

---

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

---

**Patología musculoesquelética torácica en  
pacientes con fibrosis quística**

Autor/a:  
**Andrea López Fariña**  
Director/a:  
**Fermín Sáez Garmendia**

---

Leioa, 17 de abril de 2018

---

---

# ÍNDICE

	Páginas
1.RESUMEN.....	1
2.INTRODUCCIÓN/CONTEXTUALIZACIÓN.....	2
2.1. Epidemiología.....	2
2.2. Características genéticas.....	3
2.3. Estudios microbiológicos.....	4
2.4. Manifestaciones clínicas.....	4
2.5. Diagnóstico.....	9
2.6. El papel de la radiología en la fibrosis quística.....	10
2.7. Tratamiento.....	14
2.8. Pronóstico.....	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. OBJETIVOS.....	16
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
5.1. Selección de pacientes.....	17
5.2. Metodología del estudio.....	17
5.3 Revisión bibliográfica.....	22
6. RESULTADOS.....	23
6.1. Sexo y edad.....	23
6.2. Afectación ósea.....	25
6.3. Afectación parenquimatosa pulmonar.....	32
6.4.Relación entre afectación ósea y afectación parenquimatosa.....	33
6.5.Edades a las que se les realiza las radiografías.....	35
6.6. Otros hallazgos.....	36
7. DISCUSIÓN.....	37
8. CONCLUSIONES.....	42
9. BIBLIOGRAFÍA.....	44

## 1. RESUMEN

**Contextualización-** La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva fatal más común de la población caucásica, afectando a 1 de cada 2.000 a 3.000 recién nacidos al año. Es causada por mutaciones en el gen CFTR del cromosoma 7 afectando a la proteína transportadora de cloro lo que produce secreciones viscosas que provocan obstrucciones dando manifestaciones clínicas relevantes en múltiples órganos. Debido al aumento de la esperanza de vida en estos pacientes se ha producido un incremento en la prevalencia de múltiples comorbilidades incluyendo la afectación ósea.

**Objetivo-** Evaluar las lesiones osteoarticulares torácicas y su evolución en el tiempo en los pacientes diagnosticados de FQ y compararlas con el nivel de afectación parenquimatoso pulmonar, utilizando para ello pruebas radiológicas.

**Material y métodos-** Se realiza un estudio retrospectivo con 200 pacientes diagnosticados de FQ en Osakidetza que presentan como mínimo una radiografía (RX) torácica desde el año 2009 hasta el 2017. Para evaluar las lesiones osteoarticulares se mide el ángulo de cifosis y escoliosis y se analiza si presentan o no pinzamientos discales o irregularidades en los platillos a nivel torácico en la primera y en la última RX torácica de cada paciente para ver la evolución de las mismas. En estas mismas radiografías se estudia la afectación parenquimatosa pulmonar y se compara si existe relación con el nivel de afectación ósea. También son evaluadas las tomografías computarizadas (TCs) en aquellos en los que se disponía de esta exploración, analizando las irregularidades de los platillos y los pinzamientos discales.

**Resultados-** La edad media de los pacientes de la muestra es de 23 años, el 61% de los pacientes son mayores de edad y ambos sexos parecen estar afectados por igual. Tanto las irregularidades en los platillos como los pinzamientos discales y el ángulo de cifosis, presentan una progresión estadísticamente significativa desde la primera hasta la última RX. No así sucede con la progresión de la escoliosis, que a pesar de aumentar de la primera a la última RX, no resulta estadísticamente significativa. El

porcentaje de pacientes que presentan irregularidades en los platillos y pinzamientos discuales es mayor al analizar las TCs que las RX. Se observa un aumento de la afectación pulmonar con el tiempo, con una relación estadísticamente significativa entre el nivel de afectación ósea y pulmonar en las primeras RX, pero sin significación estadística al analizar las últimas.

**Conclusión-** El aumento de la edad media de los pacientes con FQ da pie a una mayor afectación ósea torácica con una progresión a lo largo del tiempo de los pinzamientos discuales, irregularidades de los platillos y cifosis significativa. A pesar de que la afectación pulmonar también parezca avanzar con los años, en las últimas RX de los pacientes estudiados no presenta relación con la progresión de la afectación ósea.

## **2. INTRODUCCIÓN/CONTEXTUALIZACIÓN**

### **2.1. EPIDEMIOLOGÍA**

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva fatal más común de la población caucásica, con una frecuencia de 1 por cada 2.000 a 3.000 recién nacidos. La predicción de la mediana de supervivencia para paciente con FQ en Estados Unidos es de 39,9 años de acuerdo con el informe de registro del 2014 de la Cystic Fibrosis Foundation.<sup>1</sup>

La incidencia es variable según las razas y el país de origen. Se estima que el 3-4% de las personas de raza blanca son portadoras del gen anómalo causante de la FQ. La enfermedad es menos común en los sujetos de raza negra y en los individuos asiáticos.<sup>2</sup>

En España no se conoce con exactitud la incidencia de FQ al no haber un registro nacional de pacientes. Sin embargo, se estima una incidencia de 1 por cada 5.000 a

8.000 recién nacidos vivos, siendo más prevalente en comunidades situadas más al norte y más al oeste.<sup>3</sup>

La mayor morbimortalidad de esta enfermedad depende del progresivo deterioro que sufre el aparato respiratorio con el paso de los años, aunque puede afectar al tracto digestivo, a las glándulas sudoríparas y a otra serie de órganos. Aun así desde la primera publicación referida a la FQ por Andersen en 1938, momento en el que menos del 50% de los pacientes superaba el año de vida, la supervivencia ha ido mejorando claramente. Este aumento de la expectativa de vida se debe a múltiples factores que se relacionan, por un lado, con la puesta en marcha de unidades de FQ especializadas en el cuidado de los pacientes que padecen esta enfermedad y, por otro, con la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas.<sup>2</sup>

## **2.2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS**

La fibrosis quística es causada por mutaciones en el gen CFTR (del inglés cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2). Este gen codifica una proteína transportadora del cloro en las membranas de las células epiteliales de las glándulas exocrinas. Esta proteína funciona como un canal de cloruro regulado por la adenosina monofosfato cíclico (AMPC), pero también participa en el flujo de otros iones al interactuar con otras proteínas.<sup>2</sup>

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 2009 mutaciones de este gen;<sup>3</sup> de todas ellas, la mutación F508 fue la primera identificada y es la de mayor prevalencia. Se produce por la pérdida del triplete CTT (citosina, timina, timina) en el exón 10, lo que ocasiona la ausencia de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína transportadora. En la población mundial, alrededor de dos tercios de los genes CFTR mutados presentan esta delección. Como consecuencia de su alteración las glándulas exocrinas de estos pacientes muestran una relativa impermeabilidad de la membrana apical al cloro y una hiperabsorción del sodio desde la luz glandular, con la consecuente hiperabsorción pasiva de agua. Como resultado se producen

secreciones viscosas en múltiples órganos provocando obstrucciones que causan manifestaciones clínicas relevantes y aumento del contenido de sal en las secreciones de las glándulas sudoríparas.<sup>2, 4</sup>

### 2.3 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

La obstrucción bronquial que sufren los pacientes con FQ por secreciones viscosas de moco causa episodios repetidos de inflamación lo que da lugar a infecciones. Los microorganismos más frecuentes son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* metilicín sensible y resistente y *Pseudomonas aeruginosa*. Los episodios repetidos de infecciones destruyen gradualmente los pulmones, dando lugar a un fallo pulmonar terminal que puede beneficiarse de un trasplante pulmonar. Las mucosas nasal y de los senos paranasales comparten la misma estructura histológica que los bronquios, y la poliposis sinonasal es común y grave en los pacientes con FQ.<sup>5</sup>

Con los años y con amplia variación interindividual, la infección crónica de la vía aérea se establece frecuentemente con evidencia radiográfica de bronquiectasias. Se han visto diferentes microorganismos según la edad de los enfermos. Los *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* son patógenos comunes en la infancia temprana; la colonización por *S. aureus* decrece a medida que aumenta la edad de los pacientes. Sin embargo, a medida que aumenta la edad de los enfermos se incrementa la colonización por *P. aeruginosa* de manera gradual, hasta convertirse en el agente etiológico más habitual. La colonización por este microorganismo se relaciona con una mayor morbimortalidad, por ello estrategias terapéuticas para la detección precoz de la *P. aeruginosa* así como para evitar la colonización inicial y erradicarla, son vitales para mejorar el pronóstico a largo plazo de la FQ.<sup>1,2</sup>

Otros microorganismos que son susceptibles de colonizar e infectar a pacientes con FQ son el hongo filamentoso *Aspergillus fumigatus*, *Stenotrophomonas matophilia*, el Complejo *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, y micobacterias no tuberculosas, especialmente el complejo *M. Avium* y *M. Abscessus*.<sup>1</sup>

## **2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La instauración de programas de vigilancia o cribado neonatal de la fibrosis quística ha cambiado la forma de manifestación de esta enfermedad.<sup>1,2</sup> En el pasado, la mayoría de los pacientes se diagnosticaban después de presentar síntomas y era una enfermedad severa en los primeros años de vida cuyas manifestaciones más habituales eran la malabsorción intestinal con diarrea crónica, la malnutrición y la neumopatía crónica.<sup>1,2,6</sup>

Sin embargo, actualmente se conoce como un trastorno complejo que puede producir un gran abanico de manifestaciones clínicas, la edad de comienzo es variable y también pueden aparecer de forma atípica.<sup>6</sup>

### **2.4.1. La enfermedad respiratoria**

Es la responsable de la mayor proporción de morbimortalidad en la FQ y aunque los grados de afectación entre pacientes sean variables, la padecen el 95% de los enfermos.<sup>7</sup> Si esta enfermedad no se detecta de forma precoz, las manifestaciones respiratorias en el lactante pueden comenzar como una tos seca que, a veces, se acompaña de dificultad respiratoria y sibilancias. Son procesos que no responden bien al tratamiento habitual de una bronquiolitis y que se hacen persistentes o recurrentes. En los niños preescolares se puede observar una tos blanda, tos hemetizante y episodios de broncoespasmo. Con el paso de los años las manifestaciones respiratorias se van haciendo más severas, sobre todo con el desarrollo de bronquiectasias, la tos se vuelve productiva con expectoración amarillenta, verdosa y viscosa, y aparecen las infecciones pulmonares características de esta enfermedad. Cuando la enfermedad está avanzada pueden aparecer acropaquias.<sup>2</sup>

La enfermedad sinusal se desarrolla en la mayoría de pacientes con FQ. Las radiografías revelan opacificación de los senos paranasales en el 90-100% de los pacientes mayores de ocho meses y poliposis nasal en el 10-32% de los pacientes.<sup>1</sup>

### **2.4.2. La afectación pancreática**

La enfermedad pancreática comienza en la vida prenatal y aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ presentan insuficiencia pancreática exocrina.<sup>6,7</sup> Ésta cursa con una llamativa esteatorrea, caracterizada por heces abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas. Además la insuficiencia pancreática determina la malnutrición, el déficit de vitaminas liposolubles y la falta de crecimiento que sufren estos pacientes si no se instaura un tratamiento temprano.<sup>2</sup>

Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina a menudo desarrollan una insuficiencia endocrina, dando lugar a intolerancia a la glucosa y a una diabetes relacionada con la FQ. La pancreatitis aguda y la recurrente se desarrollan en el 10% de pacientes que mantienen una buena función pancreática pero son aún más raras cuando ya se ha instaurado una insuficiencia pancreática sintomática.<sup>1</sup>

### **2.4.3. La afectación intestinal**

Las manifestaciones clínicas digestivas más comunes en la FQ dependen en parte de la edad de presentación. Puede afectar desde el periodo intrauterino o al nacer manifestándose con un íleo meconial que se puede asociar con una insuficiencia pancreática. Durante los primeros 5 años de vida puede aparecer el prolapso rectal que se asocia con esteatorrea y desnutrición. Por último, en niños más mayores o adultos es más común el síndrome de obstrucción intestinal distal en el que presentan clínica de dolor cólico abdominal y acúmulo de heces en fosa iliaca derecha.<sup>2</sup>

