatal screening for early diagnosis.

Keywords: cystic fibrosis, lungs, radiology

1. Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la producción de secreciones glandulares anormalmente espesas que predisponen al deterioro progresivo de múltiples órganos, entre los que destacan la insuficiencia pancreática exocrina, trastornos intestinales, disfunción de glándulas sudoríparas e infecciones crónicas de la vía aérea (1,2). Tiene una prevalencia cercana a 1/2,000 personas en países desarrollados (3). En Colombia la información al respecto es limitada, mostrando una incidencia aproximada de 1 en cada 8,297 nacidos vivos reportada en la ciudad de Bogotá (4).

Las manifestaciones pulmonares continúan siendo las más importantes debido a su alta morbilidad, siendo identificadas principalmente en los estudios imagenológicos de manera muy confiable. Inicialmente se pueden apreciar signos de hiperinsuflación en las radiografías y tomografías de tórax, debido a la obstrucción de la vía aérea pequeña; posteriormente, con el progreso de la enfermedad, se demuestran otros hallazgos como el engrosamiento peribronquial, bronquiectasias y bronquiolectasias, atelectasias por impactaciones mucosas y en estadios más severos, complicaciones cardíacas por crecimiento de cavidades derechas (2).

El apoyo diagnóstico proporcionado por los estudios radiológicos constituye una importante herramienta para el seguimiento y manejo de los pacientes con FQ, ya que permite realizar una clasificación objetiva del grado de compromiso pulmonar, por medio de escalas como las de Brasfield, Wisconsin, Bhalla, entre otras (5), y emprender el mejor plan de manejo para cada caso individual (5–7), especialmente en los casos tempranos, cuando el daño irreversible aún se puede prevenir (7).

2. Planteamiento del Problema

Dentro del espectro de manifestaciones clínicas, las respiratorias siguen ocupando un lugar importante. Se estima que las complicaciones pulmonares en los pacientes con FQ son responsables del 85% de la mortalidad global (5,8); el compromiso pulmonar es la principal causa de morbilidad en pacientes con FQ debido a las infecciones recurrentes por microorganismos multirresistentes. La presencia de secreciones espesas en las vías respiratorias de forma crónica favorece la colonización e infección recurrente (neumonía, bronquitis o sinusitis) por microorganismos como *Pseudomona*, *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia* (entre otros), así como el desarrollo de dilataciones bronquiales patológicas, conocidas como bronquiectasias, que perpetúan dichos procesos infecciosos y favorecen el daño estructural (9).

Se han descubierto más de 1,900 mutaciones asociadas a esta patología, y en la actualidad se encuentran en estudio múltiples estrategias de tratamiento que podrían dar luz, en un futuro cercano, a una terapia específica y curativa (10). Al afectarse los canales de cloro en todo el organismo, se ven comprometidas las secreciones glandulares en múltiples sistemas (gastrointestinal, pancreático, respiratorio y reproductor principalmente).

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse desde el periodo neonatal con íleo meconial, prolapso rectal y obstrucción intestinal. Con el paso de los años, la función pancreática y hepática decaen, generando insuficiencia de estos órganos y el consecuente compromiso en el estado nutricional y retraso en el crecimiento (4).

Siendo una patología hereditaria con alta incidencia (3,11), la FQ se ha convertido a través de los años en un importante objeto de investigación desde el punto de vista epidemiológico, clínico, diagnóstico, genético, entre otros. Según el SISPRO (Sistema Integral de la Información de la Protección Social), en el 2,019 se prestó atención de servicios de salud a pacientes con FQ en Colombia así: Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares 1,369 (343 personas), con manifestaciones intestinales 238 (107 personas), con otras manifestaciones 330 (75 personas) y sin otra especificación 1,432 (467 personas).

En Colombia, la FQ ha sido estudiada en múltiples ocasiones desde diferentes perspectivas. No obstante, hasta el día de hoy son pocos los estudios que han caracterizado los hallazgos imagenológicos en nuestra población.

De este modo, en el presente estudio se pretende dar respuesta al siguiente interrogante:

¿Cuáles son los principales hallazgos radiológicos pulmonares en pacientes con Fibrosis Quística, en un periodo de ocho años consecutivos (2014 – 2022) en dos instituciones de alta complejidad de atención?

3. Justificación

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), ha demostrado una sensibilidad y especificidad, superior al 95%, incluso superior a la radiografía de tórax y a las pruebas de función pulmonar en la detección de progresión de la enfermedad (12), con hallazgos característicos como el engrosamiento de paredes bronquiales en el 100% de los pacientes, bronquiectasias en un 87% y enfisema hasta en 28% de los casos (12).

Al ser la Fundación Cardioinfantil y la Fundación Neumológica de Colombia dos centros de referencia a nivel nacional, se cuenta con una importante muestra de pacientes con FQ, en quienes se ha hecho diagnóstico y seguimiento continuo, lo cual permite describir los principales hallazgos radiológicos, de acuerdo con el tiempo de evolución y las complicaciones de su patología.

De este modo, al caracterizar dichos hallazgos, el conocimiento obtenido será, no solo de utilidad para radiólogos y neumólogos, sino para toda la colectividad médica. Al hacer un diagnóstico más precoz y certero del compromiso pulmonar, se podría detectar el daño estructural incluso antes de que las manifestaciones clínicas de la progresión sean evidentes (7), así como hacer un seguimiento y manejo adecuado de esta patología, impactando finalmente en el bienestar de la población afectada.

Adicionalmente, al identificar daños estructurales de forma más temprana, será posible hacer un tratamiento más dirigido y agresivo, esperando prevenir los cambios pulmonares antes de que sean irreversibles (7). Por consiguiente, la calidad de vida, así como el pronóstico de los pacientes con FQ se podrán ver afectados positivamente.

Se propone realizar una revisión de la casuística presentada a nivel institucional, identificando los patrones de presentación radiológica más frecuentes que conduzcan a la optimización del tratamiento en pacientes con FQ, a nivel pulmonar.

4. Marco teórico

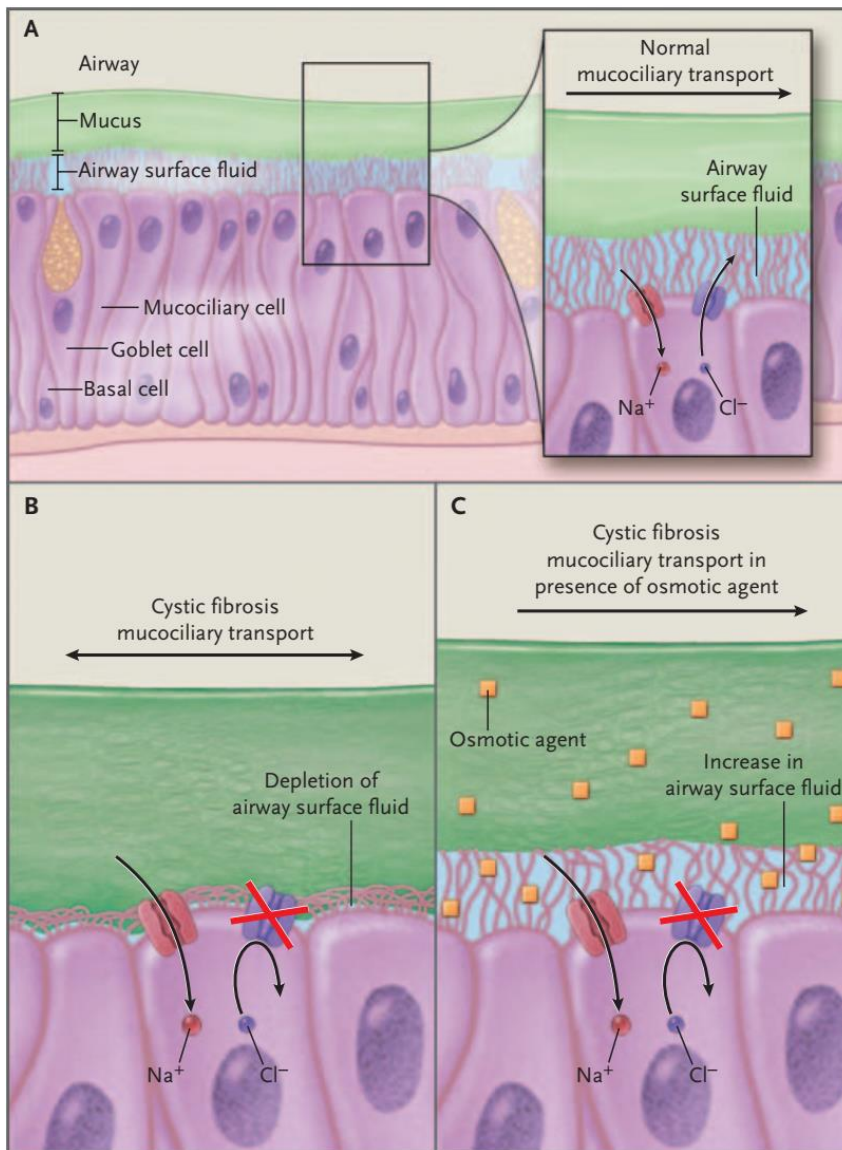
4.1 Generalidades

La Fibrosis Quística (FQ) es una patología hereditaria con un patrón de herencia autosómico recesivo (3,10). Se da por la mutación del gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), localizado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica para una proteína transportadora de iones de cloruro y bicarbonato. Esta importante proteína se encuentra localizada principalmente en la superficie apical de las células de la vía aérea, epitelio intestinal y de glándulas exocrinas. Su principal función es secretar iones de cloruro y bicarbonato en la luz, modulando la reabsorción de sodio y agua, lo que se traduce en la producción de secreciones más fluidas (10).

