

Sintomatología en el niño

ANTONIO SALCEDO POSADAS, MARÍA ISABEL GONZÁLEZ ÁLVAREZ, ROSA MARÍA GIRÓN MORENO

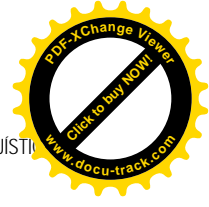
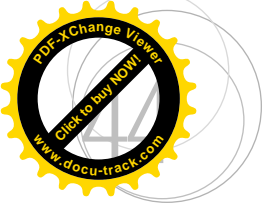
Introducción

A pesar de los grandes avances realizados en el diagnóstico, control y tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ)^{1,2} que han generado una disminución acelerada de la morbimortalidad, esta enfermedad continúa produciendo graves problemas físicos y psicosociales que alteran sobremanera la calidad de vida de los enfermos, de sus familiares y de todo su entorno social. Es por lo tanto fundamental conocer el cuadro clínico de debut de esta enfermedad para iniciar el tratamiento lo antes posible, con el fin de enlentecer su progresión y su ineludible deterioro.

El cribado neonatal ha cambiado radicalmente la sistemática diagnóstica y terapéutica de la Fibrosis Quística. Actualmente, en los países o comunidades donde se realiza, la norma de actuación va dirigida al diagnóstico de enfermedad precoz, que puede llevarse a cabo mediante un seguimiento clínico estricto, estudios de imagen y funcionales seriados, evaluación de marcadores serológicos e inflamato-

rios y detección rápida de la adquisición de gérmenes con el fin de permitir la instauración racional de una terapia precoz y agresiva³. En las últimas décadas, la FQ ha pasado de ser una enfermedad infantil con afectación digestivo-nutricional y respiratoria a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica⁴. Por otra parte, tras la instauración de los programas de cribado neonatal, estamos asistiendo a un gran cambio en las características clínicas de los niños diagnosticados de FQ, en los que no existen signos evidentes de enfermedad, produciendo una modificación sustancial en la forma de actuación de todos los grupos relacionados con la enfermedad⁵.

A lo largo del capítulo expondremos las características clínicas de la enfermedad y su evolución, el diseño de la historia clínica y las recomendaciones para realizar una adecuada exploración física, detallando la importancia del uso de los datos clínicos, de las técnicas de imagen y del estudio funcional respiratorio para el diagnóstico de enfermedad precoz.



Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones (tabla 1). La afectación respiratoria, junto con la malabsorción, constituyen el modo clásico de presentación en la edad pediátrica. En nuestra Unidad FQ, donde aún no se ha implantado el cribado neonatal, debutaron con manifestaciones digestivas el 36%, deshidratación hiponatémica el 29%, familiaridad el 4% y un 39%, lo hicieron con afectación respiratoria, frente al 50% de enfermos que debutaron con patología respiratoria en la población americana según datos de la Fundación Americana de FQ. Como podemos observar en nuestros resultados, las alteraciones hidroelectrolíticas juegan un papel importante que no se debe olvidar.

La **edad de comienzo** de los síntomas-signos respiratorios es muy variable mientras que los síntomas-signos digestivos y la deshidratación suelen aparecer en los dos primeros años de vida. Como se ha comentado, la enfermedad pulmonar puede desarrollarse a diferentes edades y algunos autores relacionan las distintas clases de mutaciones genéticas con afectación respiratoria más o menos grave y una presentación más o menos precoz de los síntomas. Algunos pacientes inician el cuadro clínico en la etapa neonatal o durante la lactancia, mientras que otros pueden permanecer asintomáticos prácticamente hasta la adolescencia o la etapa de jóvenes adultos.

También es fácil observar cómo un amplio abanico de niños presenta una patología respiratoria florida en los primeros años de su vida para posteriormente atravesar un período de latencia más o menos amplio libre de síntomas, reapareciendo posteriormente.

Al **nacimiento**, o incluso **intraútero**, la enfermedad se puede presentar con obstrucción intestinal secundaria a ileo meconial (fig. 1) (10-15% de los lactantes afectados), o con ictericia neonatal prolongada de tipo colestásico (3%) o ictericia obstructiva postneonatal (<1%) como signos aislados, aunque también pueden estar presentes en el 50% de los casos de ileo meco-

nia. La mayoría de estos pacientes son insuficientes pancreáticos, y el ileo meconial puede reconocerse intraútero mediante ecografía o puede estar presente al nacimiento en forma de distensión abdominal, falta o retraso de la eliminación de meconio y vómitos por obstrucción intestinal debida a impactación fecal. En la mitad de los casos puede asociarse a vólvulo, atresia de intestino delgado y otras formas de obstrucción intestinal congénita.

Durante la **lactancia** las manifestaciones respiratorias pueden comenzar en forma de tos seca acompañándose a veces de dificultad respiratoria y sibilancias que sugieren el diagnóstico de bronquiolitis que, en muchos casos, se presenta fuera de la estación epidémica y no está producida por el virus sincitial respiratorio; estos procesos no responden bien a la terapia habitual haciéndose persistentes o recurrentes. Los niños preescolares pueden presentar tos blanda, emetizante y episodios de broncoespasmo. Con el incremento de la edad, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los gérmenes característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar y otros son etiquetados de asmáticos de mala evolución. Un 25-50% de enfermos con FQ pueden cursar con hiperreactividad bronquial.

A veces se añade o predomina la sintomatología digestiva en la etapa de lactante (aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática) en forma de diarrea crónica (heces pastosas, pegajosas, malolientes o brillantes y que flotan en el agua) con retraso de crecimiento o síndrome de malabsorción, aunque en la actualidad es muy raro observar el fenotipo habitual de hace unos años con vientre prominente y escaso desarrollo ponderal. El 15% restante de pacientes con mutaciones menos graves, son suficientes pancreáticos y en ellos el diagnóstico de la enfermedad es tardío.