### **2.4.4. La afectación hepatobiliar**

Esta afectación era considerada poco común pero con el aumento de la esperanza de vida se ha vuelto más frecuente,<sup>7</sup> apareciendo en el 18-37% de los pacientes.<sup>6</sup> De hecho, la afectación asintomática hepática se encuentra habitualmente en las autopsias.<sup>1</sup>

Puede manifestarse como ictericia neonatal prolongada de tipo colestásico<sup>2</sup> o también producirse cirrosis biliar focal a causa de bilis muy espesa y esto causar elevación sérica de fosfatasa alcalina y hepatomegalia lobular.<sup>1</sup> En una minoría de



pacientes la afectación hepática es progresiva dando lugar a fibrosis periportal, cirrosis, hipertensión portal sintomática y varices esofágicas.<sup>1,6</sup>

También pueden detectarse otras anomalías como microvesícula, litiasis, colecistitis o colelitiasis.<sup>2</sup>

#### **2.4.5. Otras afectaciones**

En cuanto a las glándulas sudoríparas se produce una pérdida severa de iones (sodio y cloro) por el sudor, sobre todo en las estaciones más calurosas del año, que da lugar a alteraciones ácido-base de instauración aguda o crónica.<sup>6</sup> Puede llegar a producirse un síndrome pseudo-Bartter, o incluso, una franca deshidratación hiponatrémica.<sup>2</sup>

La infertilidad, por alteraciones en el aparato reproductor, puede ser la forma inicial de expresión de la enfermedad en varones, por un desarrollo incompleto del sistema ductal de Wolf.<sup>1</sup> En cuanto a las mujeres, también puede estar disminuida la fertilidad por el aumento de la viscosidad del moco cervical y por mayor frecuencia de poliposis uterina.<sup>2</sup>

En cuanto a trastornos musculoesqueléticos, los pacientes con FQ presentan una disminución de la mineralización ósea, cifoescoliosis y un número aumentado de fracturas.<sup>1</sup> Es en esta afectación de la FQ, la osteoarticular, en la que se hará hincapié en este trabajo y la que será objeto de estudio.

#### **2.4.6. Afectación osteoarticular**

Debido al aumento de la esperanza de vida en los pacientes con fibrosis quística, ha habido un incremento en la prevalencia de múltiples comorbilidades, incluyendo la enfermedad ósea relacionada a la FQ.<sup>8,9</sup>

La afectación osteoarticular fue descrita por primera vez en 1979 y hoy en día es considerada una complicación frecuente en la cual la calidad y cantidad del mineral óseo está disminuida,<sup>10,11</sup> y los pacientes sufren un mayor número de fracturas y cifoescoliosis, artritis, osteoartropatías y dolor espinal.<sup>1,12</sup>

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es clínicamente importante en la FQ, dado que da lugar a una mayor incidencia de fracturas en comparación con la

población general.<sup>13</sup> Parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad sistémica, de la enfermedad pulmonar y la malnutrición.<sup>8</sup>

Se ha descrito DMO baja en alrededor del 38% de los adultos con FQ y la prevalencia de las fracturas vertebrales se estima de un 30% en adultos y aunque es menor en niños, es más prevalente que en los que no presentan la enfermedad.<sup>10</sup> La edad a la que empieza a disminuir la DMO no está definida pero el riesgo aumenta al final de la adolescencia y es más frecuente en mujeres.<sup>11</sup>

En la población general la DMO empieza a disminuir entorno a los 30 años.<sup>14</sup> Los pacientes con fibrosis quística tienen una serie de factores de riesgo que favorecen que la DMO empiece a disminuir antes que en la población general; como la malnutrición, retraso puberal, hipogonadismo, diabetes, reducción de la actividad física, terapia con glucocorticoides e infecciones pulmonares crónicas.<sup>1,12,14,15</sup>

El déficit de vitamina D es otro factor de riesgo en la enfermedad ósea relacionada con la FQ dado que se produce una disminución de la absorción intestinal de calcio e hiperparatiroidismo secundario, lo que determina una mayor reabsorción y fragilidad óseas.<sup>8</sup> De hecho se observó que aproximadamente el 38% de los adultos con FQ presentaban deficiencia de vitamina D a pesar de tener prescritos suplementos diarios.<sup>12,13</sup>

Las fracturas vertebrales y costales son particularmente perjudiciales dado que comprometen el aclaramiento del esputo determinando una exacerbación de la clínica pulmonar.<sup>13,15</sup> Además las fracturas vertebrales tienen impacto sobre la morfología torácica pudiendo empeorar los volúmenes pulmonares y ser una contraindicación de trasplante.<sup>8,15</sup>

En cuanto a otras manifestaciones óseas, la cifosis con un ángulo mayor de 40° se ha descrito en un 62% de los pacientes y la hiperinsuflación pulmonar relacionada al enfisema es una causa común. También es común que sufran dolor por artropatías como monoartritis recurrentes o poliartritis bastantes simétrica con duración desde un día hasta una semana normalmente sin destrucción ósea asociada.<sup>12</sup>

La mayoría de estudios sobre la patología osteoarticular en pacientes con FQ se han realizado midiendo la DMO mediante la densitometría. Sin embargo no se ha conseguido mejorar la densidad mineral ósea de estos pacientes en la última década a pesar de la reducción en la severidad de la enfermedad y los avances en otros factores óseos modificables.<sup>8</sup>

## 2.5. DIAGNÓSTICO

En el pasado los pacientes eran diagnosticados cuando ya presentaban síntomas, pero esto ha cambiado mucho en la pasada década. En el 2001, menos del 10% de los pacientes con FQ eran diagnosticados basándose en los programas de cribado neonatal y sin embargo, ya en el 2004 el 63% se diagnosticaban mediante este cribado.<sup>1</sup>

Clásicamente la fibrosis quística se diagnosticaba cuando un paciente presentaba un nivel de cloro en sudor  $\geq 60$  mEq/l medido mediante iontoforesis tras aplicar el test del sudor, pilocarpina, junto con afectación pulmonar o insuficiencia pancreática.<sup>16</sup>

En la actualidad, el diagnóstico temprano mediante el cribado neonatal supone una oportunidad para mejorar la morbimortalidad de la enfermedad, para intervenir y modificar el curso de la misma.<sup>6</sup>

El cribado neonatal de la FQ está actualmente implantado en todas las comunidades autónomas de España desde el 2015.<sup>3</sup> En el País Vasco, la FQ está incluida en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la comunidad autónoma desde junio del 2008. Este cribado es un *screening*, no un test diagnóstico, identifica recién nacidos con riesgo de padecer la enfermedad. Se considera positivo cuando presentan hipertripsinogenemia permanente (tripsinógeno inmunoreactivo en muestra de sangre impregnada en papel por punción en el talón) y la detección de dos mutaciones del gen CFTR.<sup>16</sup> Para confirmar el diagnóstico ha de realizarse el test del sudor, que es una excelente herramienta diagnóstica aunque

tiene falsos positivos y falsos negativos y es muy importante que se realice en centros con experiencia para que cumpla procedimientos validados.<sup>2,6</sup>

El cribado neonatal está dirigido al diagnóstico precoz de la enfermedad, se basa en un seguimiento clínico estricto, estudios de imagen y funcionales respiratorios seriados, control de elevación de marcadores serológicos e inflamatorios, y la detección rápida de la presencia de gérmenes.<sup>2</sup>

Hoy en día, los criterios actuales establecidos para el diagnóstico de la FQ son:

Presencia de uno o más caracteres fenotípicos (clínicos) o historia de un hermano afecto junto con evidencia genotípica del CFTR anormal documentada por:<sup>16</sup>

- Demostración de la existencia de 2 mutaciones responsables de la alteración de la proteína CFTR.
- Cloro elevado en sudor
- Demostración “in vivo” de las alteraciones características del transporte iónico a través del epitelio nasal.<sup>6,16</sup>

## **2.6. EL PAPEL DE LA RADIOLOGÍA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA**

Las modalidades radiológicas usadas para diagnosticar o hacer el seguimiento de la afectación pulmonar de la fibrosis quística, incluyen la radiografía (RX) de tórax y la tomografía computarizada (TC) torácica. La TC de senos paranasales o abdominal es ocasionalmente utilizada, al igual que estudios de medicina nuclear, ecografías y angiografías.<sup>17</sup>

### **2.6.1 La radiografía**

A pesar de que la radiografía de tórax no es considerada como una técnica esencial en el diagnóstico de la FQ, juega un papel importante y de hecho, ha sido la base de los estudios longitudinales de esta enfermedad.<sup>17</sup>

Los hallazgos en la radiografía pulmonar sugieren el diagnóstico pero no son específicos porque coinciden con otras patologías, particularmente las que se caracterizan por alteraciones inflamatorias y destructivas de las vías aéreas.<sup>17,18</sup>

Al comienzo de la enfermedad la radiografía de tórax puede ser normal o encontrarse ligeras alteraciones como leve hiperinsuflación y mínimo estrechamiento de la luz bronquial.<sup>17</sup>

El engrosamiento parietal bronquial, los taponamientos y las sombras en anillo sugieren bronquiectasias que habitualmente aparecen primero en los lóbulos superiores. Cuando la enfermedad avanza aparece una hiperinsuflación muy llamativa con aplanamiento de diafragmas, con abombamiento anterior del esternón y verticalización de la silueta cardiaca dando imagen de corazón pequeño. Con el avance de la enfermedad también se pueden observar en las radiografías de tórax formaciones quísticas, bronquiectasias extensas, dilatación de las arterias pulmonares y atelectasias lobares o segmentarias.<sup>18</sup>

La radiografía de tórax también se utiliza para excluir neumotórax o enfermedad del espacio aéreo como neumonía o atelectasias.<sup>17</sup>

La mayoría de centros especializados en FQ realizan radiografías de tórax anualmente y se utilizan para seguir la progresión de la enfermedad pulmonar.<sup>18</sup> Existen sistemas de puntuación para evaluar las alteraciones radiológicas pulmonares en la FQ, los más utilizados son el de Chrispin-Norman, el Brasfield y el Northern Score que sólo precisa proyección posteroanterior. La escala de puntuación de Chrispin-Norman proporciona una evaluación sumativa de los cambios pulmonares estructurales y es útil para controlar la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento y se puede utilizar para comparar entre diferentes pacientes en estudios de investigación.<sup>19</sup>

Las radiografías de los senos paranasales suelen revelar opacificación de los senos y normalmente fallo en el desarrollo del seno frontal aunque el TC ofrece una mayor resolución para el diagnóstico de estos hallazgos.<sup>18</sup>

### **2.6.2 Tomografía computarizada (TC)**

La TC de alta resolución mejora la resolución espacial y puede ser útil en la evaluación de los individuos con mínimas afectaciones. Múltiples estudios han demostrado que la TC es más sensible y específica que la radiografía de tórax a la

hora de demostrar bronquiectasias y otras anomalías en pacientes con radiografías torácicas normales.<sup>17</sup>

La TC torácica puede detectar y localizar el engrosamiento de las paredes bronquiales, los taponamientos mucosos, la hiperinsuflación focal, y las bronquiectasias tempranas.<sup>18</sup> La sensibilidad y especificidad de la TC convencional para las bronquiectasias es del 60-80% y del 90-100% respectivamente; la TC de alta resolución puede mostrar bronquiectasias y tapones mucosos al nivel de bronquios de quinto o sexto orden.<sup>17</sup> Generalmente no se usa para la evaluación rutinaria de la afectación torácica, sin embargo, se ha visto que muchos niños con función pulmonar normal tienen bronquiectasias en la TC, lo que indica que esta modalidad radiológica es sensible a cambios tempranos pulmonares.<sup>18</sup>

Sin embargo antes de adoptarse como la modalidad radiológica de rutina de elección en los niños debería estar comprobado que los beneficios de una intervención precoz basada en las anomalías estructurales pulmonares inidentificadas mediante la TC supera los riesgos de la exposición a la radiación.<sup>20</sup>

### **2.6.3. Resonancia magnética (RM)**

Su papel en la evaluación de los pacientes con FQ está todavía definiéndose, pero de momento parece limitado. Su resolución no es comparativamente favorable frente a la TC en el diagnóstico de la afectación de la pared bronquial, ni en la dilatación bronquial o en los taponamientos mucosos.<sup>17</sup>

### **2.6.4. La ecografía**

La ecografía abdominal es comúnmente utilizada para diagnosticar las complicaciones de la fibrosis quística y las manifestaciones pancreáticas y hepatobiliares.<sup>17</sup>

Con la ecografía puede observarse engrosamiento periportal hiperecogénico con aumento difuso de la ecogenicidad hepática correspondiente con la fibrosis focal biliar característica de esta enfermedad.<sup>4</sup>

En el páncreas puede verse el remplazamiento graso con atrofia e hiperecogenicidad

del parénquima pancreático además de quistes pequeños frecuentes. En cuanto al intestino, la ecografía fetal puede sugerir obstrucción a nivel del íleo con meconio al comienzo del segundo trimestre, pero este hallazgo no predice íleo meconial al nacimiento.<sup>18</sup>

La obstrucción intestinal distal en adultos o el íleo meconial en niños se observa como una masa de partes blandas en el cuadrante inferior derecho. Otra afectación intestinal que puede visualizarse es la invaginación, normalmente ileocólica.