4.2 Fisiopatología

Cuando se produce una mutación que afecta esta proteína transportadora de membrana, se reduce la secreción de iones y se aumenta la reabsorción de agua y sodio, generando secreciones más viscosas e impidiendo un adecuado aclaramiento mucociliar (Ver figura 1). De este modo, se compromete la primera línea de defensa del sistema respiratorio. Adicionalmente, la pobre secreción de bicarbonato lleva a una disminución del pH de las secreciones (acidificación), que se ha visto asociada a una disminución de la actividad de los péptidos antimicrobianos (3,10,13).

Figura 1 *Transporte mucociliar en pulmón sano y en fibrosis quística*



(Panel A) En condiciones normales una capa de líquido que cubre la superficie de las células epiteliales de las vías respiratorias se mantiene a través de un equilibrio entre secreción de cloruro y absorción de sodio. Esta capa de líquido superficial soporta una fina capa de moco producido por glándulas secretoras. La capa de moco es transportada por los cilios respiratorios desde la vía respiratoria baja hasta la vía aérea superior.

(Panel B) En la fibrosis quística, la secreción defectuosa de cloruro y la hiperabsorción de sodio conducen a la reducción de la capa de líquido de la superficie de las vías respiratorias, con la limitación consecutiva del transporte mucociliar y la retención de secreciones mucosas en las vías respiratorias.

(Panel C). Se muestra como los agentes osmóticos, usados como parte del tratamiento, aumentan el volumen del líquido de la superficie de las vías respiratorias a través de un incremento en la entrada de agua, restaurando así la función mucociliar.

Tomado de *The New England Journal of Medicine*, Ratjen F, *Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis*, Volume No. 354, 291-293. Copyright © 2006.

4.3 Factores genéticos

La FQ fue descrita por primera vez en 1,939 y a partir de este año se han identificado más de 1,900 mutaciones, distribuyéndose estas por todo el gen *CFTR*. Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen *CFTR* pueden dividirse en seis clases (ver tabla 1):

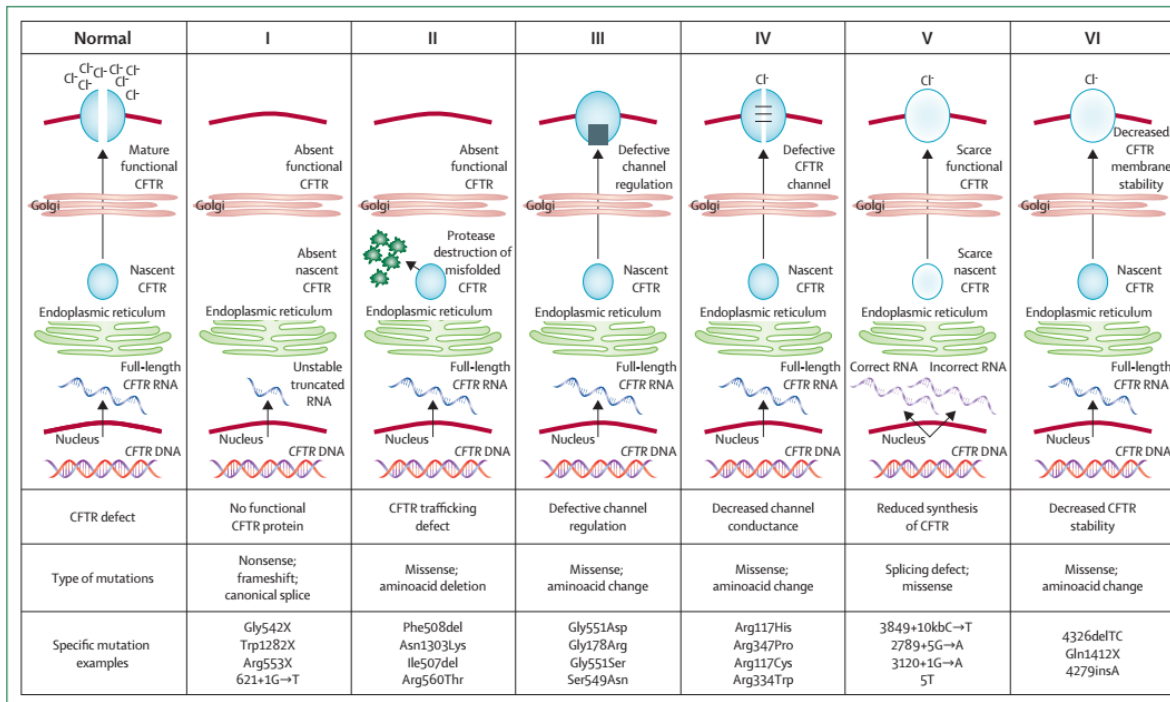
Tabla 1. *Mutaciones del gen CFTR*

| Clase o tipo de mutación en gen CFTR | Descripción |
|---|--|
| Clase I | Dan como resultado ausencia de síntesis de proteína CFTR. |
| Clase II | Dan como resultado proteínas CFTR que no consiguen madurar y son degradadas; entre ellas la mutación más frecuente (p.phe508del). |
| Clase III | Dan como resultado proteínas CFTR que maduran y, por lo tanto, alcanzan la membrana apical de la célula, pero que dan como resultado una alteración en la regulación del canal de cloro. |
| Clase IV | Originan canales CFTR con propiedades conductoras anormales, debido a mutaciones en el poro de conductividad. |
| Clase V | Cantidad escasa de proteínas CFTR funcionantes. |
| Clase VI | Proteínas CFTR inestables en membrana. Poco descrita en la literatura. |

Fuente: Tomado de *Advances in genomics and genetics*. Elborn S, Vallieres E. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. 2014;4;161-172.

Algunas mutaciones pueden tener propiedades de más de una clase.

Las mutaciones de clase I, II y III se conocen como mutaciones graves, mientras que las mutaciones de clase IV y V son mutaciones “leves”. Los enfermos homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones de clase I, II o III representan un grupo con enfermedad pulmonar más grave. Los enfermos que portan al menos una mutación de clase IV o V se presentan como un grupo con enfermedad pulmonar más leve (ver figura 2).

Figura 2 *Clases de mutaciones CFTR*

Tomado de *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(2), Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect, 158–163, Copyright © 2013

4.4 Mutaciones específicas en FQ

La distribución de las mutaciones del gen *CFTR* difiere entre las diferentes poblaciones étnicas. La mutación más frecuente, c.1521_1523delCTT (p.Phe508del), alcanza frecuencias de aproximadamente 70% en diversas partes del mundo.

Existen otras mutaciones menos frecuentes, cada una de ellas alcanzando frecuencias de aproximadamente 1-2%. Como ejemplos, las mutaciones c.1624G>T (p. Gly542*), c.1652G>A (p. Gly551Asp), c.1657C>T (p. Arg553*) y c.3846G>A (p. Trp1282*) y c.3909C>G (p. Asn1303Lys). (14). Incluso, para una determinada población, existen las mutaciones étnicas específicas que alcanzan frecuencias de aproximadamente 1%-2%.

En la mayoría de las poblaciones, todas esas mutaciones combinadas cubren aproximadamente el 85-95% de todos los genes *CFTR* mutados. El grupo restante de genes *CFTR* mutados en una población particular comprende mutaciones raras, algunas de ellas solo se encuentran en una única familia (18).

Otros factores genéticos involucrados, además del gen *CFTR*, es decir, genes modificadores, así como factores ambientales, son responsables de la variabilidad del resultado fenotípico de la enfermedad en un paciente determinado.

4.5 Epidemiología

La FQ se considera una de las principales enfermedades hereditarias en pacientes de raza caucásica, con una incidencia aproximada de 1:1,900 a 1:3,700 nacidos vivos; siendo más baja en otros grupos etarios, como en la raza negra (1 de cada 32,000 nacidos vivos) y asiática (1 de cada 15,000 nacidos vivos) (3). Es poco conocida la incidencia y prevalencia en países hispanos: como lo mencionan Vásquez y colaboradores, en Colombia se estima un total de 3,145 pacientes con FQ, con una incidencia de 78 casos por año. Sin embargo, es una patología subdiagnosticada y cuando se diagnostica, se hace de forma tardía (a los 3,68 años vs 6 meses (registrados en la CCF: Cystic Fibrosis Foundation), cuando ya el compromiso sistémico es avanzado y en muchos casos irreversible, lo que impacta negativamente en el pronóstico de los pacientes (3).

4.6 Cuadro clínico y clasificación

En un paciente con un cuadro clínico que sugiere FQ, se debe realizar confirmación diagnóstica mediante estudios bioquímicos (prueba de sudor) o genéticos. La prueba de sudor es la más utilizada debido a su mayor disponibilidad. Un valor de cloruro en sudor mayor a 60 mmol/L es diagnóstica de FQ (15). Cuando el valor es intermedio (30-60 mmol/L) o negativo (< 30 mmol/L) y persiste la sospecha clínica, se deben realizar pruebas adicionales genéticas para confirmar el diagnóstico.

Clínicamente, se clasifican estos pacientes en dos grupos principales según el compromiso identificado: La fibrosis quística clásica o típica se manifiesta como unos hallazgos fenotípicos característicos (enfermedad sino pulmonar crónica, anomalías gastrointestinales o nutricionales, síndromes de pérdida de sal, azoospermia obstructiva) junto con una prueba de sudor positiva (> 60 mmol/L) (10). Por el otro lado, en la fibrosis quística no clásica o atípica, los pacientes tienen síntomas característicos de FQ en al menos un órgano, pero tienen una prueba de sudor negativa (<30 mmol/L) o limítrofe (30 – 60 mmol/L), por lo que el diagnóstico se confirma con un estudio genético, mediante la identificación de una

mutación en el gen CFTR. Usualmente estos pacientes no presentan insuficiencia pancreática, y tienen un menor compromiso pulmonar (10).

4.7 Manifestaciones clínicas de FQ

Las principales manifestaciones clínicas son las respiratorias (50%), seguido de manifestaciones gastrointestinales como desnutrición y falla en el medro (34%), esteatorrea (26%) e íleo meconial (21%). Otras manifestaciones menos frecuentes (presentes en la Fibrosis Quística atípica) son la pancreatitis recurrente, sinusitis crónica, infertilidad masculina y colangitis esclerosante primaria (15).