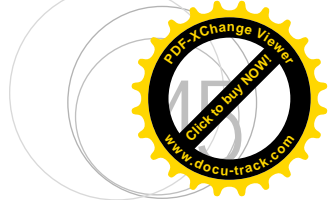
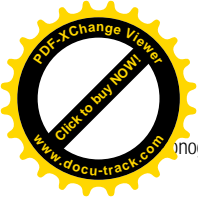


Tabla 1.- Características fenotípicas sugestivas de fibrosis quística

A. Sinupatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:

- Colonización/infección persistente por gérmenes encontrados habitualmente en pacientes FQ: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*.
- Tos y producción de esputo purulento crónicas.
- Alteraciones persistentes en radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).
- Obstrucción de las vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
- Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en radiografía convencional o tomografía computerizada.
- Acropaquias.

B. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales

- Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
- Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente.
- Hepática: hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobular.
- Nutricional: retraso de crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.

C. Síndromes pierde-sal: pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica

D. Alteraciones urogenitales en el varón originando azoospermia obstructiva

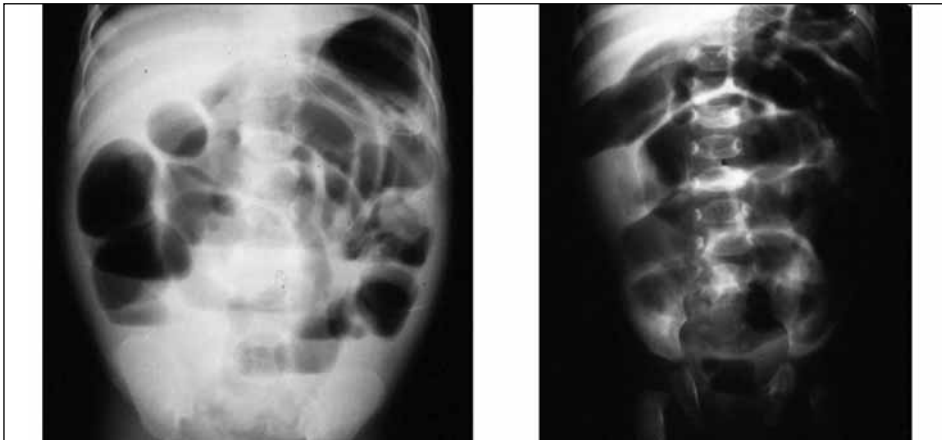


Figura 1.- Rx simple de abdomen en decúbito (derecha) y bipedestación (izda) que muestra distensión de asas intestinales; se observan niveles hidroaéreos en la proyección realizada en bipedestación, todo ello sugestivo de obstrucción intestinal.

Otros posibles cuadros clínicos de inicio en esta etapa están relacionados con la hipersudoración y las alteraciones hidroelectrolíticas que constituyen la base patogénica de la enfermedad como la deshidratación hiponatémica con alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica típica de países cálidos o estaciones calurosas, las pérdidas crónicas de electrolitos constituyendo el síndrome pseudo-Bartter y la, poco común en nuestra experiencia, presencia de sabor sa-

lado o de cristalización de la sal en la piel del enfermo. En ocasiones, se detecta la aparición de anemia, edemas e hipoproteinemia y también es relativamente frecuente el prolapso rectal (fig. 2) (5% de pacientes con FQ).

Los defectos de vitaminas liposolubles K, E y A pueden aparecer a esta edad o incluso en el periodo neonatal produciendo alteraciones hemorrágicas,



Figura 2.- Prolapso rectal.

hemólisis o incremento de la presión intracraneal respectivamente.

En la **etapa preescolar** la FQ suele estar ya diagnosticada, aunque a veces el prolapso rectal es la forma de presentación hasta en un 25% de enfermos no detectados en el primer año de vida, en los que se va incrementando paulatinamente la insuficiencia pancreática. Además existen casos raros, no diagnosticados, con patología respiratoria consistente en tos seca o productiva, sibilancias catalogadas de asma atípico o presencia de acropaquias. De forma muy infrecuente puede presentarse la enfermedad como invaginación intestinal, pérdida aguda o crónica de electrolitos o hepatopatía no filiada.

A la **etapa escolar** llegan muy pocos pacientes sin diagnosticar, solamente los que tienen un páncreas funcionante o presentan un solo rasgo distintivo de FQ como el dolor abdominal secundario al síndrome de obstrucción intestinal distal o a pancreatitis, la patología de la vía aérea superior como la sinusitis crónica y poliposis nasal (fig. 3) o la presencia de hepatopatía o patología respiratoria crónica no filiada a la que se puede añadir a veces la detección de gérmenes típicos de la enfermedad.

Ya en la **adolescencia** se debe pensar en FQ, en los casos, probablemente suficientes pancreáticos, con escasa patología respiratoria o monosintomáticos y con signos de retraso puberal (85% de los pacientes con FQ) y/o retraso de crecimiento.

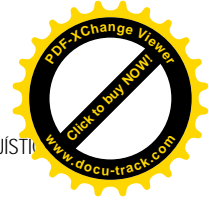
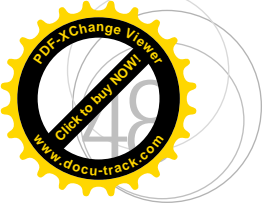
El síndrome de obstrucción intestinal distal (10-35%), que se manifiesta con dolores cólicos abdominales pudiendo palparse la presencia de heces en fosa iliaca derecha, se trata en general de una complicación tardía y no de una forma de comienzo de la enfermedad.

Es relativamente frecuente encontrar hepatomegalia, que también puede detectarse en etapas anteriores de la vida, asociada a menudo a elevación de transaminasas. En la biopsia hepática puede observarse un hígado graso que suele ser un dato inespecífico y de origen multifactorial (30-60%); también puede diagnosticarse una cirrosis biliar focal como lesión patognomónica de FQ (15-20%) o una cirrosis multinodular con hipertensión portal (2-5%) que, en ocasiones, es el comienzo de la enfermedad.

En los raros casos de diagnóstico tardío en la etapa escolar y adolescencia las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente



Figura 3.- TAC de senos paranasales: corte axial a nivel de senos etmoidales. Ocupación de celdas etmoidales con mayor afectación en lado derecho; dichas celdas se muestran insufladas condicionando un desplazamiento del tabique hacia el lado izquierdo. Hallazgos sugestivos de poliposis etmoidal.



cuando se desarrollan bronquiectasias (tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso).