A nivel renal, la afectación más frecuente y que se visualiza mediante esta técnica son las litiasis renales de oxalato cálcico.<sup>4</sup>

### **2.6.5. La densitometría**

Se utiliza para evaluar la densidad mineral ósea (DMO) y diagnosticar así osteoporosis o evaluar el riesgo de desarrollar fracturas. Es la prueba de imagen más comúnmente utilizada para el diagnóstico de osteoporosis debido a su disponibilidad, rapidez, seguridad y coste-efectividad.<sup>8</sup>

La Organización Mundial de la Salud, “World Health Organization” propuso un sistema de clasificación basado en tres categorías diagnósticas de densidad ósea, medidas en relación con la población media de adultos jóvenes (T score).<sup>14</sup>

- Normal, donde el valor de la DMO está sobre el límite más/menos uno por debajo de la desviación estándar de la media
- Osteopenia, donde los valores están entre 1,0 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media
- Osteoporosis, donde los valores son mayores de 2,5 derivaciones estándar por debajo de la media.<sup>14</sup>

El *screening* rutinario con densitometría en pacientes con FQ está recomendado aunque la periodicidad es controvertida. Por un lado, se encuentra recomendada la densitometría en adultos y en niños mayores de 8 años si su peso corporal ideal es menor del percentil 90, FEV1 menor del 50% predecible, si el paciente tiene retraso puberal o ha recibido altas dosis de tratamiento con glucocorticoide más de 90 días

por año. En estos casos están recomendados controles cada 5 años si el score z de la DMO es mayor que -1, cada 2 años si está entre -2 y -1 y anual si es menor de -2. No hay guías específicas para revisar rutinariamente los marcadores de recambio óseo; sin embargo, los niveles de 25-hidroxi-vitamina D deberían ser controlados anualmente, preferiblemente al final del invierno o tras cambio en el tratamiento.<sup>8</sup> Por otro lado, otros estudios consideran que la osteodensitometría debería hacerse a todo paciente con FQ desde los 10 años, anual o cada tres años, pero como mínimo una antes de los 18 años.<sup>10</sup>

## **2.7. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la fibrosis quística es complejo al ser una enfermedad multisistémica, crónica y progresiva y es por ello que es necesario que se realice en centros especializados con atención y manejo multidisciplinar.<sup>6</sup>

Se basa en una serie de pilares fundamentales como el soporte nutricional adecuado, prevención de la progresión de la enfermedad pulmonar tratando la infección, obstrucción e inflamación crónica de la vía aérea, una rehabilitación respiratoria adecuada y la detección y tratamiento precoz de las enfermedades asociadas a la FQ como la hepatopatía, la diabetes o la osteopenia.<sup>2,3</sup>

Esta enfermedad condiciona graves problemas físicos y psicosociales que alteran la calidad de vida de los enfermos y de sus familias siendo muy importante una correcta actuación sobre los aspectos psicosociales como parte del tratamiento.<sup>2,3</sup>

Unos de los factores determinantes en la mejoría del pronóstico de esta enfermedad es la antibioticoterapia. Con ella, se intenta erradicar las bacterias patógenas desde la primocolonización y tratar las exacerbaciones. El antibiótico depende del germen habitual o actual y de la gravedad del cuadro clínico.<sup>2</sup>

Cuando los pacientes tienen una función pulmonar muy deteriorada el trasplante pulmonar es una importante opción terapéutica, sobre todo en aquellos que tras haber recibido un tratamiento médico intensivo presentan una enfermedad pulmonar incompatible con la vida.<sup>6</sup>



En la actualidad, se encuentran en estudio nuevas estrategias terapéuticas basadas en fármacos dirigidos a corregir el defecto funcional de la proteína CFTR.

Es probable que el futuro tratamiento de la FQ se base en la combinación de fármacos potenciadores y reparadores de la proteína CFTR y capaces de actuar sobre los diferentes canales iónicos del epitelio de la vía aérea, abriendo así una esperanza para mejorar la supervivencia de estos pacientes.<sup>2,3</sup>

## **2.8. PRONÓSTICO**

Como ya se ha mencionado anteriormente, el pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado espectacularmente con el paso de los años con un aumento considerable de la esperanza de vida. Esto se debe a la creación de unidades especializadas multidisciplinarias y a la implantación de los programas de cribado neonatal, que han dado pie al empleo de tratamientos más intensos y precoces.<sup>2,3</sup>

El pronóstico así como la evolución y la clínica de esta enfermedad es variable aunque los síntomas empeoran con la edad a pesar de que la edad media de fallecimiento se haya ido retrasando.<sup>16</sup>

Hasta los años 80 el pronóstico era nefasto ya que la gran mayoría fallecían en la infancia o en la adolescencia. En el año 2000 en Estados Unidos la edad media aumentó a 24 años,<sup>16</sup> y ha aumentado hasta la actualidad a 39,9 años de acuerdo con el informe de registro del 2014 de la Cystic Fibrosis Foundation.<sup>1</sup> De hecho se estima que los adultos forman el 40% de la población de los pacientes con FQ y que la mayor morbimortalidad de esta enfermedad sigue dependiendo del progresivo deterioro que sufre el aparato respiratorio.<sup>2,14</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

Como se ha expuesto previamente, la fibrosis quística es la enfermedad autosómica fatal más común en la población caucásica con una incidencia estimada en España de 1 por cada 5.000 a 8.000 recién nacidos vivos, cuyo pronóstico ha cambiado mucho en los últimos años con un aumento espectacular de la esperanza de vida.<sup>2,3</sup>

Este aumento de la longevidad de los pacientes con FQ ha dado lugar a un aumento de comorbilidades como la afectación osteoarticular, cuya frecuencia ha aumentado considerablemente en los últimos años pero hasta hace relativamente poco pasaba desapercibida.<sup>8,9</sup> Consecuentemente, existen pocos estudios y se dispone de poca bibliografía sobre la afectación osteoarticular, en concreto torácica, en pacientes con fibrosis quística.

Por este motivo, nos parecía interesante hacer un estudio retrospectivo para analizar los cambios osteoarticulares torácicos generados en esta enfermedad y si existe una asociación con una mayor afectación parenquimatosa pulmonar y con la edad.

### 4. OBJETIVOS

- Evaluar las lesiones osteoarticulares en tórax y su evolución en los pacientes diagnosticados de fibrosis quística en Osakidetza, mediante RX simples de tórax y TC torácicos.
- Comparar el nivel de afectación ósea torácica con el nivel de afectación parenquimatosa pulmonar y con la edad y el sexo.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 200 pacientes diagnosticados de Fibrosis Quística en el País Vasco analizando sus diferentes pruebas de imagen presentes en el PACS desde el año 2009 hasta el 2018 en el Hospital Universitario de Cruces en el servicio de Radiología Infantil, con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Cruces y el consentimiento informado de los mismos para la utilización de dicha información.

### **5.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Los pacientes seleccionados para este estudio presentaban el diagnóstico de FQ en el servicio de salud pública del País Vasco, Osakidetza, y habían sido tratados en el Hospital Universitario de Cruces, como hospital de referencia para esta enfermedad.

Además todos los pacientes seleccionados para este estudio retrospectivo se encontraban vivos en septiembre del 2017 y todos ellos disponen de al menos una RX de tórax desde el 2009 hasta la actualidad en el sistema de almacenamiento y distribución de imágenes utilizado en este hospital, el PACS.

Fueron excluidos del estudio los pacientes sin RX de tórax en el PACS, lo que resultó en un número final de 200 pacientes frente a los 210 pacientes que en un inicio presentaban historia clínica de FQ en Osakidetza. También fueron excluidos los pacientes fallecidos en la fecha en la que se inició este estudio, septiembre del 2017.

### **5.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

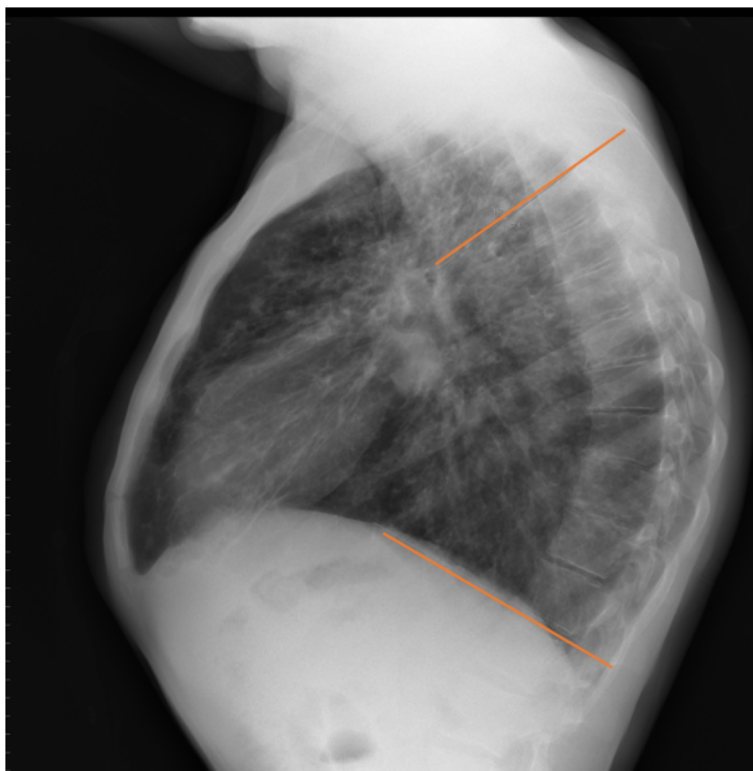
Desde el 2009 Osakidetza cuenta con un sistema de almacenamiento y distribución de imágenes, el PACS (“Picture Archiving and Communications System”), donde disponemos de las pruebas de imagen para analizar y medir las lesiones

ostearticulares torácicas.