Los pulmones de los pacientes con FQ son estructuralmente normales al nacimiento. Sin embargo, la presencia de secreciones espesas en el tracto respiratorio, junto con las alteraciones en la primera línea de defensa, favorecen infecciones recurrentes crónicas por microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* (de forma temprana) y posteriormente colonización por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, que generan biopelículas, las cuales son difíciles de erradicar con terapia antimicrobiana. Otro microorganismo menos frecuente pero característico en la FQ, como la *Burkholderia cenocepacia*, es innatamente multirresistente y puede generar un deterioro rápido en la función pulmonar, siendo responsable de una alta mortalidad en estos pacientes (15).

Las infecciones respiratorias a repetición generan un daño estructural pulmonar progresivo, que repercute en la función pulmonar (16). Como lo mencionan Vallieres et al (10), la enfermedad pulmonar crónica, con deterioro progresivo de la función pulmonar, es la principal causa de morbilidad y mortalidad prematura en los pacientes con Fibrosis Quística. Por este motivo, es importante la detección y monitorización temprana de la progresión de la enfermedad pulmonar, pues una terapia temprana y agresiva puede retrasar la progresión del compromiso pulmonar.

4.8 Pruebas y exámenes diagnósticos

4.8.1 Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar han sido consideradas la prueba de oro para monitorizar la patología pulmonar en estos pacientes. Sin embargo, al ser pruebas funcionales, son un reflejo indirecto del compromiso estructural (16).

4.8.2 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es mandatoria como estudio inicial, siendo uno de los estudios más frecuentemente realizados en pacientes con FQ, pues permite evaluar de una forma rápida el compromiso pulmonar, especialmente durante una exacerbación. La principal ventaja de la radiografía de tórax es que es una modalidad diagnóstica altamente disponible, que se puede realizar rápidamente y que irradia en un menor grado al paciente, con respecto a otras modalidades como la tomografía computarizada. Permite detectar cambios tempranos en la vía aérea; no obstante, las imágenes tomográficas (realizadas a partir de “cortes” o adquisiciones corporales transversales), brindan una información más detallada (17).

La *escala de Brasfield* (18,19) se utiliza para la evaluación de radiografías de tórax en pacientes con FQ. Es una escala que consiste en asignar cinco puntajes en las siguientes categorías. Ver tabla 2.

Tabla 2. *Escala de Brasfield*

| Características a evaluar en Rx | Definición operativa | Puntaje |
|--|---|--|
| Atrapamiento aéreo | Sobredistensión del parénquima pulmonar, con signos como aumento del espacio retroesternal, depresión del diafragma o aumento de la cifosis torácica. | 0= ausente 1-4 = a medida que aumenta la severidad, siendo 4 el puntaje que indica mayor severidad. |

| | | |
|---|--|--|
| Opacidades lineales | Secundarias a la prominencia engrosamiento de las paredes bronquiales y a. | 0= ausente 1-4= a medida que aumenta la severidad, siendo 4 el puntaje que indica mayor severidad. |
| Lesiones nodulares quísticas o bronquiectasias | Zonas redondeadas de al menos 5 mm, con centro radiopaco o radiolúcido. | 0= ausente 1= compromiso de un solo cuadrante pulmonar. 2= compromiso de 2 cuadrantes. 3= compromiso de 3 cuadrantes. 4= compromiso de los 4 cuadrantes. |
| Lesiones de mayor tamaño | Atelectasias o consolidación, incluidos hallazgos de neumonía | 0= ausente 3= atelectasia o neumonía segmentaria o lobar 5= múltiples atelectasias o focos de neumonía // lesiones de mayor tamaño. |
| Severidad general | Impresión de la severidad general de los cambios radiográficos. | 0= normal. 1-4= a medida que aumenta la severidad. 5= cardiomegalia o neumotórax. |

Los anteriores puntajes se restan a un valor de 25, obteniendo un puntaje final. Entre menor sea el número final, mayor severidad de la enfermedad.

Fuente: (18,19).

Esta escala ha demostrado una alta reproductibilidad inter e intra observador, lo que la hace de gran utilidad para la evaluación objetiva de los pacientes con fibrosis quística (18,19).

4.8.3 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es el estándar de referencia para la evaluación pulmonar. Se realiza la adquisición desde los vértices pulmonares hasta los hemidiafragmas, realizando cortes tomográficos con un grosor de 3 mm (o de 1 mm cuando es tomografía computarizada de alta resolución – TACAR). Se estima que la sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada es superior al 95% (17). Su principal utilidad se debe a la alta capacidad de detección de alteraciones pulmonares clínicamente relevantes de forma temprana, incluso cuando son asintomáticas (17).

También se han desarrollado variados sistemas de puntuación que evalúan la severidad del compromiso pulmonar según los hallazgos en TACAR y permiten comparar los hallazgos radiológicos en diferentes momentos de la enfermedad, logrando evaluar de forma objetiva la evolución del daño estructural pulmonar (6). Entre los más conocidos están los Sistemas de Santamaria, Brody, Helbich y Robinson. Sin embargo, el sistema de Bhalla es el que ha demostrado mejor correlación con las pruebas de función pulmonar (20). Descrita por primera vez en 1,991, este sistema permite evaluar el grado de compromiso pulmonar en determinado momento de la enfermedad, valorando nueve categorías morfológicas en los estudios de tomografía de tórax. En cada categoría se asigna una puntuación de 0 a 3. Cuando una variable es normal (es decir está ausente) se asigna 0 puntos y de 1 a 3 puntos según la gravedad de los hallazgos cuando están presentes. Las categorías de bullas y atelectasias/consolidaciones solo llegan hasta 3 puntos. La puntuación final se obtiene al restar a una puntuación máxima de 25, que corresponde a hallazgos radiológicos normales, la suma del puntaje obtenido en cada una de las categorías, de forma tal que a menor puntaje mayor severidad de la enfermedad, siendo una herramienta útil para el seguimiento de estos pacientes (6,21).

Se considera la mejor técnica para evaluar el daño pulmonar, siendo el marcador más sensible y precoz de las alteraciones estructurales. Ver tabla 3

Tabla 3. Sistema de puntuación de Bhalla para TAC de tórax

| Características | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---------|--------------------|------------------------|-------|
| Severidad de las bronquiectasias | Ausente | Leve | Moderada | Grave |
| Engrosamiento peribronquial | Ausente | Leve | Moderado | Grave |
| Extensión de las bronquiectasias (segmentos) | Ausente | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Extensión de los tapones de moco (segmentos) | Ausente | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Saculaciones o abscesos (segmentos) | Ausente | 1-5 | 6-9 | >9 |
| Divisiones bronquiales afectadas (generaciones) | Ausente | >4 | >5 | >6 |
| Número de bullas | Ausente | <4 | <4 | >4 |
| | | Unilateral | Bilateral | |
| Enfisema (segmentos) | Ausente | 1-5 | >5 | - |
| Atelectasia - consolidación | Ausente | Subsegmen taria | Segmentaria / lobar | - |

Fuente: Jimenez T et al. Tomografía computarizada pulmonar en niños con fibrosis quística en Asturias. Anales de pediatría. Vol 62 (6): 535 – 542 DOI: 10.1157/13075546

Fuente: (6,21)

Esta escala ha demostrado una alta reproductibilidad inter e intra observador, lo que la hace de gran utilidad para la evaluación objetiva de los pacientes con fibrosis quística (18,19).

En el estudio realizado por de Jong et al (16), se demostró que las alteraciones estructurales en la TACAR aumentaron significativamente mientras que las pruebas de función pulmonar permanecían estables, por lo que concluyeron que la TACAR tiene una mayor sensibilidad en la detección de cambios estructurales en comparación a las pruebas de función pulmonar, siendo el principal hallazgo el aumento de la extensión y severidad de las bronquiectasias periféricas. Adicionalmente, identificaron cambios estructurales significativos en la TACAR incluso en pacientes pediátricos que tenían pruebas de función pulmonar dentro del rango de

normalidad, por lo que esta modalidad diagnóstica permite hacer un diagnóstico más temprano de la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ.

No obstante, esta es una modalidad diagnóstica que utiliza radiación ionizante (con una mayor dosis en comparación con una radiografía). Este es un factor importante en los pacientes con Fibrosis Quística, pues son individuos que en el transcurso de la vida requerirán la realización de múltiples estudios imagenológicos y esto implica una alta dosis de irradiación acumulada que inicia desde edades tempranas, en donde los tejidos son más sensibles a la radiación ionizante (16), debido a su alta tasa de crecimiento y replicación celular. Sin embargo, se han venido desarrollando una serie de protocolos que permiten realizar tomografías de calidad diagnóstica con menor dosis de radiación.

4.8.4 Resonancia Magnética

Para evitar la radiación ionizante en estos pacientes, se pueden realizar estudios por resonancia magnética (RM). Se ha demostrado que las bronquiectasias centrales se visualizan bien en la RM. Sin embargo, los bronquios a partir de la 3ª a 4ª generación se visualizan inadecuadamente. También la sensibilidad para detectar atrapamiento aéreo se considera mala. Además, se ha demostrado que la RM subestima la gravedad de las bronquiectasias en las vías aéreas más pequeñas. La fortaleza de la RM radica en la evaluación adicional de aspectos funcionales de los pulmones tales como la perfusión, hemodinámica pulmonar y ventilación. No obstante, la importancia clínica de estos hallazgos tiene que ser aún validada antes de que se puedan utilizar en el manejo rutinario clínico de los enfermos con FQ. Es por lo anterior, que se precisa una validación adicional de la RM de tórax para establecer su papel rutinario en la monitorización de la afectación pulmonar en la FQ. Desafortunadamente, en la mayoría de los hospitales existe una gran competencia por el tiempo de RM y los costos son sustancialmente más altos que los de TAC de tórax (14).