Otros posibles hallazgos en diferentes edades son las acropaquias, que pueden aparecer incluso en niños de corta edad o en relación a la progresión de la enfermedad, la pansinusitis (90-100%) que es un hallazgo muy común, y la poliposis nasal (6-36%) sobre todo en niños mayores. La pancreatitis aguda y pancreatitis recurrente (<1%) son muy raras aunque a veces han sido los cuadros clínicos de comienzo.

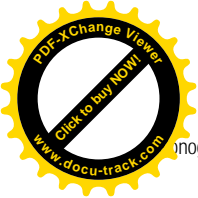
Existen otras posibles alteraciones digestivas que no se deben olvidar como la invaginación (1%), úlcus duodenal o apendicitis (<1%) y la litiasis biliar (4-14%). También puede haber aumento de la incidencia de hernia inguinal, testes no descendidos o hidrocele.

En los adolescentes y jóvenes adultos, van apareciendo otras complicaciones como consecuencia de la progresión o deterioro de la propia enfermedad. La alteración del metabolismo hidrocarbonado originado por la disfunción del páncreas endocrino es frecuente en la población FQ, sobre todo a partir de los 18 años; ésta puede presentarse o evolucionar en 4 fases: alteración de la glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes relacionada con la FQ sin y con hiperglucemia en ayunas. Es importante la detección de la diabetes por la implicación que tiene en el crecimiento y en el aumento de frecuencia de las infecciones respiratorias. Otro problema frecuente es la presencia, hasta en más de un 50%, de la alteración de la densidad mineral ósea (osteopenia y osteoporosis), la cual es prioritario diagnosticar y tratar por el riesgo de fracturas o aplastamientos vertebrales, incrementado si el paciente recibe un trasplante pulmonar y tratamiento con inmunosupresores y/o corticoides. La infertilidad en los varones debido a la ausencia congénita bilateral de vasos deferentes va a ser la norma, y ocurre en el 98% de los casos, aunque gracias a los avances en técnicas de fertilidad, los pacientes pueden tener hijos. Las mujeres, aunque tienen disminuida la fertilidad por la viscosidad del flu-

jo vaginal y a veces, por las alteraciones en la ovulación, pueden ser madres, y es importante la información y la educación sobre este aspecto, ya que un embarazo puede estar contraindicado si la afectación respiratoria es grave. Otros problemas más infrecuentes son la artropatía, la amiloidosis o el aumento de incidencia sobre la población general de los tumores gastrointestinales. Asimismo no hay que olvidar los problemas psicosociales en las etapas críticas como es la adolescencia o la edad adulta donde surgen dificultades como la independencia familiar, la orientación laboral, la relación de pareja, el agravamiento de la enfermedad y cómo afrontar una situación terminal o un trasplante pulmonar.

La evolución clínica va a ser muy variable de un paciente a otro, en probable relación con la acción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) y otros factores genéticos, y con la influencia de factores ambientales, situación psicosocial del enfermo y asistencia médica prestada. La relación fenotipo-genotipo está bien establecida para la insuficiencia pancreática, pero no para la gravedad de la afectación pulmonar, donde existe una gran variabilidad clínica en probable relación con la necesidad de diferentes niveles de CFTR en diversos tejidos; existe la sospecha de que la gravedad de la enfermedad podría además estar modulada genéticamente por genes modificadores^{6,7}.

En cuanto al diseño de la **historia clínica**, hay que valorar antecedentes familiares de FQ y la historia neonatal reseñando la expulsión de meconio o presencia de ictericia. Se investigarán las características de la tos, si es seca o productiva, su frecuencia (ocasional, persistente, crónica) y su relación horaria o estacional o con el ejercicio. En cuanto al esputo, se debe preguntar acerca de la cantidad, color, viscosidad o presencia de hemoptisis. El dolor torácico siempre debe ser investigado al igual que la existencia de disnea y/o sibilancias y la obstrucción nasal o presencia de fiebre. Se debe evaluar también la realización de ejercicio, tipo y frecuencia y tolerancia al mismo, apetito,



actividad general, cansancio al final del día o absentismo escolar o laboral.

También se valorarán los síntomas relacionados con el resto de aparatos y sistemas así como los datos psicosociales de interés.

En lo que hace referencia a la **exploración clínica** se detallarán peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y antropometría completa, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Se valorará la presencia de cianosis y se inspeccionará la configuración del tórax, evaluando la actitud postural, presencia de cifosis, hiperinsuflación y signos de dificultad respiratoria, auscultando posteriormente corazón y pulmón. Se valorará el estado nutricional, masas musculares y tejido celular subcutáneo. Se explorará también el abdomen y resto de aparatos y sistemas, sobre todo la existencia de obstrucción nasal, poliposis y otitis media, la presencia de acropaquias y el grado de desarrollo puberal según estadios de Tanner.

Existen diferentes **sistemas de evaluación clínica** que estiman la gravedad general de la enfermedad y predicen el pronóstico. Entre ellos destacamos el score de Shwachman-Kulczycki que se correlaciona bien con los parámetros de función pulmonar, y el sistema del Instituto Nacional de la Salud americano (NIH) que valora además datos de función pulmonar y complicaciones, aunque es más complejo de realizar.

No queremos dejar de insistir, como comentábamos al principio, en que hoy en día ha cambiado mucho el diagnóstico de FQ con el establecimiento del despistaje neonatal y el diagnóstico cada vez más precoz debido al mejor conocimiento de la enfermedad y al estudio bien definido y estandarizado del sudor en centros especializados.

Exacerbación respiratoria

La afectación respiratoria de la FQ deriva del espesamiento de las secreciones bronquiales que conduce a

la obstrucción, inflamación e infección crónicas de la vía aérea inferior⁸. Sobre esta base patogénica se presentan numerosas exacerbaciones o sobreinfecciones agudas que afectan de manera más o menos importante al funcionalismo pulmonar debido probablemente a un incremento de la carga bacteriana habitual en intercrisis y a la respuesta del huésped⁹.