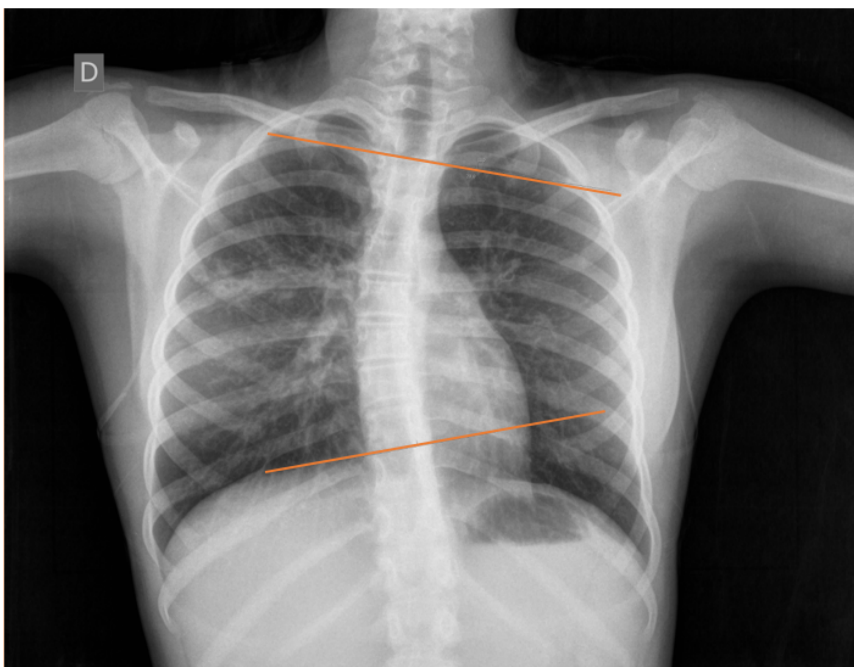
Para el estudio de la afectación ósea se dispone de varios métodos radiológicos como la radiografía simple de tórax, la tomografía computarizada y la densitometría ósea. Sin embargo, pocos de los pacientes incluidos en nuestro estudio disponen de una densitometría ósea, 11 de 200; es por este motivo que se han utilizado únicamente las RX de tórax y las TCs para analizar la afectación osteoarticular torácica.

Se han analizado, por un lado, la primera y la última RX simple de tórax posteroanterior y lateral de cada paciente, y, por otro lado las últimas TCs torácicas disponibles.

En las RX de tórax se ha medido el ángulo de cifosis y escoliosis (ángulo de Cobb) y se ha anotado si presentaban o no irregularidades en los platillos y pinzamientos discuales a nivel torácico. Los ángulos de cifosis (ejemplo en **Figura 1**) se miden en las RX torácicas laterales trazando dos líneas por encima de las dos vértebras que forman el mayor ángulo reconocible y el ángulo de Cobb, el de escoliosis (ejemplo en **Figura 2**), se ha medido en las RX torácicas posteroanteriores de la misma manera que los de la cifosis.



**Figura 1:** RX lateral torácica con un ángulo de cifosis de 67,5°. Hiperinsuflación pulmonar manifiesta y marcados engrosamientos bronquiales. Pinzamiento de espacios discales y leves irregularidades de platillos vertebrales.



**Figura 2:** RX PA torácica con escoliosis dorsal de convexidad derecha con ángulo de 24°. Engrosamientos bronquiales y parcheados subsegmentarios en LSD.

Esto ha sido posible en todos los pacientes excepto en 7 de ellos que sólo presentaban RX de tórax posteroanterior y no lateral, en cuyo caso no ha sido posible medir el ángulo de cifosis. En aquellos pacientes que tenían TC se han analizado las irregularidades de los platillos y los pinzamientos discuales como muestra el ejemplo de la **Figura 3**.



**Figura 3:** TC torácico reconstrucción sagital. Pinzamientos de espacios discuales dorsales (flecha azul) e irregularidades de platillos vertebrales, probables nódulos de Schmorl (flecha naranja).

Con todas estas variables se ha categorizado la afectación ósea, tanto de la primera como de la última radiografía; se ha realizado una escala numérica teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Ángulo de cifosis: Puntuándolo como 0 cuando éste es  $<40^\circ$ , con 1 cuando es de  $40$  a  $50^\circ$  y con 2 cuando es mayor de  $50^\circ$ .
- Ángulo de escoliosis: Puntuándolo con 0 cuando es menor de  $5^\circ$ , de  $5^\circ$  a  $10^\circ$  puntúa con un 1, de  $10^\circ$  a  $25^\circ$  un 2 y cuando el ángulo es  $>25^\circ$  con un 3.

- Irregularidades de platillos: Cuando no están presentes se puntúa con un 0 y cuando están presentes con un 3.
- Pinzamientos discales: Cuando no están presentes se puntúa con un 0 y cuando están presentes con un 3.

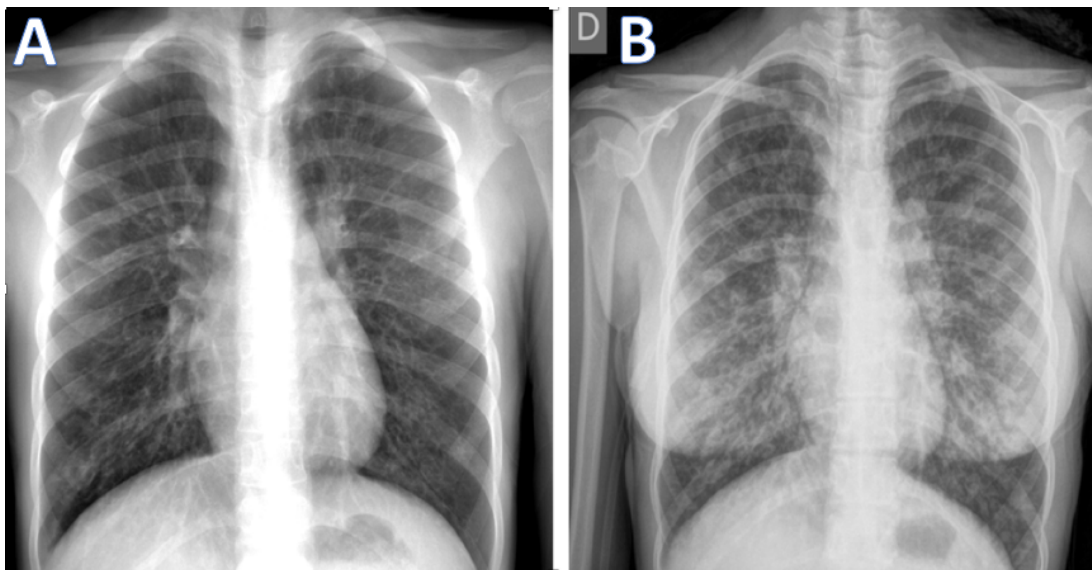
Así la afectación ósea puede ir de 0 a 11 considerándola leve de 1 a 2, moderada de 3 a 5, avanzada de 6 a 8 y muy avanzada de 9 a 11.

Además se ha estudiado la afectación pulmonar mediante la escala de Chrispin-Norman en la primera y la última RX de tórax de los 200 pacientes en las mismas RX que se medía la afectación ósea torácica (**Figura 4**). Si bien es cierto que las RX torácicas de los pacientes más jóvenes estaban informadas y con la puntuación de Chrispin-Norman ya evaluada, las cuales hemos revisado, muchos pacientes no presentaban las RX informadas y hemos realizado la valoración mediante el sistema de puntuación de esta escala.

Para obtener el sistema de puntuación de la escala de Chrispin-Norman se valoran las siguientes características en las RX torácicas:

- Hiperinsuflación
- Sombras lineales bronquiales
- Sombras en aro
- Sombreado moteado
- Grandes sombras

El nivel de hiperinsuflación, se puntúa de 0 a 6. Al resto de las características se les puntúa con 0 si ese parámetro está ausente, con 1 punto si está presente pero no marcado, y con un 2 cuando está presente y marcado. Las últimas 4 se puntúan dividiendo el tórax en 4 y dando esos valores a cada cuadrante. La puntuación global se realiza sumando todas las anteriores pudiendo considerarse como afectación leve entre el 0 y el 8, moderada de 8 a 18, grave de 18 a 27 y muy grave de 28 a 38.<sup>21, 22</sup>



**Figura 4:** RX PA de tórax del mismo paciente, siendo la imagen A del 2009 y del 2015 la imagen B. Es un ejemplo del aumento de la puntuación de Chrispin-Norman para la afectación parenquimatosa pulmonar de 16 puntos en la primera a 24 en la segunda.

Con todas estas anomalías de los 200 pacientes se ha realizado una base de datos creando una tabla en el programa Excel y se ha realizado un análisis descriptivo utilizando ese mismo programa y por otro lado un análisis estadístico utilizando el SPSS vs 23.0. Las variables continuas se han descrito mediante media y desviación estándar o mediana y percentil 25 y percentil 75 dependiendo de las características distribucionales. Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes. La comparación entre las variables dicotómicas entre la primera y la última RX se ha realizado mediante el test no paramétrico de McNemar y la comparación de dos variables categóricas se ha realizado mediante el test estadístico Chi cuadrado.

### **5.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

En cuanto a los conceptos teóricos, se ha realizado búsqueda bibliográfica, con la colaboración de la Biblioteca del Hospital Universitario de Cruces y plataformas como Pubmed, UpToDate o ClinicalKey incluyendo artículos relacionados con la

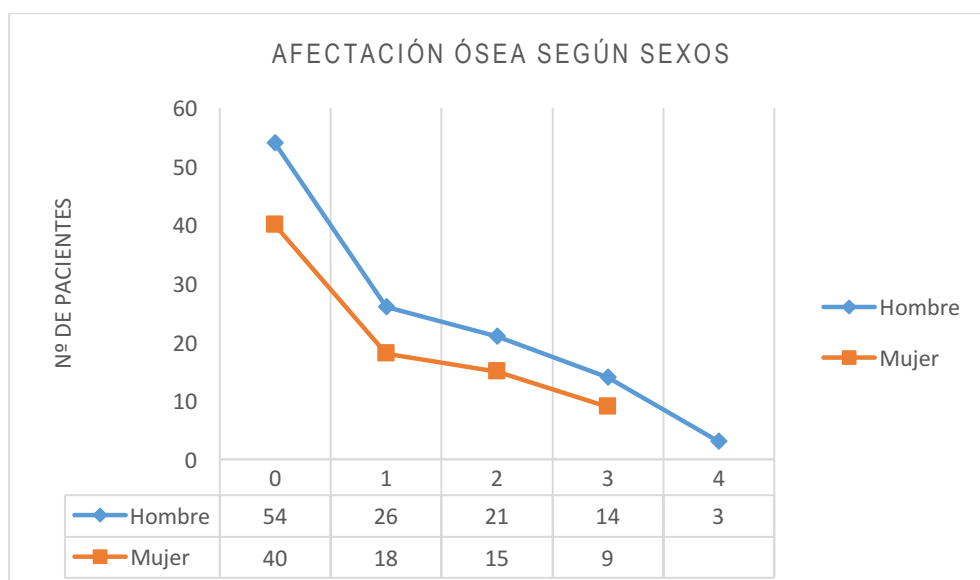


fibrosis quística, especialmente los relacionados con las manifestaciones osteoarticulares en tórax y artículos incluidos en la revista de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

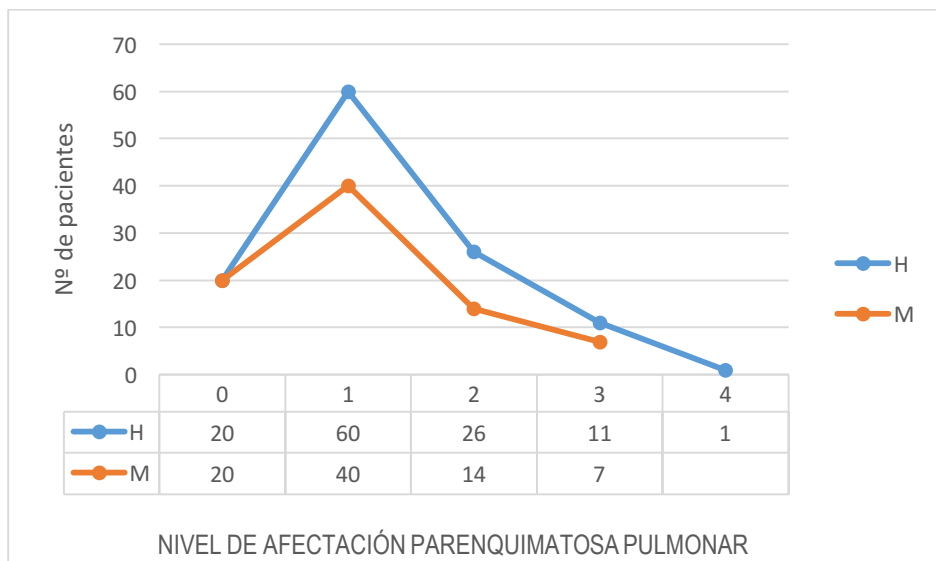
## 6. RESULTADOS

### 6.1. SEXO Y EDAD

De los 200 pacientes con fibrosis quística estudiados en este trabajo, el 59% son hombres y el 41% son mujeres. Como se puede observar en los datos resumidos en las **Figuras 5 y 6**, el sexo no parece tener influencia ni en la afectación ósea ni en la afectación pulmonar siendo los grados de afectación tanto ósea como pulmonar parecidos en ambos sexos teniendo en cuenta que en esta muestra hay más varones que mujeres.