4.9 Tratamiento y manejo clínico de la fibrosis quística pulmonar

El tratamiento de la FQ comprende varios aspectos, pero el cubrimiento antibiótico de amplio espectro continúa siendo uno de los pilares fundamentales. Desde los primeros meses de vida, algunos pacientes sufren colonización e inflamación crónica endobronquial. La presencia de *Pseudomona aeruginosa* se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función

pulmonar, y es por esta razón que el tratamiento antibiótico dirigido contra este patógeno se ha convertido en la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. (20). El tratamiento se puede administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, dependiendo de la situación clínica del paciente, el patógeno aislado y su resistencia en el antibiograma (20).

Como parte del tratamiento también se utilizan otras estrategias. El suero salino hipertónico inhalado mejora la hidratación de la vía aérea consiguiendo mayor aclaramiento mucociliar. La N-acetilcisteína reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales, sin embargo, por el momento no hay pruebas suficientes para aconsejar su empleo en pacientes con FQ. Muchos han respondido favorablemente al uso de broncodilatadores, aunque la respuesta es variable y más evidente durante las exacerbaciones. El tratamiento a largo plazo con corticoides orales mostró beneficios iniciales en la función pulmonar que no se mantuvieron a largo plazo. Además, por sus efectos secundarios, se desaconseja su empleo prolongado.

Por último, la rehabilitación respiratoria, que comprende la fisioterapia respiratoria, el ejercicio gradual, la terapia postural y la educación sanitaria, ha mostrado grandes beneficios. Se debe iniciar en el mismo momento del diagnóstico, con un adecuado entrenamiento de los padres y del paciente (20).

Debido a la variedad de mutaciones genéticas implicadas y el amplio espectro de manifestaciones clínicas que se pueden presentar, haciendo cada paciente un caso único, se ha venido trabajando en el desarrollo de terapias dirigidas a corregir en sí mismo el defecto molecular o genético (terapia génica). *Ivacaftor*® es una de las primeras moléculas concebidas, de una larga lista de posibilidades, pero aún se encuentran en periodo de prueba (4).

Por último, el trasplante pulmonar sigue siendo una opción para aquellos pacientes con enfermedad pulmonar terminal o con alto riesgo de falla respiratoria, recordando que la FQ es la principal indicación de trasplante pulmonar en niños (1,20).

4.10 Estado del arte

Los estudios a nivel local sobre fibrosis quística son limitados, especialmente en lo referente a hallazgos radiológicos. Al revisar la literatura publicada para Colombia se identifican algunos estudios centrados especialmente en características genéticas de pacientes con FQ, como lo publicado por Keyeux et al (22) y Restrepo et al (23).

A nivel de Latinoamérica en 2,012 Gomez García y compañía, realizaron un estudio descriptivo con 13 pacientes menores de edad en un Hospital de alta complejidad en Cuba, evaluando hallazgos imagenológicos pleuropulmonares realizando una radiografía y tomografía de tórax a cada uno de ellos entre 2,009 y 2,010. Encontraron que 92% eran pacientes masculinos con edades más frecuentemente localizadas entre los 13-18 años (61.5%). Los hallazgos radiológicos más frecuentes en radiología convencional fueron las opacidades lineales (84.6%) seguidas por las lesiones noduloquísticas (76.9%), mientras que en tomografía el 100% de los casos presentaron engrosamiento peribronquial, bronquiectasias en 92.3% y enfisema pulmonar en 61.5%. En ningún caso se diagnosticaron abscesos. Para este estudio se utilizaron las escalas de Brasfield para evaluar los hallazgos en rayos X y la escala de Brody en el caso de tomografía, clasificando a la mayoría de los pacientes (61.5%) en un grado moderado de severidad para el momento del estudio (24).

Pedrosa et al en 2014 publicaron un estudio en el cual evaluaron 254 radiografías de tórax de 67 pacientes pediátricos con FQ, usando la escala de Brasfield para evaluar evolución en el tiempo de los hallazgos radiológicos. Concluyeron que el puntaje de Brasfield tiende a disminuir con el tiempo, es decir, con el incremento en el daño causado por la enfermedad, y que los pacientes diagnosticados más tardíamente y colonizados por *Pseudomona aeruginosa* se asociaban a peores puntajes (25).

Se han realizado también estudios que comparan la capacidad de los diferentes sistemas de puntuación propuestos en FQ. Gutiérrez et al realizaron una evaluación de dos sistemas de clasificación (Brasfield y Chrispin-Norman) en imágenes de radiografía de tórax pero tomando únicamente pacientes en edad adulta, reclutando un total de 24 casos, concluyendo que ambos sistemas presentan una buena correlación intra- e interobservador así como con las pruebas de función pulmonar (26).

En el caso de la tomografía de tórax uno de los primeros en realizar este tipo de estudios fue el propio Bhalla, quien en 1,991 publicó su sistema de puntuación en FQ realizando un estudio retrospectivo en 14 pacientes con edades entre 5 y 42 años, encontrando que el engrosamiento peribronquial estaba presente en 92.9% de los pacientes, seguido por las bronquiectasias (78.6%), bullas en 50% y enfisema solo en 7.1%. Además, demostró que la TAC es superior a la radiografía de tórax en la detección de bronquiectasias y tapones mucosos incluso en etapas tempranas de la enfermedad (21).

Otros estudios como el de Albi et al evaluaron la aplicación y fiabilidad del sistema de clasificación de Bhalla en una muestra de 48 pacientes pediátricos con diagnóstico de FQ atendidos en un hospital de Madrid – España, demostrando que hay un elevado grado de concordancia intra- e interobservador para este sistema de puntuación, y además concluyendo que existen categorías difíciles de valorar como el compromiso de generaciones bronquiales y en el otro extremo categorías relativamente fáciles de interpretar como las bronquiectasias, el engrosamiento peribronquial y los tapones mucosos (6).

5. Objetivos

5.1 *Objetivo General*

Caracterizar los hallazgos radiológicos pulmonares en pacientes con fibrosis quística atendidos a partir del año 2014 y con controles hasta 2022 en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana.

5.2 *Objetivos Específicos*

- Caracterizar las variables clínicas y demográficas de la población diagnosticada con FQ.
- Describir los tipos de mutaciones más frecuentes en las pruebas genéticas realizadas en los pacientes con FQ.
- Calcular la prevalencia de FQ por periodo, teniendo en cuenta la totalidad de pacientes atendidos en la consulta de neumología pediátrica en el mismo periodo de tiempo.
- Describir los hallazgos radiológicos en la última radiografía de tórax realizada.
- Describir los hallazgos radiológicos en TAC de tórax aplicando la escala de Bhalla.
- Comparar la evolución de la severidad de la enfermedad según los puntajes de escala de Bhalla (que toma en cuenta los hallazgos radiológicos en TAC de tórax).

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de Estudio

Estudio descriptivo observacional en pacientes con imágenes diagnósticas a partir del año 2,014 y con control médico por su diagnóstico hasta marzo 2,022 en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica de Colombia.

6.2 Población y muestra

- Universo: Pacientes con Fibrosis Quística.
- Población accesible: Pacientes con Fibrosis Quística en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica de Colombia.
- Población en estudio: Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica de Colombia, a quienes se les haya realizado el diagnóstico médico desde enero de 2,014 en adelante y tengan estudios imagenológicos realizados en la institución hasta el año 2,022.
- Tipo de muestreo: Consecutivo por conveniencia.
- Muestra: Al ser un estudio descriptivo, no se realizó un cálculo del tamaño muestral. Se contó con un total de 51 pacientes con Fibrosis Quística en la institución. Se atienden un total de 29,500-30,000 pacientes por año en la consulta de Neumología de ambas instituciones (en conjunto).

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de Inclusión
 - Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística reportado en la Historia clínica, que cuenten con estudios imagenológicos realizados al momento del diagnóstico inicial.

- Criterios de Exclusión
 - No hay criterios de exclusión

6.4 Definición y operacionalización de variables

A continuación, se relacionan las variables a estudiar (Ver tabla 4)

Tabla 4. Definición de Variables

| Nombre de la variable | Definición | Naturaleza | Escala | Unidades o categorías |
|---------------------------------|---|-------------------|---------------------|------------------------------------|
| Edad | Cantidad de meses cumplidos desde el nacimiento hasta el control médico cuando se sospecha la fibrosis quística | Cuantitativa | Continua, de razón | Tiempo registrado en meses |
| Edad al momento del diagnóstico | Tiempo desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico inicial de Fibrosis Quística. | Cuantitativa | Continua, de razón. | Tiempo registrado en meses de edad |
| Edad al momento del | Edad del paciente en el | Cuantitativa | Continua, de razón. | Tiempo registrado en meses de edad |

| | | | | |
|-------------------------------|---|-------------|---------|--|
| estudio imagenológico inicial | momento en el que se realizó el primer estudio imagenológico posterior al diagnóstico de Fibrosis quística. | | | |
| Sexo | Identificación sexual del paciente | Cualitativa | Nominal | 0.Hombre 1.Mujer |
| Tipo de estudio | Modalidad de imagen solicitada. | Cualitativa | Nominal | 0. Radiografía 1. Tomografía computarizada. 2. Ecografía |
| Radiografía de tórax | Hallazgos de la última radiografía de tórax disponible | Cualitativa | Nominal | 0.Atrapamiento aéreo 1.Engrosamiento peribronquial 2.Bronquiectasias 3. Lesiones quístico-nodulares 5. Atelectasia/ consolidación |
| Tomografía de tórax inicial | Hallazgos de la tomografía de tórax al momento del diagnóstico | Cualitativa | Ordinal | Puntuación final 1 - 25 |

| | | | | |
|--|---|--------------|---------------------|---|
| | inicial (escala Bhalla) | | | |
| Tomografía de tórax final | Hallazgos de la última tomografía de tórax disponible (escala de Bhalla) | Cualitativa | Ordinal | Puntuación final 1 - 25 |
| Edad al momento del estudio imagenológico de seguimiento (o final) | Edad del paciente en el momento en el que se realizó el estudio imagenológico de seguimiento posterior. | Cuantitativa | Continua, de razón. | Tiempo registrado en meses de edad |
| Estudio genético | Realización o no de estudio diagnóstico genético y tipo de mutación encontrada. | Cualitativa | Nominal | 0. No se realizó estudio genético. 1. Mutación DF508 2. Otras mutaciones 3. No se detectó mutación |
| Otras mutaciones encontradas | Descripción de la mutación detectada | Cualitativa | Nominal | Opciones de respuesta |

6.5 Técnicas de información y recolección de datos

6.5.1 Fuentes de información

Se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana entre Enero de 2014 y Marzo de 2022 con diagnóstico de Fibrosis Quística, en quienes se les haya realizado estudios imagenológicos en la Fundación Cardioinfantil. Adicionalmente se revisaron los reportes e imágenes diagnósticas que reposan en el servicio institucional sistema RIS-PACS.