El diagnóstico precoz y adecuado manejo de estos procesos, repercutirá en la mejora de la calidad de vida del paciente y en la ralentización de la velocidad de su deterioro global¹⁰⁻¹².

Existe una falta de consenso en cuanto a la definición de exacerbación respiratoria y cuales son las variables a considerar en su diagnóstico^{9,13}. En ausencia de marcadores objetivos, en la mayoría de ensayos publicados se hace mención acerca de la necesidad de ingreso o utilización de antibióticos intravenosos para definir una exacerbación; también se ha propuesto una definición basada en la clínica (aumento de la tos, incremento de la producción de esputo y disminución de la tolerancia al ejercicio) en la que la incorporación de los parámetros de función pulmonar no mejoraba la exactitud o precisión de la misma¹³. Continúa existiendo, por lo tanto, una gran variabilidad y con ello una gran disparidad en el diagnóstico y manejo de estos procesos.

Existen grupos que opinan que la definición de exacerbación respiratoria no podría basarse en la identificación de un número determinado de signos y/o síntomas, ya que fallaría en especificidad. De todas formas, pensamos que sí se puede definir como un *cambio en la sintomatología habitual del paciente* (Tabla 2), caracterizado por el aumento de la frecuencia o intensidad de la tos, generalmente con modificación de las características del esputo (volumen, color, viscosidad). Pueden asociarse también aumento o inicio de dificultad respiratoria, cambios en la auscultación pulmonar y/o fiebre. Síntomas y/o signos como la disminución de la tolerancia al ejercicio, la pérdida de apetito o el estancamiento ponderal pueden preceder a los demás, constituyendo una importante voz de



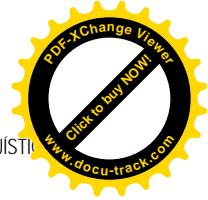
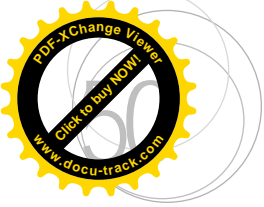


Tabla 2.- Criterios de exacerbación respiratoria

Criterios clínicos

- Cambios en la intensidad y características de la tos
- Aumento del volumen y cambio en las características del esputo
- Aumento o aparición de disnea
- Disminución de apetito y pérdida de peso
- Disminución de la tolerancia al ejercicio
- Fiebre
- Incremento de la frecuencia respiratoria basal
- Cambios en la auscultación pulmonar habitual

Criterios radiológicos

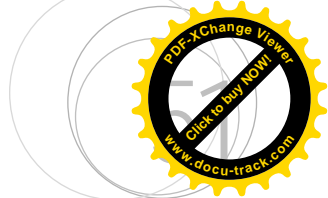
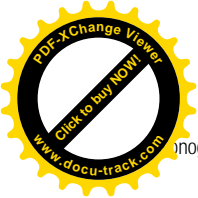
- Aparición de nuevos infiltrados pulmonares

Criterios analíticos

- Aumento de VSG o PCR (son muy inespecíficos)
- Alteración en la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia)
- Valoración germen en esputo

Criterios espirométricos

- Disminución de, al menos, un 10% en el FEV₁ respecto a su valor anterior



alarma para el clínico. Igualmente, la disminución de un 10% o más en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) con respecto a su valor previo puede ser de gran utilidad en la detección precoz de estas exacerbaciones. La presencia de hemoptisis siempre indica exacerbación en niños. Como en cualquier infección pulmonar encontraremos alteraciones analíticas y/o radiológicas acompañantes que no van a ser muy importantes en el diagnóstico de exacerbación^{14,15}.

Existen diferentes escalas de evaluación clínica (Shwachman-Kulczycki y NIH) para los enfermos de FQ, si bien la mayoría de ellas no permiten un diagnóstico precoz de las exacerbaciones respiratorias. Disponemos también de un sistema de puntuación que no tiene en cuenta la función pulmonar y se correlaciona bien con el sistema NIH y con el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC), encontrando como datos clínicos más sensibles para el diagnóstico de exacerbación, la presencia de disnea, producción de esputo, aumento de frecuencia respiratoria y hallazgo de crepitantes a la auscultación pulmonar¹⁶.

Para algunos especialistas es importante diferenciar grupos por edades a la hora de definir los rasgos característicos de una exacerbación respiratoria. En menores de 6 años los síntomas-signos con una asociación independiente más fuerte con exacerbación fueron la detección de nuevos signos a la auscultación pulmonar, aumento de la frecuencia de la tos, disminución de peso y aumento de la producción de esputo; mientras que en los mayores de 6 años destacaba la disminución del FEV₁, aumento de la frecuencia de la tos, detección de nuevos signos en la auscultación pulmonar y presencia de hemoptisis¹⁷.

A través de la anamnesis y la exploración clínica podremos detectar precozmente la presencia de una exacerbación respiratoria y evaluar su gravedad. También es de gran interés considerar los factores precipitantes de la misma antes de instaurar el tratamiento¹⁴.

Habitualmente no son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico, salvo el estudio funcional respiratorio en pacientes colaboradores, que además sirve para el diagnóstico y control del tratamiento, y la recogida de secreciones para su análisis microbiológico antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas de imagen o técnicas cruentas de extracción de muestras para cultivos, se reservarán para los cuadros más graves o con mala respuesta al tratamiento empírico.

Podemos clasificar la exacerbación respiratoria en:

- Exacerbación leve: Modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración importante de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio.
- Exacerbación moderada: Signos claros de infección respiratoria con fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio.
- Exacerbación grave: Importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar.

Técnicas de imagen y evolución clínica

Hasta el momento actual, la técnica de imagen más utilizada en el seguimiento del enfermo afecto de FQ ha sido la *radiografía convencional de tórax*. Con la llegada del cribado neonatal a muchos centros, el objetivo de un diagnóstico preciso de enfermedad precoz se ha convertido en un factor obligatorio y fundamental ante todo recién nacido diagnosticado de FQ supuestamente antes de desarrollar la enfermedad, por lo que otras técnicas de imagen como la *tomografía axial computerizada de alta resolución* (TACAR) han comenzado a ser utilizadas con más asiduidad (fig. 4).