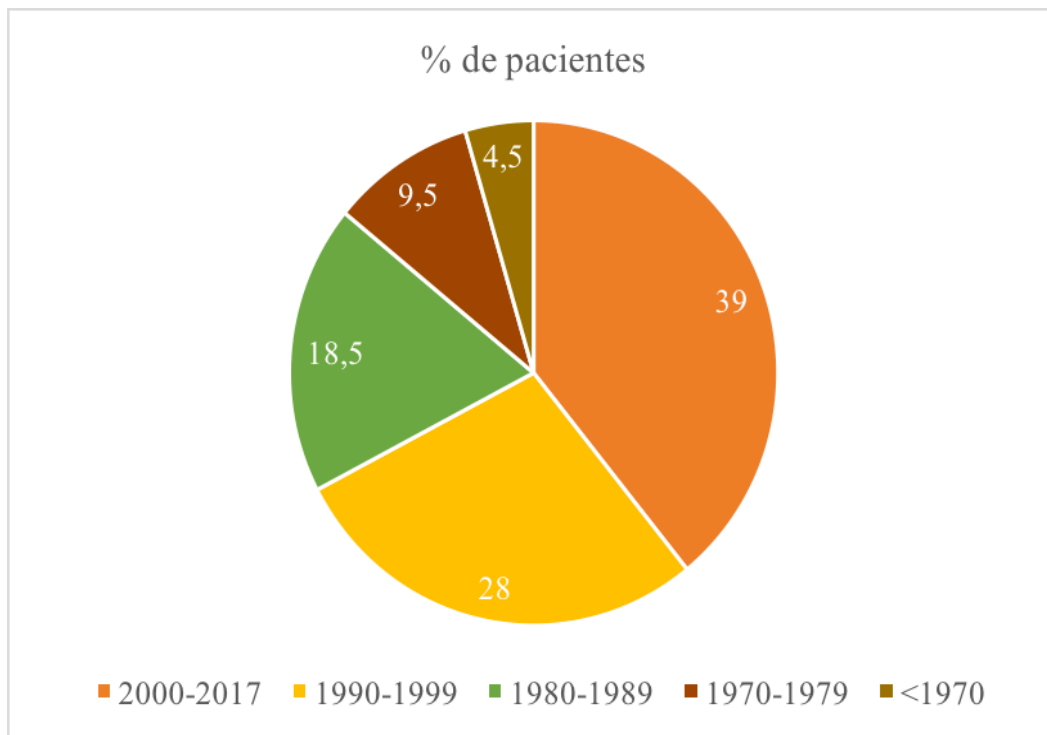
**Figura 5:** Agrupación de los pacientes según el sexo en los diferentes niveles de afectación ósea; ausente, leve, moderada, avanzada y muy avanzada.



**Figura 6:** Agrupación de los pacientes según el sexo en los diferentes niveles de afectación parenquimatosa pulmonar; ausente, leve, moderada, avanzada y muy avanzada.

La edad media de los pacientes incluidos en nuestra muestra en la actualidad, en el año 2018, es de 23 años con un rango de edad de 1 a 59 años.

Como se puede observar con los datos resumidos en la **Figura 7**, casi el 40% de los pacientes diagnosticados de FQ en Osakidetza en la actualidad se encuentran en edades entre 0 y 18 años, es decir el 61% de los pacientes son mayores de edad. Sin embargo el 67% de los pacientes son menores de 28 años, el 28% corresponde a un rango de edad entre 28 y 48 años y el 4,5% son mayores de 48 años.



**Figura 7:** Porcentaje de pacientes de la muestra según año de nacimiento

## 6.2. AFECTACIÓN ÓSEA

### 6.2.1. Irregularidades en los platillos y pinzamientos discales

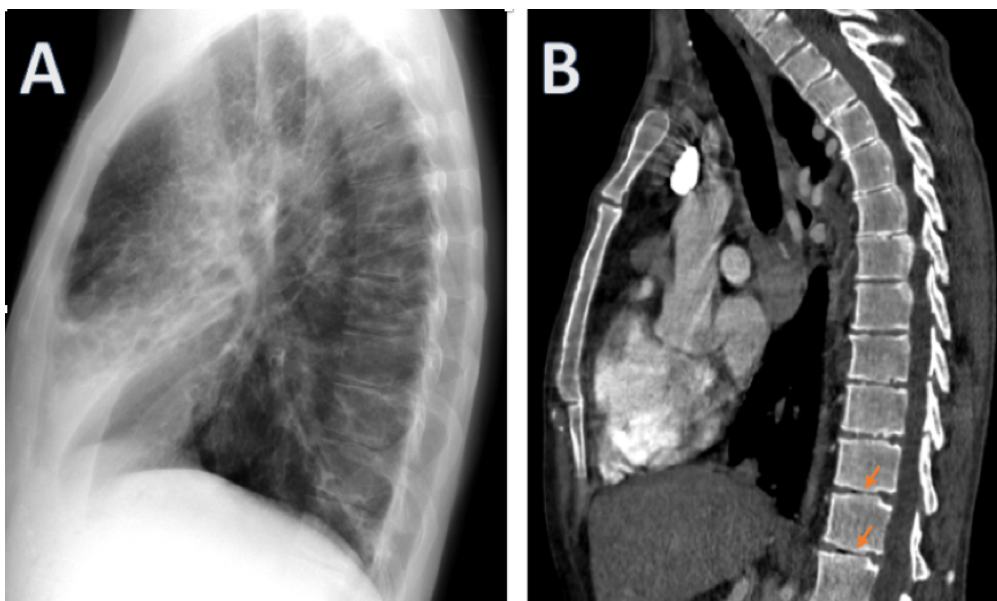
El 16,2% de los pacientes presentaban irregularidades de los platillos en sus primeras radiografías torácicas y en las últimas estaban presentes en el 29,8% de los pacientes. Así mismo, también se ha observado un aumento del porcentaje de pacientes que presentaban pinzamientos discales desde la primera radiografía, el 26,9%, hasta la última, el 46,8%.

Al analizar estadísticamente estas afectaciones óseas, se obtiene que el número de pacientes que presentan irregularidades en los platillos ha aumentado de 30 en la primera RX a 55 en la última RX, siendo este resultado estadísticamente significativo con una  $p < 0,001$ . Así mismo en el número de pacientes que presentan pinzamientos discales también ha habido un aumento estadísticamente significativo con una  $p < 0,001$  entre la primera y la última radiografía con un total de 49 pacientes con pinzamientos discales en la primera, aumentando a 66 en la última.

**Tabla 1:** Número y porcentaje de pacientes con irregularidades en los platillos y pinzamientos discales entre la primera y la última radiografía torácica.

	Irregularidades en los platillos 1ª RX	Irregularidades en los platillos última RX	Pinzamientos discales en la 1ª RX	Pinzamientos discales en la última RX
% de pacientes	16,2%	29,8%	26,9%	46,8%
Nº de pacientes	30	55	49	66

Al estudiar estos dos tipos de lesiones óseas en las tomografías computarizadas, se ha observado que el 63,2% de los pacientes con TC presentaban irregularidades en los platillos, la mitad de éstas eran mínimas y la otra mitad eran múltiples, y que el 83,6% de los pacientes presentaban pinzamientos discales. Estos datos han sido analizados en los 67 pacientes que tenían realizado como mínimo una TC entre el 2009 y el 2017. Con esto se puede observar que pocos de los pacientes a los que se les había realizado una TC estaban libres de alteraciones óseas, y que en esta muestra han sido más comunes los pinzamientos discales que las irregularidades en los platillos. En la **Figura 8** se muestra un ejemplo de un paciente de la muestra que presenta tanto pinzamientos de espacios discales como irregularidades de platillos en una RX y en una TC.



**Figura 8:** A: RX lateral tórax. Pinzamiento de espacios discales e irregularidades de platillos. Afectación pulmonar extensa con múltiples bronquiectasias y atelectasias en LM. B: TC tórax reconstrucción sagital con ventana de mediastino del mismo paciente y del mismo año que la RX, donde se objetivan los pinzamientos de espacios discales, irregularidades de platillos vertebrales con fenómenos de vacuum intradiscal (flechas) y deformidad cifótica.

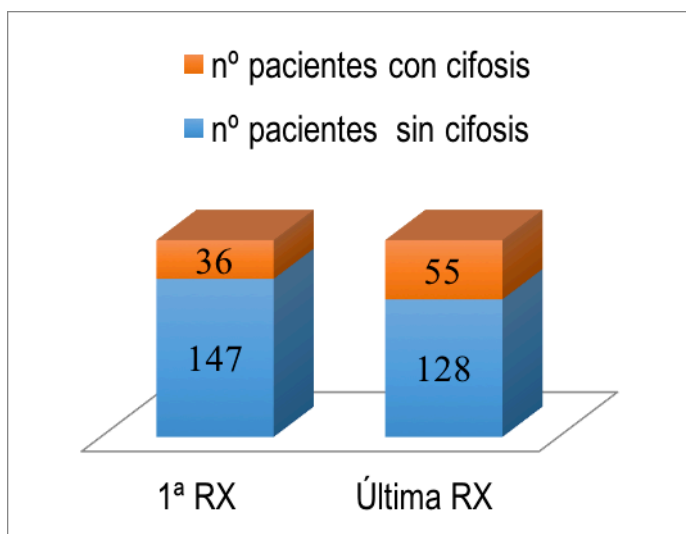
### 6.2.2. Cifosis

En cuanto a la cifosis, la media de los grados del ángulo de curvatura torácica que presentaban los pacientes en la primera radiografía era de 28,3 grados con una desviación estándar de 12,8, y la media de los grados del ángulo en la última radiografía era de 34,4 grados con una desviación estándar de 12,2. Teniendo en cuenta que consideramos cifosis a un ángulo mayor de 40°, los resultados sobre el porcentaje de pacientes que presentan cifosis como tal son los representados en la **Tabla 2**.

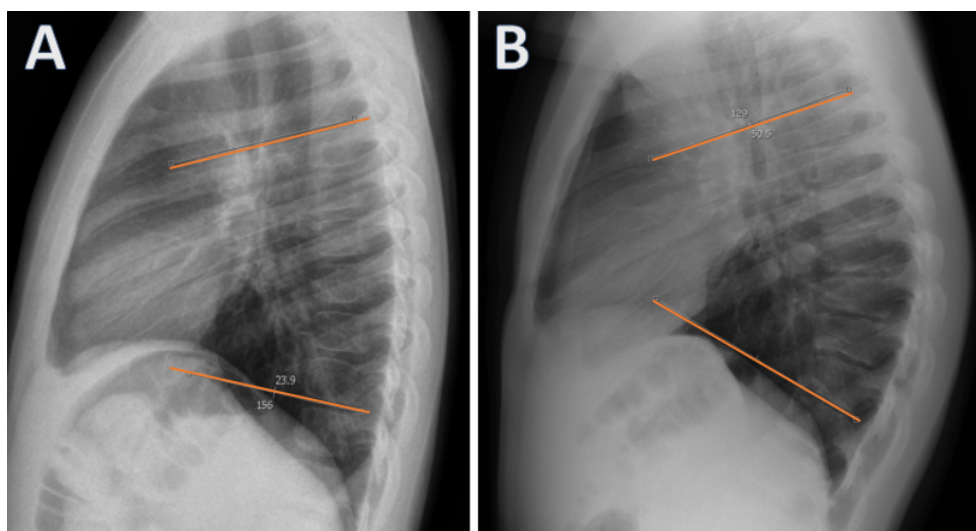
**Tabla 2:** Porcentaje de pacientes de la muestra que presentan un ángulo menor de 40° frente a los que presentan un ángulo mayor de 40°, es decir cifosis, en su primera y última radiografía torácica.