6.5.2 Procedimiento para obtención de información

Se solicitó autorización a los comités de investigación y de ética médica de la Fundación Cardioinfantil para la realización del proyecto de investigación y así tener acceso a las historias clínicas y reportes de estudios imagenológicos. Una vez se contó con la autorización, se inició la recolección de datos por un periodo estimado de 12 meses, durante varias jornadas programadas para tal fin.

El presente estudio no requirió de la realización de entrevistas ni de capacitación previa para la recolección de información. La interpretación de cada uno de los resultados imagenológicos fue hecha por los investigadores del estudio.

Se revisaron los hallazgos de radiografías de tórax en pacientes con fibrosis quística, evaluando la última radiografía disponible en el sistema.

Respecto a los hallazgos en tomografía computarizada de tórax, los hallazgos se evaluaron mediante la escala de Bhalla (ver tabla 2) tomando el estudio más antiguo y luego comparándolo con el más reciente, determinando de esta forma cambios en la puntuación, evolución radiológica de la enfermedad y tiempo transcurrido entre estudios.

A partir de la Historia Clínica institucional se obtuvieron datos clínicos y demográficos de los pacientes (edad, sexo), así como información relevante en el contexto de la patología (estudio genético, tipo de mutación).

Se hizo una revisión de todas las variables recolectadas en el estudio y una posterior descripción de estas, basadas en un cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y el uso de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Adicionalmente, se utilizó un apoyo del estudio en gráficas para

describir las variables recolectadas de interés. Se calculó la frecuencia de los diferentes hallazgos imagenológicos pulmonares en los pacientes con Fibrosis quística, y si es posible, se hizo un análisis estratificado de la condición de interés.

La totalidad de la información recolectada fue almacenada de forma anonimizada en un equipo seguro con clave de acceso, y custodiado por los investigadores principales, quienes son los únicos que podían acceder a las historias clínicas, así como a la información obtenida. No se almacenó información que permita identificar a los pacientes incluidos en el estudio.

6.6 Procesamiento de Análisis de Datos (Procesamiento y Análisis)

Los datos fueron almacenados y analizados con el programa *MS Excel* en un formato diseñado para tal fin.

Se describieron las características demográficas y clínicas de los participantes, utilizando frecuencias y porcentajes en el caso de variables categóricas y mediante mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Para analizar los datos de hallazgos radiológicos se utilizaron frecuencias y porcentajes y se presentaron los resultados estratificados. Se calculó la mediana para la variable de edad en el momento de diagnóstico inicial globalmente y de acuerdo con la presencia de mutaciones genéticas.

Se calculó la prevalencia de periodo teniendo en cuenta la totalidad de consultas por neumología pediátrica (por todas las causas) hechas por nueve especialistas institucionales, por año. Este dato es considerado el denominador y el numerador la totalidad de pacientes con fibrosis quística.

7. Aspectos Éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la séptima revisión de la Declaración de Helsinki, realizada el 19 de octubre de 2,013, en la cual se establece una mayor protección de los sujetos participantes en investigación (27).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1,993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”(28).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría *Sin Riesgo*, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. La investigación se limitó a la revisión de historias clínicas y estudios imagenológicos realizados, sin requerir contacto con los sujetos incluidos.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta la ley 1581 de 2,012 de protección de datos personales “Habeas Data” que se aplica a las bases de datos o archivos que contengan datos personales de personas naturales. En este estudio en particular, se dio manejo a datos personales que podrían ser considerados como información sensible (al ser un estudio relacionado con una patología crónica y progresiva, que podría ser motivo de discriminación) así como por el hecho de que se incluyeron individuos menores de edad, en condición de vulnerabilidad dada su condición de base. Por lo anterior, los investigadores estuvieron siempre orientados a la protección de los intereses de dichos individuos, mediante la obtención de información que brindará un mayor conocimiento sobre la Fibrosis Quística, desde el punto de vista imagenológico, para así mejorar, en alguna medida, las condiciones actuales de los individuos con diagnóstico de Fibrosis Quística, permitiendo proporcionar un manejo integral y apropiado de su patología de base (29) y evitar una progresión temprana de la enfermedad.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores, según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1,993 del Ministerio de Salud.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al

manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1,993, Ley 23 de 1,981, Decreto 3380 de 1,981, Resolución 008430 de 1,993 y Decreto 1,995 de 1,999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

De manera particular, se hace la aclaración de que toda la información recolectada de los sujetos partícipes en el estudio es organizada y salvaguardada en un equipo de computación portátil propiedad de los investigadores. Este equipo cuenta con ingreso seguro mediante clave personalizada, la cual es de conocimiento exclusivo por los investigadores, garantizando de esta forma que la información sensible no esté disponible para ninguna otra persona en caso de pérdida o robo del equipo. Además, esta misma información tiene una copia de seguridad alojada en un servidor externo en línea, que solo puede ser consultada mediante una clave de acceso única, personal e intransferible.

Toda la información recolectada se mantiene en las bases de datos ya mencionadas durante el tiempo que dure la recolección, análisis y elaboración del informe final del estudio, estimando un tiempo cercano a un año desde el inicio de la búsqueda de datos. Luego de considerar finalizado el estudio toda la información recolectada será destruida, mediante la eliminación de las bases de datos almacenadas en el equipo portátil y en línea, así como cualquier otro tipo de material informático o físico que pueda contener información considerada sensible. Se mantiene absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse. Finalmente, se declara que la titularidad de la información contenida en los resultados de la investigación será para el investigador principal (Albert Francisco Polania Mosquera).

Número de acta de aprobación del trabajo en FCI, por parte del comité de investigaciones con el acta número DDI – 4400 – 2020, y por parte del comité de ética de la FCI y Fundación Neumológica Colombiana DDI 0049 – 2020. Ver anexos 1 y 2.

8. Consideraciones administrativas

8.1 Cronograma

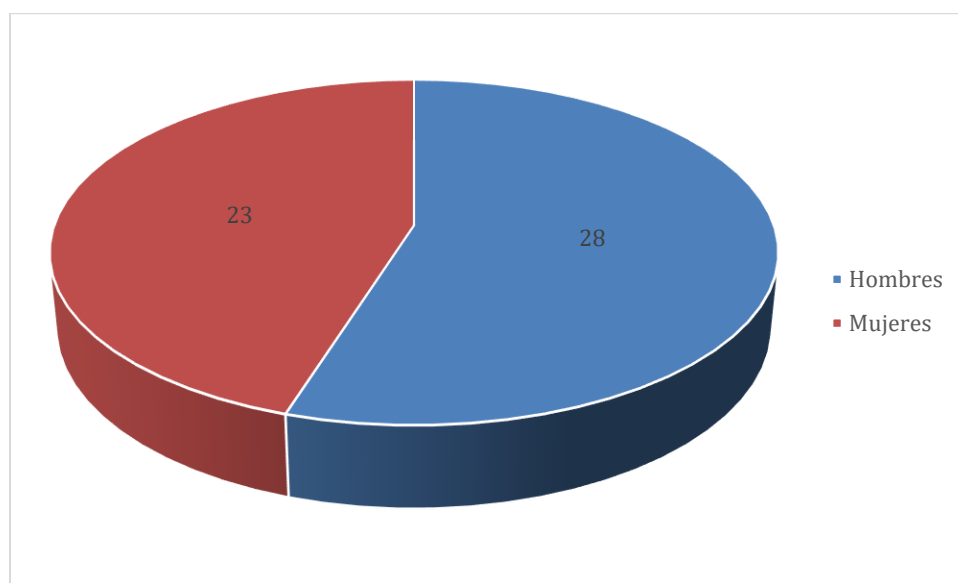
Tabla 5. Tiempos estimados en la realización del estudio.

| Actividad | | Meses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| 1 | Redacción del Proyecto | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Evaluación inicial por el comité de investigaciones y de Ética médica | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Corrección del proyecto según sugerencias realizadas por los comités y aprobación final. | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Recolección de datos, revisión de historias clínicas e imágenes | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | |

9. Resultados

En el periodo de estudio se identificaron 51 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad de 2,05 años (Rango intercuartílico [RIQ]: 9 meses a 8 años y 7 meses). 15 pacientes (29,4%) eran menores de 1 año. El paciente más joven al momento del diagnóstico fue un recién nacido y el de mayor edad tenía 30 años.

Figura 3. *Distribución de la población por sexo (n=51)*



En cuanto a la cantidad de estudios imagenológicos realizados a la población en estudio, siguiendo el curso y seguimiento clínico de la enfermedad, se encontró que se tomaron una mediana de 9 radiografías, 2 TAC y una mediana de 4 ultrasonidos en el estudio del curso clínico de la enfermedad por paciente (Ver tabla 7).