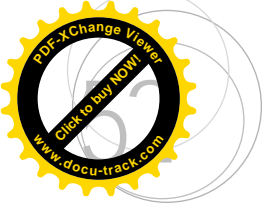


Figura 4.- Rx simple de tórax normal en niño de 4 años con puntuación de Brasfield de 25 y TACAR de tórax del mismo paciente realizada al mismo tiempo donde ya se aprecian bronquiectasias (Bhalla 18), lo que demuestra la importancia del uso de la TACAR para el diagnóstico de enfermedad precoz.

Como se ha comentado anteriormente, en los enfermos diagnosticados mediante cribado neonatal, se debe hacer una intervención precoz sobre las alteraciones digestivas y nutricionales, un control exhaustivo de la presencia de gérmenes en las secreciones respiratorias para su tratamiento precoz y agresivo y conseguir su erradicación, así como una búsqueda de signos de enfermedad precoz, en los que las técnicas de imagen y el estudio funcional respiratorio tienen mucho que aportar.

Aunque la radiografía de tórax puede ser normal al principio, se van sucediendo paulatinamente los primeros cambios radiológicos consistentes en atrapamiento aéreo con incremento del aire retroesternal y retrocardiaco y aplanamiento de ambos diafragmas como consecuencia de la hiperinsuflación pulmonar que se hace más evidente con el paso del tiempo y el agravamiento de la enfermedad, generando aumento del diámetro anteroposterior del tórax y deformidad torácica en casos avanzados. Por otro lado, pueden observarse imágenes de condensación sugestivas de atelectasia o neumonía, imágenes en anillo o engrosamiento de la pared bronquial característicos de bronquiectasias, inicialmente cilíndricas y posteriormente saculares o quísticas, con signos indirectos de

pérdida de volumen o sobreinfección en muchos casos (fig. 5).

Es evidente que los datos referidos a la radiografía de tórax no constituyen por sí mismos unos buenos indicadores de enfermedad precoz, por lo que hoy en día se está utilizando cada vez con más frecuencia la TACAR mediante una tecnología muy avanzada y protocolos específicos de baja radiación que poseen una resolución espacial excelente y una presentación de detalles anatómicos muy precisos¹⁸.

La capacidad de la TACAR para evaluar detalladamente los pulmones en FQ ha sido claramente demostrada. Anteriormente su uso no era de interés, ya que raramente cambiaba las decisiones terapéuticas; con el advenimiento del cribado neonatal y la utilización de nuevas terapias es importante disponer de técnicas que permitan diagnosticar los signos incipientes de enfermedad, para instaurar los tratamientos con precocidad^{19,20}. Es por ello que esta técnica es más utilizada para el diagnóstico de enfermedad precoz, mientras que la radiografía de tórax es la técnica más útil cuando la enfermedad está ya establecida²¹.

La TACAR puede identificar bronquiectasias en las ramificaciones bronquiales de 5ª o 6ª generación y,

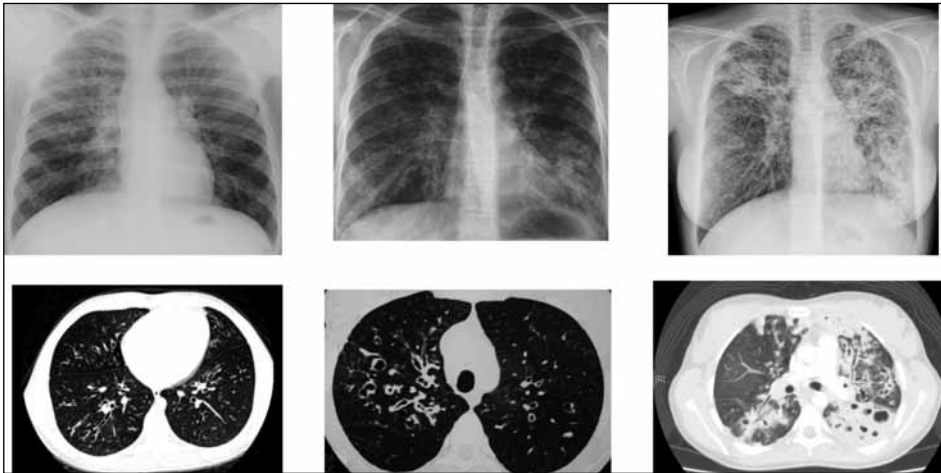


Figura 5.- Imágenes evolutivas comparativas de radiografías y TACAR de tórax en pacientes afectados de FQ (ver texto).

usando imágenes parciales con el paciente en espiración, puede detectar atrapamiento aéreo focal sugestivo de afectación de la pequeña vía aérea. A diferencia de lo que ocurre con la función pulmonar, puede localizar y describir cuantitativamente áreas focales de anomalía pulmonar. Es más sensible y específica que la radiografía de tórax y existe una elevada correlación entre la TACAR y los sistemas clínicos de puntuación, las pruebas de función pulmonar y la misma radiografía de tórax. No obstante, existen estudios que demuestran que los defectos anatómicos detectados por TACAR preceden a las alteraciones funcionales, por lo que sería de mayor utilidad la TACAR en el diagnóstico de enfermedad precoz²².

Existen diferentes sistemas de puntuación radiológica basados en la radiografía convencional de tórax para evaluar la situación de cada paciente, que se correlacionan bien con los parámetros de función pulmonar. El sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki estima la actividad general, hallazgos físicos, estado nutricional y radiografía de tórax. El sistema de puntuación de Crispin-Norman (CP) se ha utilizado con

bastante frecuencia hace unos años y se sigue usando por diversos grupos, aunque hoy por hoy el sistema de puntuación de Brasfield es el más empleado y es el que usamos habitualmente en nuestra unidad por su sencillez y rapidez (tabla 3). Se ha desarrollado un nuevo sistema de puntuación de Crispin-Norman (CP modificado) que obvia la necesidad de realizar una radiografía lateral de tórax.