	% de pacientes en la 1ª RX	% de pacientes en la última RX
No cifosis (<40°)	81,4%	70,1%
Cifosis (>40°)	18,6%	29,9%

Como se puede observar ha aumentado el porcentaje de pacientes que presentan cifosis en la última radiografía torácica respecto a la primera. Al analizar estos datos estadísticamente se obtienen los resultados representados en la **Figura 9**, en la cual se observa un aumento en el número de pacientes con cifosis de la primera a la última radiografía torácica que resulta estadísticamente significativo con una  $p=0.001$  (ejemplo de progresión a cifosis en la **Figura 10**).



**Figura 9:** Relación estadística del aumento en el número de pacientes con cifosis de la primera a la última radiografía torácica.

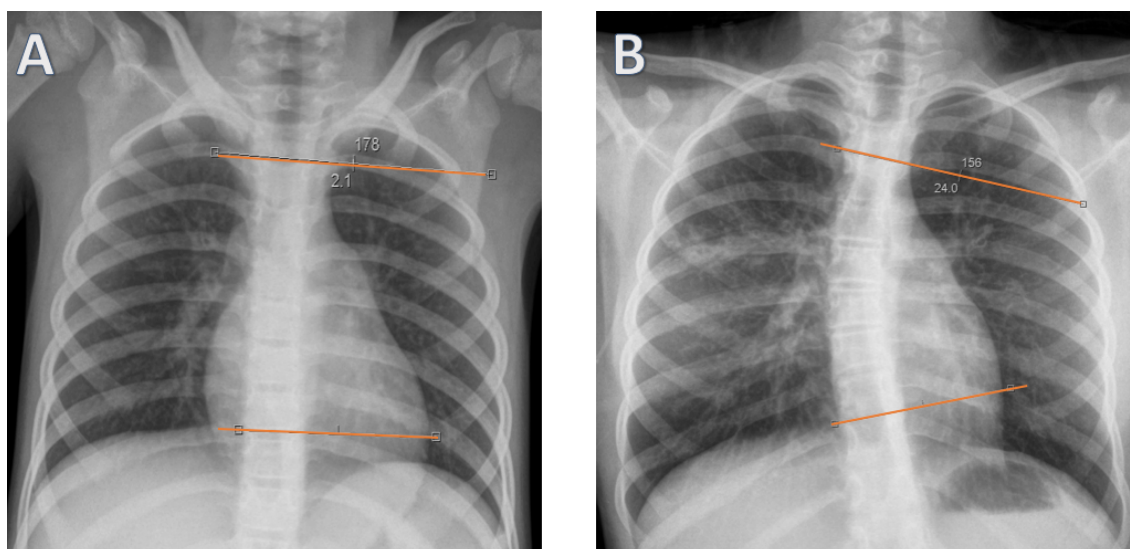


**Figura 10:** Primera (A) y última (B) RXs laterales torácicas del mismo paciente. Con un ángulo de cifosis en la

primera RX de  $23,9^\circ$ , lo cual no se considera cifosis, y de  $50,5^\circ$  en la última. Presencia de pinzamiento de espacios discales dorsales e irregularidades de platillos vertebrales en la última RX. (B)

### 6.2.3. Escoliosis

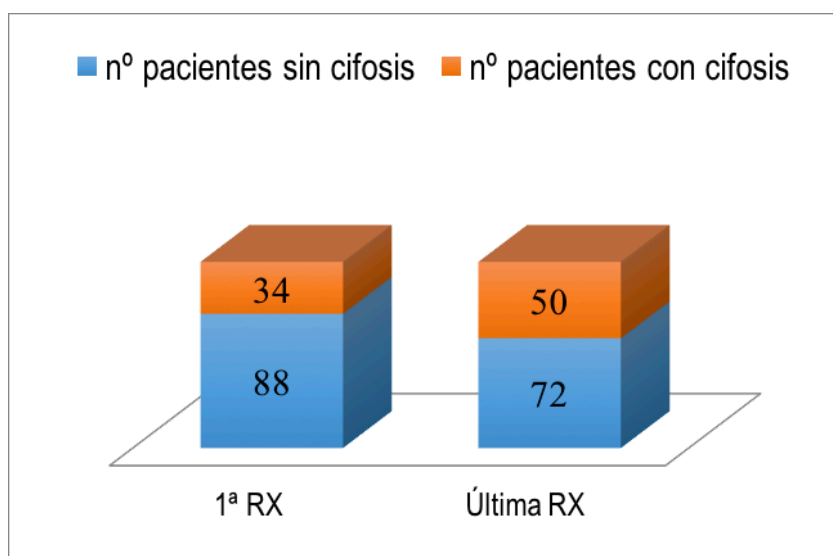
La otra curvatura analizada, la escoliosis, se considera como tal cuando el ángulo medido, ángulo de Cobb, es mayor de  $10^\circ$ . Teniendo esto en cuenta, de la muestra de 200 pacientes analizada, el 8,5% de los pacientes presentaba escoliosis en la primera radiografía torácica, con un ángulo medio de  $11,72^\circ$  con una desviación estándar de 4,3. Al analizar la última radiografía de estos mismos pacientes, se observó escoliosis en un 12% de los pacientes, con un ángulo medio de  $13,87^\circ$  y con una desviación estándar de 5,3. Es decir, al estudiar la progresión de la escoliosis desde la primera hasta la última radiografía torácica de todos los pacientes de la muestra, se observa que son 17 pacientes los que presentan escoliosis en la primera radiografía frente a 23 pacientes en la segunda, y por tanto ha habido un aumento (ejemplo **Figura 11**), pero esta progresión no es estadísticamente significativa, con una  $p=0,286$ .



**Figura 11:** Primera (A) y última (B) RX PA torácicas del mismo paciente. Con una progresión del ángulo de Cobb desde  $2,1^\circ$  en la primera RX a  $24^\circ$  en la última, en la cual presenta una escoliosis dorsal de convexidad derecha con engrosamientos bronquiales.

#### 6.2.4. Cifosis y escoliosis en mayores de 8 años

Además, se han analizado estas dos curvas, la escoliosis y la cifosis, excluyendo a los pacientes menores de 8 años, dado que muchas veces no son capaces de colocarse adecuadamente para realizar una radiografía y las curvaturas que muestran en las placas pueden ser posturales y ser difíciles de valorar. Así, teniendo en cuenta a los pacientes mayores de 8 años se han obtenido los siguientes resultados mostrados en la **Figura 12**.

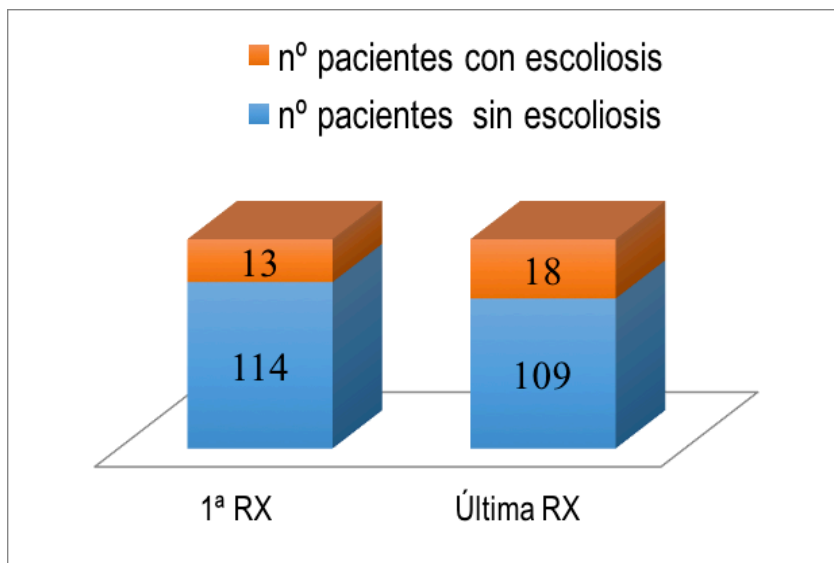


**Figura 12:** Número de pacientes mayores de 8 años que presentan cifosis en su primera y última radiografía torácica.

Esta progresión en el número de pacientes mayores de 8 años con cifosis en la primera radiografía, 34, frente a los 50 de la última, al igual que en la muestra total, ha resultado estadísticamente significativa con una  $p=0,001$ .

De la misma forma, al estudiar la progresión de la escoliosis entre la primera y la última RX de los pacientes mayores de 8 años, al igual que cuando se ha estudiado en todos los pacientes de la muestra, ésta no ha resultado estadísticamente significativa con una  $p=0,267$ , habiendo aumentado de 13 a 18 los pacientes con escoliosis de la primera a la última RX (**Figura 13**).

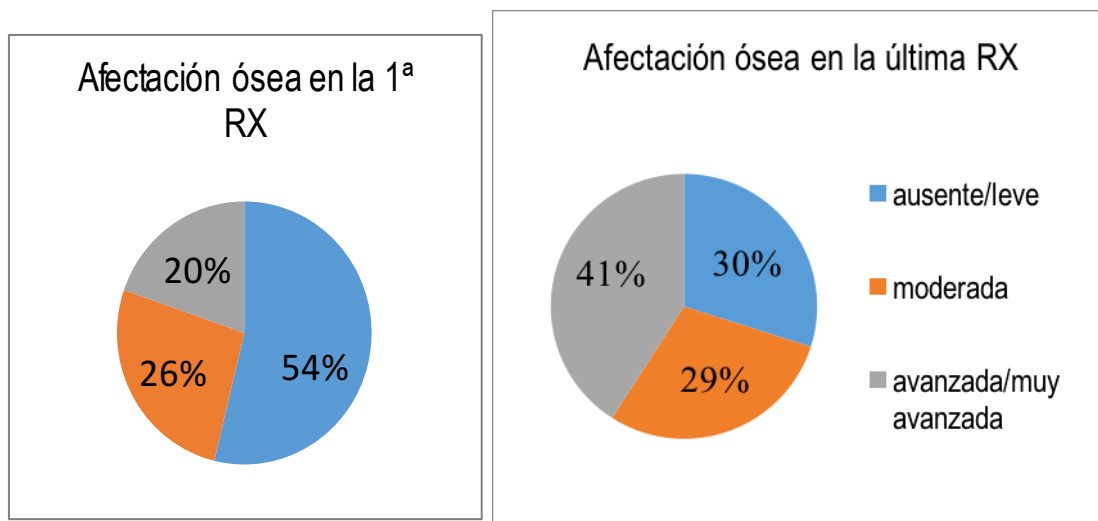




**Figura 13:** Número de pacientes mayores de 8 años con escoliosis en la primera y última radiografía torácica.

#### 6.2.5. Afectación ósea global

Cuando se valora la afectación ósea en conjunto, categorizada, como se ha descrito en el apartado de material y métodos, teniendo en cuenta los grados de cifosis, escoliosis y la presencia o ausencia de pinzamientos discales e irregularidades de platillos, se observa lo siguiente: una mediana de afectación ósea en la primera RX de 1, es decir, leve afectación ósea, con un percentil 25 de 0, ausencia de afectación ósea, y un percentil 75 de 3, afectación ósea moderada. En la última RX de estos mismos pacientes se observa una mediana de 3, que corresponde a afectación ósea moderada, con un percentil 25 de 0 y un percentil 75 de 6, de afectación ósea avanzada. La distribución de pacientes con afectación leve, moderada, avanzada y muy avanzada se resume en la **Figura 14**, tanto en la primera como en la última radiografía, observándose un aumento en el porcentaje de pacientes con afectación ósea avanzada y muy avanzada respecto a la primera RX, del 20% al 41%.