Tabla 7. Cantidad de estudios realizados en la población en estudio (n=51)

| Variable | Cantidad de repeticiones del estudio (mediana, RIQ) |
|---------------------|--|
| Radiografías | |
| Mediana, rango IQ | 9 (RIQ 6-13) |
| Min - max | 1 - 88 |
| TAC | |
| Mediana, rango IQ | 2 (RIQ 1 – 4) |
| Min - max | 0 - 48 |
| Ultrasonido | |
| Mediana, rango IQ | 4 (2 – 6) |
| Min - max | 0 – 24 |

Con respecto a los estudios paraclínicos adicionales para el diagnóstico, se encontró que a 35 pacientes les tomaron electrolitos en sudor, entre los cuales el 66,7% (n=34) obtuvo resultado positivo; les realizaron estudio genético al 72,5% (n=37) de los pacientes, de los cuales obtuvieron un resultado de mutación positiva en el gen DF 508 un total de 17 pacientes (33,3% de la población). (Ver tabla 8)

Tabla 8. Otros estudios realizados en la población en estudio (n=51)

| Paraclínicos | n | % |
|------------------------------|----------|----------|
| Electrolitos en sudor | | |
| Negativos | 1 | 2,0% |
| Positivos | 34 | 66,7% |
| No tiene | 16 | 31,4% |
| Estudio Genético | | |
| Si | 37 | 72,5% |
| No tiene | 14 | 27,5% |
| Mutación DF 508 | | |
| Si | 17 | 33,3% |
| No | 20 | 39,2% |
| No confirmado/no aplica | 14 | 27,4% |

Con respecto al estudio genético, 11 pacientes presentaron otro tipo de mutaciones también causantes de la enfermedad; a 9 pacientes no se les encontró mutación alguna (Ver tabla 9).

Tabla 9. Resultados del estudio genético, relacionado con mutación causante de la enfermedad (n=37)

| Tipo de mutación en el estudio genético | n | % |
|---|---|-------|
| Delta F508 | | |
| Delta F508 no especificado | 9 | 24,3% |
| Delta F508 heterocigota | 2 | 5,40% |
| Delta F508 homocigota | 6 | 16,2% |
| Otras mutaciones (no F508) | | |
| Alelo 1p arg 1066Cys y alelo 2 múltiples exogenes | 1 | 2,70% |
| Homocigota C.1624g>T (P.GLy542*) | 1 | 2,70% |
| Heterocigota C3484 | 1 | 2,70% |
| Secuenciación CFTR no conclusiva. | 1 | 2,70% |
| c.1624Glc.489+1G | 1 | 2,70% |
| c580-1g>t y c.3189 G>A | 1 | 2,70% |
| Heterocigota c3483 C en gen CTFR | 1 | 2,70% |
| Heterocigoto SLC12a5 | 1 | 2,70% |
| Polimorfismo M470V en exon 10 | 1 | 2,70% |
| Heterocigoto C.48463846G>A(p.trip1282ter)yc.1521_1) | 1 | 2,70% |
| Sec CTFR C.3846G>A(p.TRP1282* y C.3955_395 | 1 | 2,70% |
| Mutación no detectada | 9 | 24,3% |

Con respecto a la última radiografía de tórax realizada el hallazgo más común fue el engrosamiento peribronquial con 48 casos (94,1%), lesiones quísticas nodulares en 37 casos (27,4%) y atrapamiento aéreo en 17 casos (27,4%). Menos frecuente se encontraron pacientes con atelectasia en 14 casos y derrame pleural en 10 casos. Ninguno tenía dispositivos médicos. (Ver tabla 10).

Tabla 10. *Hallazgos en radiografía en la población en estudio (n=51)*

| Características en radiografía | n | % |
|---------------------------------------|----------|----------|
| Engrosamiento peribronquial | 48 | 94,12% |
| Lesiones quísticas nodulares | 37 | 72,55% |
| Atrapamiento aéreo | 17 | 33,3% |
| Atelectasia o consolidación | 14 | 27,4% |
| Derrame pleural | 10 | 19,6% |
| Dispositivos médicos | 0 | 0,00% |

Con respecto a los estudios de TAC, se hicieron a 45 pacientes (88,2%) de la población en estudio.

La mediana de años entre el diagnóstico del paciente y la realización del primer TAC fue 7,9 años (Rango: 0 – 32 meses con un RIQ: 4,7 años a 17,3 años).

En el TC inicial se encontró mayor cantidad de pacientes con bronquiectasias grave, con una extensión entre 1 y 5 segmentos pulmonares, con engrosamiento bronquial moderado, y una extensión de tapones mucosos entre 1-5 segmentos pulmonares; la afectación pulmonar comprometía hasta 6° generación del árbol bronquial, predominó la ausencia de abscesos y pocos pacientes tenían bullas o enfisema. (Ver tabla 11).

Tabla 11. *Hallazgos en TAC inicial de la población en estudio siguiendo los supuestos de la escala de valoración de Bhalla (n=45)*

| Características | n | % |
|------------------------------|----------|----------|
| Severidad de bronquiectasias | | |
| 0 Ausentes | 10 | 22,2% |
| 1 Leve | 12 | 26,6% |
| 2 Moderadas | 6 | 13,3% |
| 3 Grave | 17 | 37,7% |

| | | |
|---|----|-------|
| Extensión de las bronquiectasias | | |
| 0 Ausentes | 10 | 22,2% |
| 1 Entre 1 y 5 | 15 | 33,3% |
| 2 Entre 6 y 9 | 6 | 13,3% |
| 3 >9 | 14 | 31,1% |
| Engrosamiento peribronquial | | |
| 0 Ausentes | 7 | 15,5% |
| 1 Leve | 10 | 22,2% |
| 2 Moderadas | 27 | 60,0% |
| 3 Grave | 1 | 2,22 |
| Extensión de los tapones mucosos | | |
| 0 Ausentes | 11 | 24,4% |
| 1 Entre 1 y 5 | 27 | 60,0% |
| 2 Entre 6 y 9 | 4 | 8,89% |
| 3 >9 | 3 | 6,67% |
| Saculaciones o abscesos | | |
| 0 Ausentes | 44 | 97,7% |
| 1 Entre 1 y 5 | 0 | 0,00% |
| 2 Entre 6 y 9 | 1 | 2,22% |
| 3 >9 | 0 | 0,00% |
| Generaciones de divisiones bronquiales afectadas | | |
| 0 Ausente | 11 | 24,4% |
| 1 >4° generación | 4 | 8,89% |
| 2 >5° generación | 8 | 17,7% |
| 3 > 6° generación | 22 | 48,8% |
| Número de bullas | | |
| 0 Ausente | 43 | 95,5% |
| 1 Unilateral | 1 | 2,22% |
| 2 Bilateral (no>4) | 0 | 0,00% |
| 3 >4 | 1 | 2,22 |

| | | |
|-------------------------------|----|-------|
| Enfisema | 44 | 97,7% |
| 0 Ausentes | 1 | 2,22% |
| 1 Entre 1 y 5 | 0 | 0,00% |
| 2 >5 | | |
| <hr/> | | |
| Atelectasias/ consolidaciones | | |
| 0 Ausente | 24 | 54,5% |
| 1 Subsegmentario | 9 | 20,4% |
| 2 Subsegmentario - lobar | 11 | 25,0% |

El puntaje en la escala de Bhalla (n=45), en el TAC inicial tuvo una mediana de 17, con un rango de variación (valores min- máx.) entre 9 y 25 (Mediana: 17; RIQ: 13-24). A menor puntaje, mayor severidad de la enfermedad en la población en estudio.

En 28 pacientes (56%) se recolectó información del último TAC realizado, ya que de los restantes 23, un caso no tenía ningún TAC y 22 casos solo tenían 1 TAC realizado en la institución.

El tiempo entre la fecha de diagnóstico y la toma del último TAC inicial descrito tuvo una mediana de 12,6 meses (RIQ: 8,7 – 18,4).

El tiempo entre la toma de TAC inicial y el último TAC descrito realizado en la institución fue de 3,3 meses en mediana (RIQ: 1,7 – 4,4).

En el TAC final predominaron los pacientes con bronquiectasias grave, con una extensión en > 9 segmentos pulmonares, con engrosamiento bronquial moderado, y una extensión de tapones mucosos entre 1-5 segmentos pulmonares; la afectación pulmonar comprometía hasta 6° generación del árbol bronquial, no se encontraron abscesos.

Las bullas y el enfisema se mantuvieron casi ausentes (Ver tabla 12).

Tabla 12. *Hallazgos último TAC en la población en estudio (n=28)*

| Características | n | % |
|---|----------|----------|
| Severidad de bronquiectasias | | |
| 0 Ausentes | 4 | 14,2% |
| 1 Leve | 4 | 14,2% |
| 2 Moderadas | 5 | 17,8% |
| 3 Grave | 15 | 53,5% |
| Extensión de las bronquiectasias | | |
| 0 Ausentes | 4 | 14,2% |
| 1 Entre 1 y 5 | 4 | 14,2% |
| 2 Entre 6 y 9 | 6 | 21,4% |
| 3 >9 | 14 | 50,0% |
| Engrosamiento peribronquial | | |
| 0 Ausentes | 3 | 10,7% |
| 1 Leve | 9 | 32,1% |
| 2 Moderadas | 14 | 50,0% |
| 3 Grave | 2 | 7,14% |
| Extensión de los tapones mucosos | | |
| 0 Ausentes | 4 | 14,2% |
| 1 Entre 1 y 5 | 18 | 64,2% |
| 2 Entre 6 y 9 | 4 | 14,2% |
| 3 >9 | 2 | 7,14% |
| Saculaciones o abscesos | | |
| 0 Ausentes | 28 | 100,0% |
| 1 Entre 1 y 5 | 0 | 0,00% |
| 2 Entre 6 y 9 | 0 | 0,00% |
| 3 >9 | 0 | 0,00% |
| Generaciones de divisiones bronquiales afectadas | | |
| 0 Ausente | 4 | 14,2% |
| 1 >4° generación | 3 | 10,7% |
| 2 >5° generación | 1 | 3,57% |

| | | |
|-------------------------------|----|-------|
| 3 > 6° generación | 20 | 71,4% |
| Número de bullas | | |
| 0 Ausente | 27 | 96,4% |
| 1 Unilateral | 1 | 3,57% |
| 2 Bilateral (no>4) | 0 | 0,00% |
| 3 >4 | | |
| Enfisema | | |
| 0 Ausentes | 27 | 96,4% |
| 1 Entre 1 y 5 | 1 | 3,57% |
| 2 >5 | 0 | 0,00% |
| Atelectasias/ consolidaciones | | |
| 0 Ausente | 14 | 50,0% |
| 1 Subsegmentario | 2 | 7,14% |
| 2 Subsegmentario - lobular | 12 | 42,8% |

En cuanto a la evolución de la severidad de la enfermedad según hallazgos radiológicos, se encontró que aumentó la extensión de las bronquiectasias, de 1-5 a > 9 segmentos afectados en la población en estudio, mientras que el engrosamiento bronquial moderado, y la extensión de tapones mucosos se mantuvo igual. Mejoraron los abscesos.