El sistema de puntuación de Wisconsin, basado en la radiografía de tórax, es más sensible para detectar cambios tempranos en la enfermedad pulmonar que el índice FEV₁/FVC y el sistema de Brasfield, aunque no es tan seguro en niños pequeños, ya que puede no detectar cambios hasta que haya una afectación pulmonar significativa^{23,24}.

Se han confeccionado tablas de percentiles sobre el denominado "Northern Chest Radiograph Score", el sistema de puntuación más empleado en el Reino Unido, que van a permitir monitorizar a cada paciente individualmente y evaluar cambios en relación a diferentes intervenciones terapéuticas²⁵.

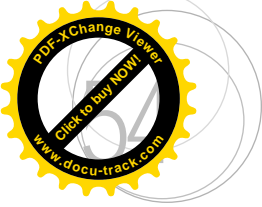
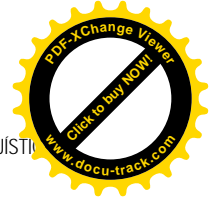
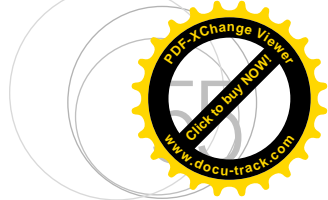
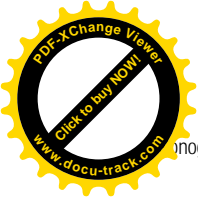


Tabla 3. Sistema de puntuación de Brasfield (Pediatrics 1979;63:24-9)

TIPO	DEFINICIÓN	PUNTUACIÓN
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada expresada como abombamiento esternal, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal.	0 = Ausente 1 2 = Gravedad progresiva 3 4
Marcas lineales	Densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial; pueden ser vistas como líneas paralelas, ramificadas o como densidades redondeadas con engrosamiento de la pared bronquial.	0 = Ausente 1 2 = Gravedad progresiva 3 4
Lesiones nodulares y quísticas	Pequeñas y múltiples densidades redondeadas de 0.5 cm de diámetro o mayores, con centro radiopaco o radiotransparente (no definidas como marcas lineales); los nódulos confluentes no deben clasificarse como lesión extensa.	0 = Ausente 1 2 = Gravedad progresiva 3 4
Lesiones extensas	Atelectasia o condensación lobar o segmentaria; incluye neumonía aguda.	0 = Ausente 3 = Atelectasia lobar o segmentaria 5 = Atelectasias múltiples
Gravedad general	Impresión de gravedad global de la radiografía.	0 = Ausente 1 2 = Gravedad progresiva 3 4 5 = Complicaciones (ej. aumento de la silueta cardíaca, neumotórax)





En lo que hace referencia a la TACAR, también existen diferentes sistemas de puntuación, entre los que podemos destacar los de Bhalla, Nathanson, Stiglbauer y Taccone.

Ha sido muy discutida la complejidad de muchos de los sistemas de puntuación. Por ello, algunos autores simplifican la lectura de TACAR mediante un sistema de puntuación que selecciona sólo tres parámetros: grado de gravedad de bronquiectasias, engrosamiento de pared bronquial y visualización de atelectasias/consolidación²⁶.

Existen otras técnicas de imagen, como la *Resonancia Nuclear*, que han demostrado su eficacia, con respecto a la TACAR, en la evaluación del daño pulmonar producido en enfermos con FQ. El problema de la resolución espacial de esta técnica se ve compensado por las ventajas de la misma en cuanto a la posibilidad de valoración funcional, así como a la ausencia de radiación proporcionada al paciente. Todo ello permite que sea una alternativa a evaluar mediante estudios comparativos con otras técnicas de imagen²⁷. También la *Tomografía por emisión de positrones* ha sido utilizada para cuantificar la afectación inflamatoria en FQ y analizar la respuesta al tratamiento, objetivándose que un mayor índice de captación estaba directamente relacionado con el descenso de la función pulmonar y el incremento de neutrófilos en el lavado broncoalveolar²⁸. Su uso combinado con la TACAR permite obtener mayores ventajas al aportar una información anatómica de áreas dañadas, además de una información cuantitativa de la afectación pulmonar²⁹. Evidentemente son técnicas de imagen prometedoras, aunque aún queda mucho para generalizar su uso en la práctica clínica diaria.

Estudio funcional respiratorio

Las medidas de la función pulmonar juegan un papel fundamental en el manejo de niños mayores y adultos con FQ, ya que permiten evaluar la extensión y pro-

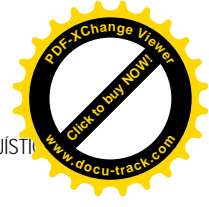
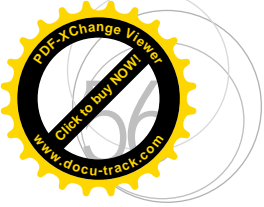
gresión de la enfermedad, así como la respuesta a las distintas intervenciones terapéuticas. En el caso de lactantes y niños pequeños no cooperadores el estudio funcional respiratorio es más complejo y no está totalmente estandarizado, si bien existen actualmente técnicas para detección de afectación pulmonar precoz que han de ser tenidas en cuenta y que analizaremos más adelante.

La espirometría es fundamental en el seguimiento, ya que la historia clínica no es capaz de detectar el deterioro respiratorio en un número considerablemente alto de casos; tampoco el examen físico permite revelar con frecuencia cambios en la situación pulmonar hasta que éstos están muy avanzados; además la espirometría es barata, fácil de realizar y reproducible, y es más sensible para detectar enfermedad pulmonar precoz que la radiografía de tórax, que muchas veces es normal con pruebas de función respiratoria patológicas. Además, se ha observado normalidad en la función pulmonar con signos claros de infección e inflamación crónicas y afectación anatómica importante en la TACAR³⁰.