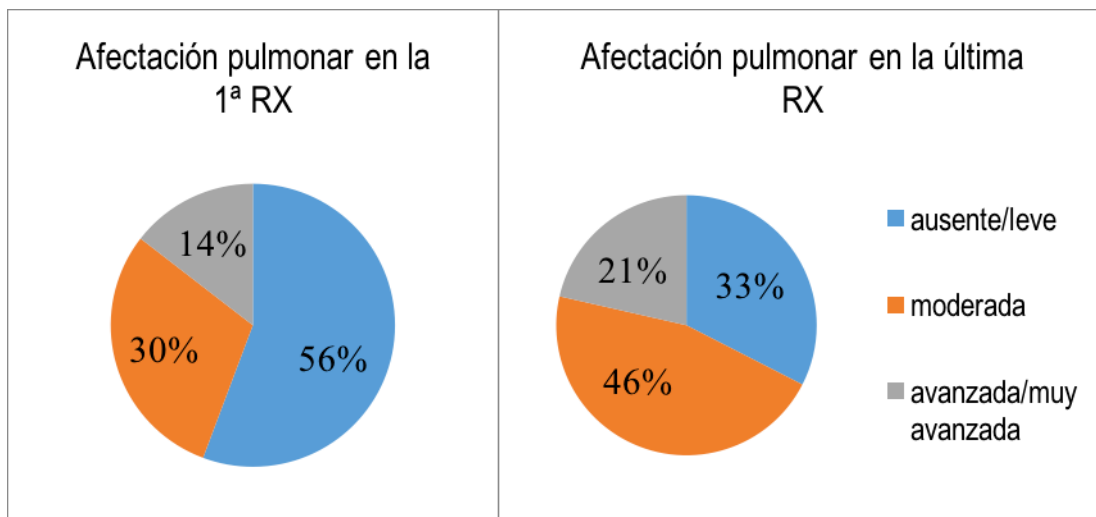


**Figura 14:** Resumen del nivel de afectación ósea de los pacientes en la primera y última radiografía.

### 6.3. AFECTACIÓN PARENQUIMATOSA PULMONAR

Valorando la afectación parenquimatosa pulmonar en estas mismas RX mediante la puntuación de Chrispin-Norman, se observa que la mediana de la primera RX es de 4 puntos con un percentil 25 de 2 puntos y un percentil 75 de 11 puntos, mientras que en la última RX la mediana es de 7 puntos, el percentil 25 es de 3 puntos y el percentil 75 es de 15 puntos. Para entender estos resultados hay que tener en cuenta cómo se interpreta esta escala de puntuación, donde puntuaciones de 1 a 8 corresponde a afectaciones parenquimatosas leves, de 8 a 18 moderada, de 18 a 28 avanzada y mayores de 28 muy avanzada.

Al distribuir a los pacientes según el nivel de afectación parenquimatosa pulmonar se observan los resultados mostrados en la **Figura 15**, donde se muestra un 14,5% de pacientes con afectación parenquimatosa avanzada y muy avanzada en la primera radiografía, frente a un 21,4% de los pacientes con este nivel de afectación en la última RX.



**Figura 15:** Nivel de afectación parenquimatosa pulmonar en los pacientes en la primera y última radiografía torácica.

#### 6.4. RELACIÓN ENTRE LA AFECTACIÓN ÓSEA Y LA PARENQUIMATOSA

Al relacionar entre sí el nivel de afectación ósea con el nivel de afectación parenquimatosa pulmonar en la primera radiografía torácica de los pacientes de la muestra se ha obtenido una relación estadísticamente significativa con una  $p=0.003$ . Como se muestra en la **Tabla 3**, el 53,4% del total de los pacientes presentaban una afectación ósea ausente o leve y de éstos, el 67,1% se relacionaba con afectación pulmonar también ausente o leve. Así mismo, del 19,8% de los pacientes que presentaban una afectación ósea avanzada o muy avanzada, casi la mitad, el 42,1%, corresponde a pacientes con afectación pulmonar avanzada o muy avanzada.

**Tabla 3:** Relación entre la afectación ósea y parenquimatosa pulmonar en las primeras radiografías torácicas de los pacientes de la muestra.

			Afectación ósea de la 1ª RX			Total
			Ausente + leve	Moderada	Avanzada+ muy avanzada	
Afectación pulmonar de la 1ª RX	Ausente + leve	Recuento %	49 67,1%	15 20,5%	9 12,3%	73 100,0%
	Moderado	Recuento %	15 38,5%	15 38,5%	9 23,1%	39 100,0%
	Avanzada+ muy avanzada	Recuento %	6 31,6%	5 26,3%	8 42,1%	19 100,0%
Total		Recuento %	70 53,4%	35 26,7%	26 19,8%	131 100,0%

Al contrario de lo que sucede al analizar las primeras radiografías de los pacientes, al relacionar la afectación ósea con la parenquimatosa en las últimas RX, resulta que esta relación no es estadísticamente significativa, con una  $p=0,985$ .

Por ejemplo, tal y como se muestra en la **Tabla 4**, los pacientes con afectación ósea ausente o leve, que son el 30,3% del total, están repartidos prácticamente en partes iguales entre afectación pulmonar ausente o leve, moderada y avanzada o muy avanzada. Lo mismo sucede al observar a los pacientes con afectación ósea avanzada y muy avanzada, en los cuales no hay un gran predominio de afectación pulmonar avanzada y muy avanzada, sino que están también repartidos en afectación pulmonar moderada y leve o ausente.

**Tabla 4:** Relación entre la afectación ósea y parenquimatosa pulmonar en las últimas radiografías torácicas de los pacientes de la muestra.

			Afectación ósea de la última RX			Total
			Ausente + leve	Moderado	Avanzada + muy avanzada	
Afectación pulmonar en la última RX	Ausente + leve	Recuento	12	13	16	41
		%	29,3%	31,7%	39,0%	100,0%
	Moderado	Recuento	18	16	24	58
		%	31,0%	27,6%	41,4%	100,0%
	Avanzada + muy avanzada	Recuento	8	7	12	27
		%	29,6%	25,9%	44,4%	100,0%
Total		Recuento	38	36	52	126
		%	30,2%	28,6%	41,3%	100,0%

#### 6.4. EDADES A LAS QUE SE REALIZARON LAS RX

En cuanto a las diferencias entre las edades que presentaban los pacientes cuando se les realizaba las radiografías torácicas, como se muestra en la **Tabla 5**, la edad media de los pacientes en la primera radiografía es de casi 16 años con una desviación estándar de 12,6, mientras que en la última radiografía la edad media es de 21,34 años con una desviación estándar de 13,2.

**Tabla 5:** Características de la edad de los pacientes en su primera y última radiografía torácica.

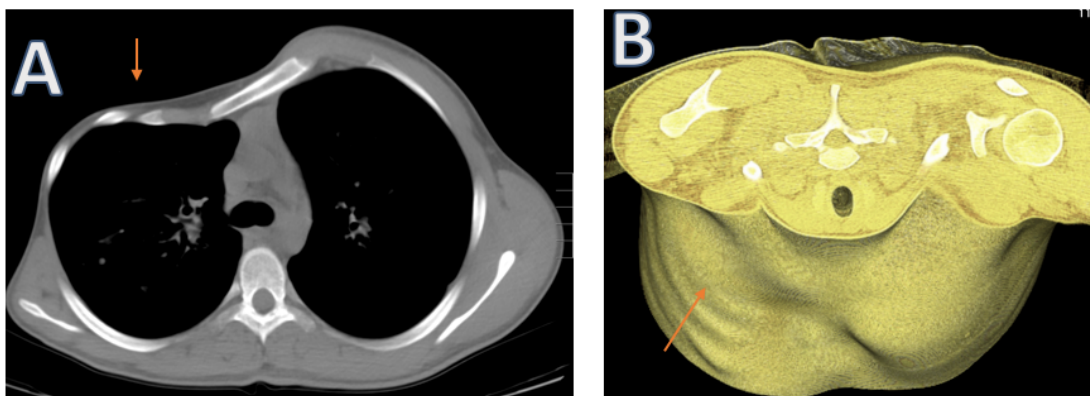
		Edad en la 1ª RX	Edad en la última RX
N	Válido	200	191
	Perdidos	0	9
	Media	<b>15,8959</b>	<b>21,3401</b>
	Mediana	14,1615	19,3210
	Desviación estándar	<b>12,60595</b>	<b>13,18393</b>
	Mínimo	0,07	1,44
	Máximo	51,16	57,60

Esto hace que la media de tiempo entre la primera y la última RX haya sido de 5,43 años con una desviación estándar de 2.

### 6.5. OTROS HALLAZGOS

Se observaron 13 casos de osteofitos en la TC, todos ellos de pequeño tamaño.

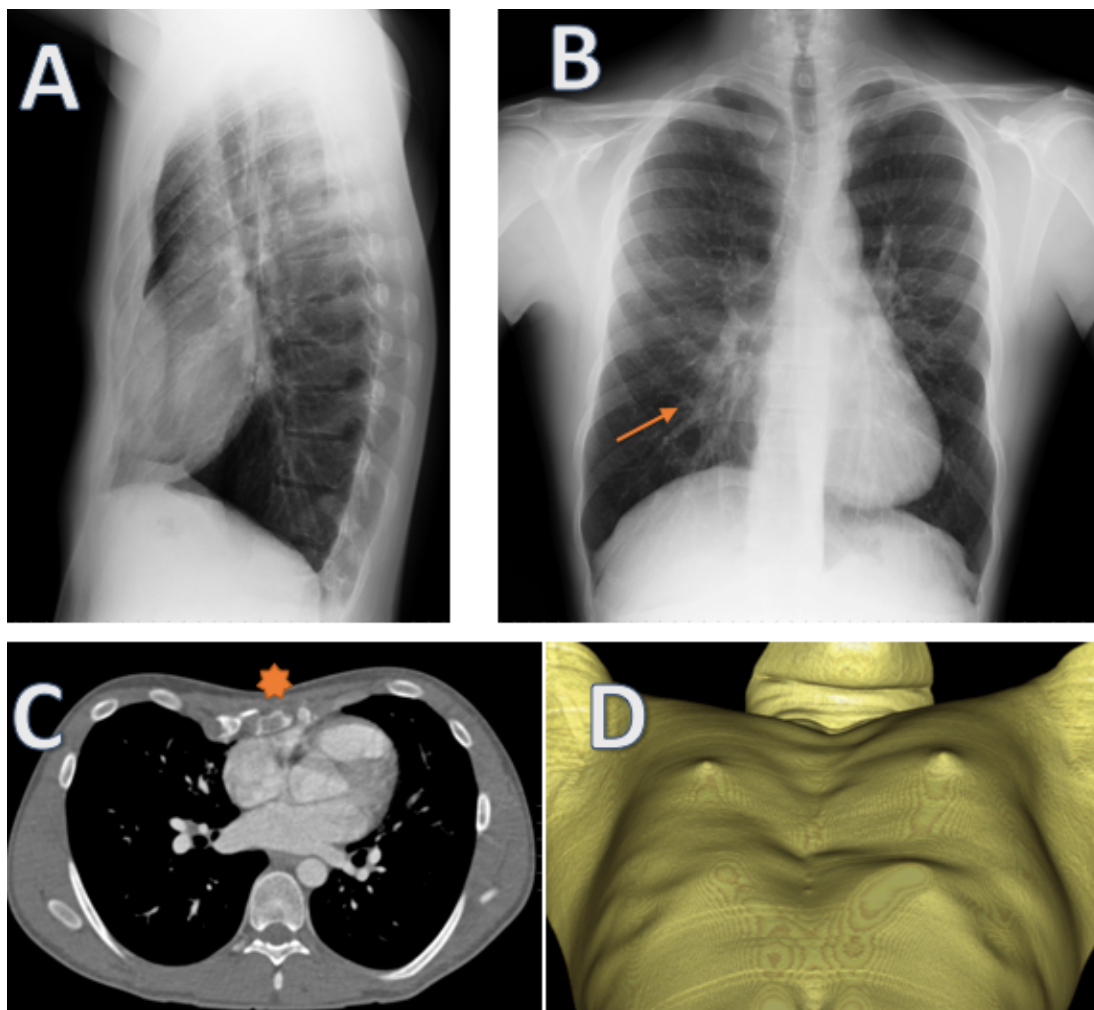
Aparte de las lesiones musculoesqueléticas objeto de estudio en este trabajo se han observado pacientes con otro tipo de afectaciones. Por ejemplo se ha encontrado un paciente con FQ con síndrome de Poland, una alteración congénita caracterizada por la agenesia del músculo pectoral mayor y anomalías de la mano homolateral.<sup>23</sup> (Figura 16)



**Figura 16:** TC tórax corte axial (A) y reconstrucción 3D (B) : agenesia del músculo pectoral derecho con deformidad de la pared torácica anterior (flechas) en un varón de 18 años.