En cuanto al puntaje de la escala de Bhalla, (teniendo en cuenta únicamente los 28 pacientes con TAC final) la diferencia de puntaje entre el TAC inicial y el TAC final fue menor en 15 casos (53,6%) (con una mediana de empeoramiento: -2 puntos RIQ: -1 a -3); fue mayor en 6 pacientes (21,4%) (con una mediana de mejoría: +1 punto; RIQ: 1 a 3); y permaneció igual en los 7 pacientes (25,0%) restantes, con una mediana de puntaje de 14 puntos en la escala de Bhalla, RIQ 13-19) (Ver tabla 13).

Tabla 13. Puntajes en la escala de Bhalla entre el TAC inicial y el TAC final (n=28)

| | Mediana | IQ | Min - max | p |
|-------------|----------------|-----------|------------------|----------|
| Tac inicial | 14 | 10-20 | 9 - 25 | 0,64 |
| Ultimo TAC | 13-14 | 10-23 | 8 - 25 | |

No hubo diferencia significativa entre los valores de la escala de Bhalla en el TAC inicial, comparado con el TAC final (p 0,64).

A 1 (1,96%) de los pacientes se le realizó trasplante bipulmonar de donante cadavérico como medida de salvación por falla respiratoria inminente, presentando evolución favorable.

Durante el tiempo de seguimiento 2 (3,8%) pacientes fallecieron por complicaciones respiratorias después de un tiempo prolongado de hospitalización.

Se calculó una prevalencia de 1,7 / 1,000 pacientes atendidos por neumología pediátrica, en el periodo de estudio (lo que corresponde a <1%).

10. Discusión

La fibrosis quística es una enfermedad relativamente infrecuente, pero con una importante afectación multisistémica, especialmente sobre el sistema respiratorio. La prevalencia de periodo en el presente estudio fue <1% en los pacientes atendidos por neumología pediátrica, en el periodo de estudio. Debido a que es un trastorno de herencia autosómica recesiva las personas afectadas usualmente debutan a edades muy tempranas (la edad de diagnóstico promedio en el mundo es de 6 meses, en Colombia es de 3 años de edad), con una morbimortalidad elevada llegando solamente algunos de ellos a la edad adulta; sin embargo, gracias a que en los últimos años se han hecho importantes progresos en el tratamiento dirigido a retrasar el daño sistémico resultante, las tasas de supervivencia empiezan a prolongarse. Incluso, terapias como el trasplante pulmonar se han usado con buenos resultados (30).

Las imágenes diagnósticas siempre han jugado un papel importante en el estudio de la fibrosis quística, ya que permiten evaluar alteraciones desde estadios muy tempranos, aún asintomáticos, realizar seguimiento de las diferentes complicaciones y establecer cambios en las estrategias terapéuticas basados en los hallazgos imagenológicos (24). Es por lo anterior, y debido a que en nuestro país la información al respecto es limitada, que se realizó este estudio haciendo principal énfasis en los hallazgos en imágenes diagnósticas.

Tal como lo describieron Gomez García y compañía, en el presente estudio la mayoría de las pacientes eran de sexo masculino (53%), acorde con lo descrito en la mayoría de los estudios reportados (24). Así mismo, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 2 años, con algunos pacientes presentando sospecha de fibrosis quística por manifestaciones clínicas desde su nacimiento, hecho que resalta la importancia de proponer en un futuro cercano un programa de tamizaje y detección temprana de esta patología para nuestro país, tal como se ha hecho ya en varios países del primer mundo, mejorando la expectativa de vida al iniciar de forma precoz un manejo específico (31).

En nuestros pacientes pudimos determinar que la radiografía de tórax fue el estudio imagenológico más practicado, con una mediana de 9 radiografías por paciente. Sin embargo, llamó la atención el hecho de que algunos de estos pacientes llegaron a tener hasta 88 radiografías en su corto tiempo de vida al momento de terminar esta revisión. Con las tomografías no fue la excepción, con un promedio de 2 TAC por paciente y un máximo de

24 en uno de ellos. Este resultado nos obliga a poner en consideración el principio ALARA (tan pocas como sean posibles, de su traducción del inglés “*As Low As Reasonably Achievable*”), el cual dictamina que los estudios de imágenes diagnósticas se deberían realizar con la mejor calidad diagnóstica siempre y cuando se exponga a la menor dosis de radiación posible. Es comprensible que los pacientes con FQ, al ser esta una enfermedad con constantes recaídas y complicaciones, requerirán de una mayor realización de todo tipo de evaluaciones paraclínicas, incluyendo imágenes diagnósticas que exponen al paciente a radiación ionizante. Es probable que estos pacientes no manifiesten los esperados efectos biológicos estocásticos y especialmente determinísticos, debido a que la mayoría no logran sobrevivir a la edad adulta. Sin embargo, se debe trabajar en forma constante para que se realicen solamente los estudios pertinentes en cada caso y para que estos sean practicados con la menor dosis de radiación posible.

En cuanto a los hallazgos radiológicos específicos, se pudo demostrar que el engrosamiento peribronquial es el hallazgo más frecuente en las radiografía de tórax, siendo esta una manifestación presente desde los primeros estadios de la fibrosis quística, como también lo han demostrado otros autores (17,24).

Las lesiones quísticas/nodulares típicas de la enfermedad quedaron en segundo lugar, seguidas por los signos de atrapamiento aéreo, siendo esta última una manifestación más tardía de la enfermedad. En el seguimiento institucional, ninguno de estos pacientes presentó dispositivos médicos como catéteres pleurales o tubos de toracostomía, indicando que las complicaciones pleurales de la fibrosis quística son raras en la población de estudio.

El seguimiento de los estudios de tomografía axial computada demostró hallazgos interesantes. Al evaluar los resultados en distintos momentos del tiempo (TAC inicial y último TAC realizado) se pudo encontrar que las bronquiectasias estaban presentes en casi un 80% de los pacientes al momento del estudio inicial, indicando que estos estudios fueron realizados en etapas de la enfermedad donde ya habían transcurrido al menos un par de años, dado que el daño bronquial permanente requiere de una noxa repetitiva y constante por un largo periodo de tiempo. Al igual que en las radiografías, los signos de engrosamiento peribronquial estuvieron presentes en casi 85% de la población al momento del TAC inicial, en contraste con hallazgos como las bullas y enfisema que se diagnosticaron en menos de 5% de los pacientes.

El puntaje de Bhalla obtenido en tomografía de tórax ha demostrado tener una buena correlación con el estadio clínico del paciente y con las pruebas de función pulmonar. La mediana del puntaje en el TAC inicial fue de 17, considerado un estadio moderado, con algunos pacientes con valores mucho más bajos (9 puntos) y otros con hallazgos tomográficos completamente normales (25 puntos). En el último TAC realizado se pudo demostrar que la severidad y extensión de las bronquiectasias iba en ascenso. De la misma forma, el puntaje de Bhalla disminuyó, es decir empeoró, en más de la mitad de los pacientes y se mantuvo igual en 25%, hallazgos que demuestran el curso natural de la enfermedad pero que requieren de una mayor correlación con una gran cantidad de matices a tener en cuenta: adherencia y disponibilidad de tratamiento, severidad de las complicaciones, nivel socioeconómico, grado de educación de los cuidadores, acceso a sistemas de salud, entre otros, información que sobrepasa el alcance de este trabajo.

Durante el seguimiento se pudo evidenciar que dos pacientes fallecieron por complicaciones respiratorias (3,9% de la muestra) a pesar de una estancia hospitalaria prolongada y un manejo médico integral, demostrando nuevamente la importante morbimortalidad ligada a la enfermedad. Asimismo, solo 1 paciente fue sometido a trasplante bipulmonar durante los ocho años de seguimiento, poniendo en evidencia las falencias que se mantienen aún en nuestro medio sobre el tema de donación de órganos y la necesidad de crear mayor consciencia al respecto.

El alcance de este proyecto es multisectorial, no solo porque involucra dos de las más importantes instituciones de salud en atención a población pediátrica, sino porque en términos de complejidad, reciben un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística derivados de otros niveles de atención, lo cual permite conocer la población afectada por esta patología no solo del área de Bogotá, sino también de múltiples regiones del país. Hasta el momento existen pocas investigaciones en Colombia y América Latina sobre el comportamiento imagenológico de la Fibrosis quística y la mayoría de información utilizada para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes es obtenida de estudios en países del primer mundo. Es por esta razón, que el principal beneficio de este estudio es para los pacientes, esperando impactar positivamente en su proceso fisiopatológico, favoreciendo la detección temprana de complicaciones y progresión de la patología y, así mismo, la atención necesaria de forma prematura.

En términos de proyecto de investigación el presente contribuye a disminuir la morbilidad de patologías complejas, como la Fibrosis quística, y se considera que tiene un importante valor, puesto que se pretende mejorar la detección y tratamiento precoces de complicaciones que son responsables de un mayor costo de atención, mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayor prevalencia de procesos irreversibles e incapacitantes (neumopatía terminal, necesidad de trasplante pulmonar, requerimiento de oxígeno permanente).

La principal limitante del presente estudio es que al tener un diseño descriptivo su principal objetivo se limita a la descripción de los hallazgos imagenológicos en un tiempo determinado y no permite realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes, así como identificar posibles asociaciones entre las variables estudiadas.