Aunque la FVC, el FEV₁ y el índice FEV₁/FVC son reproducibles, no son muy sensibles para detectar enfermedad pulmonar precoz, ya que los cambios más precoces en la función pulmonar están relacionados con atrapamiento aéreo. Por ello, los mesoflujos (FEF₂₅₋₇₅) y otras técnicas de medición de afectación de la pequeña vía aérea así como marcadores de hiperinsuflación pulmonar, como el índice Volumen Residual/Capacidad Pulmonar Total (VR/CPT) mostrarían mejor el deterioro precoz del pulmón en FQ, aunque ninguna de estas técnicas ha demostrado la suficiente sensibilidad para revelar esos cambios iniciales³¹.

Es por todo esto por lo que la espirometría y las diferentes técnicas de medición de los volúmenes pulmonares y resistencias de la vía aérea no son adecuadas para el diagnóstico de enfermedad precoz aunque sí para el seguimiento de la enfermedad.

Por lo tanto, para el control de los pacientes afectados de FQ se debe utilizar la maniobra de espiración for-



zada realizando una espirometría basal, una prueba broncodilatadora y respuesta tras inhalación de diferentes fármacos y después del ejercicio según las características clínicas de cada paciente. Los volúmenes pulmonares y la resistencia de las vías aéreas suelen ser medidos usando la pletismografía corporal, y el estudio de la capacidad de difusión siempre se debe llevar a cabo en pacientes cooperadores, aunque suele estar preservada su función hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

Con la incorporación del cribado neonatal en muchas de nuestras unidades, es imperativo buscar otras pruebas funcionales más sensibles que las definidas anteriormente para la detección precoz de patología pulmonar, ya que se ha demostrado por algunos autores que a mayor precocidad en el diagnóstico la función pulmonar va a ser mejor, al realizar la intervención en una fase temprana de la enfermedad^{32,33}. No obstante, existen datos discordantes sobre si la patología obstructiva es mucho más precoz de lo esperado, incluso si podría existir un déficit primario de la función pulmonar que explicase la ausencia de mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento o después de la erradicación de *P. aeruginosa*^{34,35}.

Como hemos comentado previamente, el FEV₁ refleja claramente la progresión de la enfermedad pulmonar en FQ. Este parámetro se correlaciona bien con la mortalidad. Una vez que alcanza el 30% del predicho, en general, la mortalidad a los 2 años es alrededor del 50%³⁶. Pacientes que alcanzan la vida adulta con FEV₁ > 60% del predicho tienen por definición un menor índice de deterioro progresivo que la media de pacientes con FQ. Además el FEV₁ decae más rápidamente en los que adquieren el fenotipo mucosoide de *P. aeruginosa* o *B. cepacia*.

En cambio el FEV₁ no es un buen parámetro para el diagnóstico de enfermedad precoz; probablemente el FEV_{0.5} sea un valor más válido³².

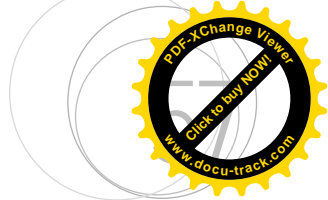
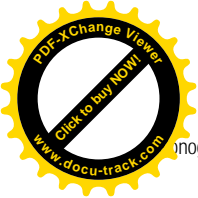
Es fundamental disponer de técnicas exploratorias no invasivas que identifiquen cambios precoces en las vías aéreas en edades tempranas de la vida en las que hay un rápido crecimiento y desarrollo del pulmón con mayor posibilidad de efectos adversos a largo plazo. Estas pruebas pueden ser demasiado insensibles para detectar cambios precoces o para permitir evaluar la respuesta al tratamiento o predecir el pronóstico.

Las recomendaciones en cuanto a la técnica a utilizar en lactantes y niños pequeños van dirigidas a evaluar volúmenes pulmonares y flujos espiratorios forzados. Se puede utilizar la medida de la capacidad residual funcional (CRF) mediante pletismografía y el estudio de los flujos espiratorios forzados mediante la técnica de compresión rápida toraco-abdominal³¹.

En el momento actual, en la patología que nos ocupa, las técnicas especiales que se consideran más sensibles para la detección precoz de enfermedad en pacientes no colaboradores, son la técnica de compresión toracoabdominal rápida a volúmenes elevados tras insuflación y la muy prometedora técnica de estudio de distribución de la ventilación mediante el lavado de un gas en circuito abierto con respiración múltiple, habiéndose observado que esta última detecta alteraciones funcionales respiratorias en niños con FQ más precoz y fácilmente que con la pletismografía o con la espirometría³⁷.

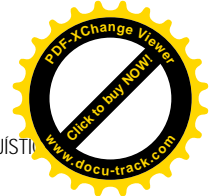
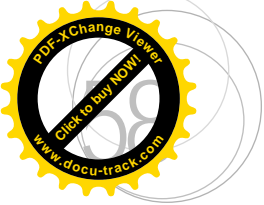
El estudio de la función pulmonar es de gran utilidad, además de lo expuesto, para conocer el momento de envío del paciente para evaluación de trasplante pulmonar o para estudiar la relación de la evolución de la función pulmonar con respecto a cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono o al estado nutricional.

La decisión de situar a un paciente en lista de espera de trasplante es compleja, difícil y controvertida y habitualmente se realiza cuando el FEV₁ es menor del 30%, aunque en muchos casos la mortalidad de estos pacientes con FEV₁ < 30% es inferior en los que no han sido trasplantados que en los trasplantados.



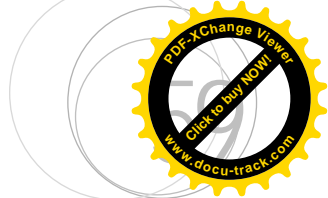
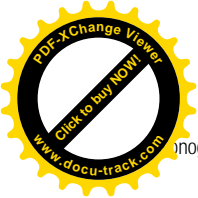
La sensibilidad para predecir la mortalidad y el tiempo para referir el paciente a la lista de espera se incrementa teniendo en cuenta, además del FEV₁ < 30%, el índice más o menos rápido de descenso del FEV₁, la presencia reiterada de hemoptisis y la edad menor de 15 años³⁸. Para determinados grupos, el envío para evaluación del trasplante ha de ser más precoz, cuando el mejor FEV₁ de los 6 meses previos

sea menor del 50% del predicho a pesar de una terapia agresiva³⁹. A pesar de todo, el momento de enviar al paciente a valoración por el grupo de trasplante así como su inclusión en la lista de espera, continúa siendo una decisión compleja. Existen excelentes revisiones y discusiones acerca de este problema aunque ninguna de ellas deja claro cuando se deben tomar estas difíciles decisiones⁴⁰.

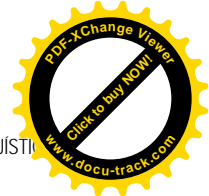
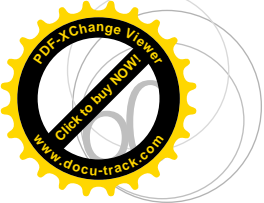


Bibliografía

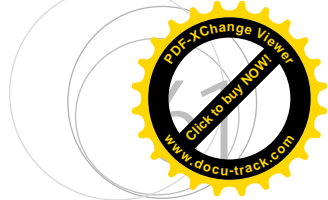
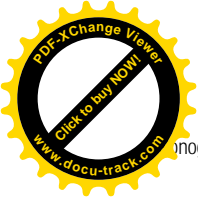
1. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
2. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475-82.
3. Weiser G, Kerem E. Early intervention in CF: how to monitor the effect. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1002-7.
4. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007;335:1255-9.
5. Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: Changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. *Soc Sci Med* 2008;67:1056-64.
6. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000;84:597-607.
7. Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, Plyte S, Oliver M, Auerbach W, et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet* 1996;12: 280-7.
8. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67:3-8.
9. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis-1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
10. Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006, 12: 440-4.
11. Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2. Prevention. *Thorax* 2007;62:723-32.
12. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3. Management. *Thorax* 2008;63:180-4.
13. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB and Ramsey B. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139:359-65.
14. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006: 148: 259-64.
15. Salcedo Posadas A, Girón Moreno RM, Sequeiros González A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: *Tratado de Neumología infantil*. Cobos N y Pérez-Yarza EG eds; Madrid: Ediciones Ergon, 2003: 683-704.



16. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther* 1999;21:1343-56.
17. Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:400-6.
18. Garcia-Peña P, Lucaya J. HRCT in children: technique and indications. *Eur Radiol* 2004;14 Suppl 4:L13-30.
19. Robinson TE. High-resolution CT scanning: potential outcome measure. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:537-41.
20. Tiddens HA, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:433-9.
21. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998;101:908-13.
22. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HA. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:80-5.
23. Kosciak RE, Kosorok MR, Farrell PM, Collins J, Peters ME, Laxova A, et al. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system: validation and standardization for application to longitudinal studies. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:457-67.
24. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005;293:581-8.
25. McCormick J, Conway SP, Mehta A. Paediatric Northern Score centile charts for the chest radiograph in cystic fibrosis. *Clin Radiol* 2007;62:78-81.
26. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziaorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008;18:538-47.
27. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmähl A, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 2007;17:716-24.
28. Chen DL, Ferkol TW, Mintun MA, Pittman JE, Rosenbluth DB, Schuster DP. Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1363-9.
29. Dolovich MB, Schuster DP. Positron emission tomography and computed tomography versus positron emission tomography computed tomography: tools for imaging the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:328-33.
30. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, Tiddens HA. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93-7.



31. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:228-45.
32. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:928-33.
33. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141:804-10.
34. Davis SD, Ratjen F. Reduced lung function in cystic fibrosis: a primary or secondary phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:2-3.
35. Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, Carr SB, Castle RA, Hoo AF, Lum S, Price J, Ranganathan S, Saunders C, Stanojevic S, Stroobant J, Wallis C, Stocks J; London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:42-9.
36. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
37. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al; London Cystic Fibrosis Collaboration. 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.
38. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
39. Robinson W, Waltz DA. FEV(1) as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:198-202.
40. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-16.



La Fibrosis quística como enfermedad del adulto

ANTONIO ÁLVAREZ FERNÁNDEZ, JAVIER DE GRACIA ROLDÁN, Y MARKO OROZCO ARCHILA.

Introducción

Durante muchos años se ha considerado a la fibrosis quística (FQ) una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica, ya que su diagnóstico se hacía durante los primeros años de vida y los pacientes fallecían antes de llegar a la edad adulta. En la actualidad, la supervivencia de los pacientes diagnosticados en la infancia ha mejorado considerablemente. Se calcula que los pacientes nacidos en la década de los años 90 y diagnosticados en la infancia tendrán una expectativa de vida de 40 años. Este incremento en la vida media de los pacientes con FQ debe atribuirse a diferentes factores como son la mejoría en el aporte nutricional, la administración de enzimas pancreáticas, la disponibilidad de antibioticoterapia antipseudomónica más eficaz, y la creación de unidades multidisciplinarias de FQ en los centros de referencia.

Por otra parte, el mejor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad ha permitido saber de la existencia de formas fenotípicas de la enfermedad

con poca expresión clínica durante la infancia que van a manifestarse en la edad adulta, momento en el que debe realizarse el diagnóstico. Conocer las características clínicas de estas formas de presentación es importante para establecer los criterios clínicos de sospecha que deben conducir a aplicar los métodos de diagnóstico de FQ en pacientes adultos.

Este hecho, junto a la mayor supervivencia de los pacientes diagnosticados durante la infancia, hace que la fibrosis quística deje de ser una enfermedad exclusivamente pediátrica para convertirse en una enfermedad también de la edad adulta. En el año 2006, según la Cystic Fibrosis Foundation, el 45 % de los pacientes afectados de FQ en EEUU eran adultos (figura 1); además la proporción de estos pacientes adultos que presentan una afectación grave de su función pulmonar es cada vez menor (figura 2), lo cual a su vez predispone a estos pacientes a seguir aumentando su expectativa de vida. En la actualidad en el registro americano el rango de edad de los pacientes afectados de FQ abarca desde el recién nacido hasta los 78 años ¹.