Adicionalmente, al realizarse una recolección de la información de forma retrospectiva, está sujeta a un adecuado diligenciamiento de la historia clínica, así como la posibilidad de acceder a las imágenes diagnósticas.

Aun así, se tiene como fortaleza una muestra importante de pacientes con una prevalencia de 1,7 por cada 1000 pacientes atendidos en neumología pediátrica, en la cual se permite observar los hallazgos de la población en estudio, y los cuales son compatibles con otras series a nivel mundial.

Es necesario considerar las características imagenológicas de esta enfermedad a nivel pulmonar como un seguimiento de la severidad de la enfermedad, y así determinar mejoras en el tratamiento a mediano y largo plazo.

11. Conclusiones y recomendaciones

- En cuanto a las variables clínicas y demográficas de la población diagnosticada con FQ se encontró que la edad de diagnóstico a nivel nacional sobrepasa la edad ideal en otros países, 2 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino.
- La mutación DF 508 fue la más frecuentemente documentada (33,3%).
- En los hallazgos de las radiografías de tórax predominaron el engrosamiento peribronquial, las lesiones quísticas nodulares y el atrapamiento aéreo, similar a lo reportado en otros estudios.
- Respecto a los hallazgos radiológicos en TAC aplicando la escala de Bhalla se encontró que en el 85% predominó el engrosamiento peribronquial, seguido de las bronquiectasias y en muy pocos pacientes enfisema o bullas.
- La prevalencia de fibrosis quística por periodo fue de 1,7 por cada 1000 pacientes atendidos en neumología pediátrica.
- Con respecto a la evolución de la severidad de la enfermedad según hallazgos radiológicos, se encontró que a la mayoría de los pacientes que se les hizo un seguimiento con TAC, la mitad mostró curso progresivo de la enfermedad, con sutil empeoramiento de esta.
- La gran dosis de radiación que reciben estos pacientes, por el elevado número de estudios realizados, es un hallazgo para tener en cuenta en el seguimiento.
- No menos importante, en Colombia se hace un diagnóstico tardío en comparación con otros países, por lo que se debe recomendar la implementación de un programa de tamizaje neonatal para su diagnóstico precoz.

12. Referencias

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. noviembre de 2016;388(10059):2519-31.
2. Kang J, Litmanovich D, Bankier AA, Boiselle PM, Eisenberg RL. Manifestations of Systemic Diseases on Thoracic Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. noviembre de 2010;39(6):247-61.
3. Vásquez, C A R, Daza,W. Fibrosis quística en Colombia [Internet]. 2010 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2017/06/fqColombia.pdf>
4. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. 2014.
5. Cleveland RH, Sawicki GS, Stamoulis C. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2015;1624-8.
6. Albi G, Rayón-aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-esparza E. Fibrosis quística en imágenes . Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos. *Radiología*. 2012;54(3):260-8.
7. Kuo W, Corput MPCK van De, Perez-rovira A, Bruijne M De, Fajac I, Tiddens HAWM. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis : the way forward. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1706-17.
8. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
9. Arredondo C, Rodríguez M, Cáceres Z, González C, Morales A. Fibrosis quística y colonización bacteriana del tracto respiratorio. 1 de septiembre de 2006 [citado 22 de abril de 2022]; Disponible en: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_621::d1ff8fa1bb3886d732854d0d474e3346
10. Elborn S, Vallieres E. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genomics Genet*. octubre de 2014;161.

11. Robertson L, editor. Cystic and idiopathic pulmonary fibrosis: risk factors, management and long-term health outcomes. New York : Nova Biomedical; 2016. 190 p. (Pulmonary and respiratory diseases and disorders).
12. García-Peña P, Boixadera H, Barber I, Toran N, Lucaya J, Enríquez G. Thoracic Findings of Systemic Diseases at High-Resolution CT in Children. *RadioGraphics*. marzo de 2011;31(2):465-82.
13. Ratjen F. Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 19 de enero de 2006;354(3):291-3.
14. Salcedo, A., Gartner, S., GIrón, RM., García, MD. Tratado de Fibrosis Quística. Editorial Justim S.L; 2012.
15. Light, MJ BC. Pediatric Pulmonology [Internet]. Vol. III. 2011 [citado 28 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=1243672&lang=es&site=ehost-live>
16. 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*. 1 de enero de 2004;23(1):93-7.
17. Anjorin A, Schmidt H, Posselt HG, Smaczny C, Ackermann H, Deimling M, et al. Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function tests in patients with cystic fibrosis. *Eur Radiol*. junio de 2008;18(6):1153-61.
18. Zucker EJ, Barnes ZA, Lungren MP, Shpanskaya Y, Seekins JM, Halabi SS, et al. Deep learning to automate Brasfield chest radiographic scoring for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. enero de 2020;19(1):131-8.
19. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *Am J Roentgenol*. junio de 1980;134(6):1195-8.
20. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatría*. septiembre de 2009;71(3):250-64.

21. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1 de junio de 1991;179(3):783-783-8.
22. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Hum Mutat*. 1 de enero de 2003;22(3):259.
23. RESTREPO CM, PINEDA L, BARRERA-SALDANA HA, ROJAS-MARTINEZ A, GUTIERREZ CA, MORALES A, et al. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet*. 1 de enero de 2000;91(4):277-277-9.
24. Yelenis Gómez García, Tatiana Góngora Wilson, Solangel Bolaños Vaillant. Estadificación imagenológica de niños y adolescentes con enfermedad fibroquística Imaging stages of children and adolescents with fibrocystic disease. *Medisan*. 1 de febrero de 2012;16(2):205-205-19.
25. Pedrosa JF, da Cunha Ibiapina C, Alvim CG, Camargos PAM, Martins FP, Guimarães EV, et al. Pulmonary radiographic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. febrero de 2015;45(2):153-7.
26. Gutiérrez V, Olivera MJ, Girón RM, Rodríguez-Salvanés F, Caballero P. [Cystic fibrosis in adults: inter- and intraobserver agreement for the Brasfield and Chrispin-Norman chest radiography scoring systems and correlation with clinical data and spirometry]. *Arch Bronconeumol*. 1 de octubre de 2005;41(10):553-553-9.
27. Barrios, I., Anido, V., Morera, M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Rev Cuba Salud Pública*. 2016;42(1):132-42.
28. Lopera MM. Commented review of the Colombian legislation regarding the ethics of health research. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2017;37(4):577.
29. Congreso de la República. Ley Estatutaria No 1266. dic 31, 2008 p. 1-17.
30. Villac Adde F, Vidal Campos S, de Oliveira Braga Teixeira RH, Rodrigues JC. Indications for lung resection surgery and lung transplant in South American children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 1 de enero de 2018;25:37-37-42.
31. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am*. 1 de agosto de 2016;63(4):599-599-615.

13. Anexos

13.1 Carta aprobación comité de investigaciones en FCI



DDI – 4400 – 2020

Bogotá, 25 de agosto de 2020

Doctora
MARÍA CAROLINA PÉREZ
Investigadora principal
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología
Ciudad

Estimada doctora Pérez,

Una vez presentado y discutido el protocolo "Caracterización de hallazgos radiológicos pulmonares en pacientes con fibrosis quística al momento del diagnóstico, entre los años 2014-2019: Experiencia en Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana" me permito informarle que el Comité decidió considerarlo **APROBADO**.

Antes de dar inicio, se le solicita aclarar por medio de comunicación escrita si este protocolo corresponde a un trabajo de grado de un profesional en formación. Si este fuera el caso, le pedimos adicionar a su respuesta un aval de aprobación al proyecto presentado por la instancia técnica correspondiente de la universidad que otorgaría el título, e identificar allí al tutor metodológico de ese estudiante. Adicionalmente, se solicita describir cuál será la participación

de los co-autores incluidos.

Esta aprobación es condicional a la aprobación concomitante por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunico que de acuerdo con las normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance y un informe final de estricto cumplimiento**, la no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la suspensión del protocolo. Los informes deberán entregarse según el siguiente cronograma:

- Febrero 25 de 2021
- Agosto 25 de 2021
- Febrero 25 de 2022
- Agosto 25 de 2022

Le deseamos éxitos en el desarrollo del proyecto de investigación.

Gracias por su atención.

JUAN CARLOS VILLAR CENTENO M.D., MSc., PhD.
Secretario Comité de Investigaciones

Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología
www.cardioinfantil.org

@cardioinfantil @cardioinfantil @cardioinfantil

Calle 163A #13B - 80
Bogotá D.C. - Colombia
Tel: (57) 1 687 2727

13.2 Aprobación por parte del Comité de ética FCI y Fundación neumológica

CEIC – 4409 - 2020

Bogotá, 17 de septiembre 2020

Doctora
CAROLINA PEREZ
Investigadora Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref Características de hallazgos radiológicos pulmonares en pacientes con fibrosis quística al momento del diagnóstico, entre los años 2014-2019: Experiencia en Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana

Estimada doctora Perez:

Luego de la presentación del protocolo en referencia en la reunión ordinaria **No. 35-2020** el 16 de septiembre de 2020. El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología y después de la discusión de algunos apartados, los miembros del Comité han decidido **APROBAR CON CORRECCIONES** la realización del estudio, luego de los siguientes cambios:

- En aspectos éticos se solicita dejar claro como se va a garantizar la confidencialidad y custodia de la información de los datos, por cuanto tiempo la van a guardar y definir método de destrucción

En espera de la regularización de las recomendaciones planteadas para que pueda ser aprobado definitivamente su estudio y así dar inicio a la recolección de sujetos.

De acuerdo con las políticas del Comité de Investigaciones, usted tendrá como máximo 2 meses para dar respuesta a los interrogantes arriba enunciados, de no cumplir con este tiempo deberá iniciar nuevamente el proceso de evaluación del protocolo.

Cordialmente,


EDGAR SALAMANCA, M.D., MSc.
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: etica@investigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736






Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 www.cardioinfantil.org