Además se ha observado un paciente con pectus excavatum como se muestra en la **Figura 17**, que se caracteriza por presentar el pecho hundido en el tercio inferior del esternón.

También hemos observado un caso de enfermedad de Scheuerman (cifosis idiopática juvenil).



**Figura 17:** RX tórax lateral (A) y PA (B), TC tórax corte axial (C) y reconstrucción 3D (D): pectus excavatum que determina deformidad de pared torácica anterior (asterisco) en un varón de 23 años. En la RX tórax PA se observa borramiento de la silueta cardiaca derecha (flecha), hallazgo frecuente en esta deformidad.

## 7. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, la expectativa de vida de los pacientes con fibrosis quística continúa mejorando, habiendo aumentado significativamente en los últimos 50 años.<sup>2,7</sup> En nuestra muestra, es decir en los 200 pacientes diagnosticados

de FQ en Osakidetza, en el Hospital Universitario de Cruces, con radiografías de tórax entre el año 2009 y 2017, se ha observado que el 61% de los pacientes son mayores de edad, algo que hace años era inimaginable. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo el 14% son mayores de 38 años, siendo el mayor de todos de 59 años. Esto muestra que, si bien es cierto que la esperanza de vida de esta enfermedad ha tenido una gran mejoría, estos pacientes siguen teniendo tendencia a fallecer antes que el resto de la población.

Debido a este aumento en la esperanza de vida, ha habido un aumento de la prevalencia de múltiples comorbilidades incluyendo la enfermedad ósea relacionada con la FQ,<sup>10</sup> que es objeto de estudio en este trabajo. La afectación ósea torácica es un problema previamente no reconocido y que puede seguir aumentando si sigue aumentando la supervivencia de esta enfermedad.<sup>13</sup> Nuestros resultados muestran una prevalencia importante de lesiones óseas en esta enfermedad y que hay un aumento estadísticamente significativo en el número de pacientes que presentan irregularidades en los platillos y pinzamientos discales con el paso del tiempo, entre su primera y última radiografía, apoyando así la teoría de que la afectación ósea torácica en la FQ va en relación con la edad. De la misma manera, también se observa un aumento estadísticamente significativo del ángulo de cifosis con el aumento de la edad de los pacientes. La prevalencia de la cifosis con ángulo mayor de 40° en los pacientes con FQ de nuestra muestra ha sido del 19% y del 30% en la primera y última RX respectivamente, lo cual coincide con lo mencionado en la literatura donde se observa que afecta al 21,5% de los pacientes con esta enfermedad<sup>24</sup>, si bien es cierto que en otros estudios hablan de prevalencias tan altas como el 62%.<sup>8</sup> Teniendo en cuenta que la cifosis afecta al 4-8% de la población general, se observa un claro aumento de la cifosis en los pacientes afectados de FQ. Lo mismo ocurre al observar la prevalencia de la escoliosis en nuestra muestra, donde del 8,5% al 13% de los pacientes entre la primera y la última RX presentan un ángulo de Cobb mayor de 10°, lo cual se asemeja a lo mencionado en la literatura ya que afecta a entre el 5%<sup>24</sup> y el 11,4% de los pacientes con FQ y tan sólo al 0,67-2,5% de la población general.<sup>25</sup>



Hay que tener en cuenta que los ángulos de cifosis y de escoliosis obtenidos en las radiografías de pacientes de poca edad, no siempre son del todo valorables. Esto se debe a que los niños no se colocan con la postura correcta a la hora de realizar la radiografía y se crean curvaturas con ángulos de cifosis y escoliosis que son simplemente posturales. Es por este motivo por el que ambos ángulos se han analizado no solo en toda la muestra sino también excluyendo a los menores de 8 años, para comprobar si lo previamente comentado afectaba a los resultados. Sin embargo, tal y como se ha mostrado previamente, los resultados de la muestra total son muy similares a los resultantes de los mayores de 8 años, donde en ambos casos aumenta los grados de las curvas de cifosis y escoliosis desde las primeras hasta las últimas radiografías pero siendo estadísticamente significativa solamente la progresión de la cifosis, no la de la escoliosis. El aumento de estas dos curvaturas podría explicarse teniendo en cuenta el esfuerzo aumentado de estos pacientes para respirar por su patología pulmonar que puede conducir a una pérdida de la capacidad para mantener una buena postura corporal. Asimismo, la cifosis puede aumentar de forma secundaria a la hiperinsuflación debida a la afectación pulmonar.

En cuanto a las TCs, hemos observado un mayor número de pacientes con irregularidades en los platillos, aproximadamente el 63%, y con pinzamientos discuales, casi el 84%, que cuando se analizaban las radiografías. Esta diferencia entre RX y TC no es comparable, a pesar de que se conozca la mayor sensibilidad y especificidad de la TC frente a la RX <sup>17</sup>, porque solo 67 de los 200 pacientes con RX presentaban una TC. Probablemente sea debido a que a los pacientes de baja edad se les intenta radiar lo menos posible y que se reserva la TC para pacientes más mayores y con afectaciones más severas donde la TC es de gran ayuda. Es por este motivo por el que hay un número elevado de TCs con alteraciones óseas, porque probablemente los pacientes seleccionados para realizarse esta prueba han sido los que mayor afectación presentaban, tanto ósea como parenquimatosa. Además en las TCs se visualizaron osteofitos vertebrales en un número importante de pacientes (13 de las 67 TCs realizadas), los cuales no eran visibles en las RX, lo que apoya la idea de la mayor especificidad y sensibilidad de la TC frente a las RX, sobre todo para la

afectación ósea torácica.

En cuanto a la afectación parenquimatosa pulmonar, se ha observado un aumento del porcentaje de pacientes con afectación moderada y avanzada con el paso del tiempo. Al relacionar el nivel de afectación parenquimatosa con el nivel de afectación ósea, se ha observado una relación estadísticamente significativa en las primeras radiografías de los pacientes. Esta relación, al menos entre la cifosis y la escala de Chrispin, podía ser esperable dado que a ambas les condiciona el aumento de la hiperinsuflación pulmonar que pueden presentar estos pacientes; esta hiperinsuflación hace aumentar tanto los grados de cifosis como la puntuación de la escala de Chrispin. Sin embargo, no se observa que a mayor afectación ósea torácica haya una mayor afectación parenquimatosa al analizar las últimas RX de los pacientes de nuestra muestra, que era uno de los objetos de estudio en este trabajo. Uno de los factores que puede dar explicación a estos resultados, es que a algunos de los pacientes con FQ con afectación parenquimatosa pulmonar se les ha practicado trasplante bipulmonar. El trasplante suele realizarse en pacientes con afectación parenquimatosa muy avanzada, que suele coincidir con edades adultas. Esto da lugar a que en los pacientes trasplantados de pulmón, al analizar radiológicamente su afectación parenquimatosa tras el trasplante, ésta es ausente o leve. Sin embargo, el hecho de estar trasplantado de pulmón, no modifica la afectación ósea torácica, lo que conlleva a que no haya una relación en estos pacientes entre la afectación parenquimatosa y la afectación ósea torácica, que sigue aumentando con el paso de los años. Además, otro factor que puede explicar el hecho de la ausencia de relación entre estas dos afectaciones, la parenquimatosa y la ósea, en las últimas RX, es el hecho de que mientras la afectación ósea es una patología progresiva que aumenta linealmente y de forma constante, la afectación parenquimatosa puede presentar reagudizaciones y mejorías tras el tratamiento de las mismas. Es decir, si se analiza la afectación parenquimatosa en un momento agudo en el que el paciente presenta una infección pulmonar, estos pulmones tendrán una puntuación de su afectación elevada, mientras que si se analizasen esos mismos pulmones después de dos semanas con un correcto tratamiento probablemente la puntuación sería más baja. Es

probablemente por estos motivos por los que no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa en las últimas RX de los pacientes de la muestra donde las afectaciones óseas estaban más avanzadas.

Además se ha observado que no había diferencias entre hombres y mujeres en los pacientes de nuestra muestra en cuanto al número de pacientes con afectación ósea y parenquimatosa y su severidad a pesar de que anteriormente en la introducción comentásemos que se había descrito que las lesiones óseas asociadas a la FQ podían ser más frecuentes en mujeres por una mayor disminución de la DMO<sup>15</sup>, si bien es cierto que otros artículos mencionaban la misma predisposición entre hombres y mujeres para desarrollar manifestaciones de esta enfermedad.<sup>25,26</sup>

Al hilo de lo anterior y como se ha hecho referencia anteriormente, la prueba diagnóstica más comúnmente utilizada para valorar la DMO y el riesgo de desarrollar fracturas es la densitometría ósea. Sin embargo, muy pocos pacientes de nuestra muestra, 11 de 200, disponían de esta exploración, dado que desde el Servicio de Pediatría en nuestro servicio de salud no es habitual solicitarla para los pacientes con FQ, y parece que cuando éstos llegan a la edad adulta tampoco. Probablemente este punto resulte interesante a tener en cuenta para el futuro, dado que varios estudios recomiendan su uso y su rentabilidad en estos pacientes donde la afectación ósea cada vez es más común.<sup>9,10,11</sup>

No hemos encontrado en la literatura relación-asociación de la FQ con el síndrome de Poland, pectus excavatum ni con la enfermedad de Scheuerman, por lo que los casos aislados de estas anomalías objetivados en nuestra muestra representarían hallazgos incidentales, sin relación causa-efecto.

En resumen, partíamos de una muestra de pacientes con FQ en los que un gran porcentaje eran mayores de edad, y un porcentaje nada despreciable eran mayores de 30 años, y en esta muestra se ha comprobado por un lado una prevalencia importante de afectaciones óseas, y por otro lado un aumento significativo de estas lesiones como pinzamientos discales e irregularidades en los platillos así como del ángulo de cifosis a lo largo del tiempo. Esto puede ser representativo de cómo el aumento de

supervivencia da pie a que la enfermedad ósea sea bastante notoria en la FQ, sobre todo con el paso de los años. Además se ha observado una gran sensibilidad de la TC para el diagnóstico de estas alteraciones óseas, aunque en este estudio el número de pacientes que presentaban esta prueba radiodiagnóstica era limitado, lo que sería interesante tenerlo en cuenta para el futuro. Y por último, este estudio también nos muestra como no siempre tiene relación el nivel de afectación ósea y pulmonar, y probablemente lo idóneo sería analizarlo y tratarlo independientemente.

Esta ausencia de relación entre la afectación ósea y el nivel de severidad pulmonar ya había sido previamente descrita en otros estudios<sup>24</sup>, así como la progresión de la cifosis y escoliosis con la edad<sup>24,25</sup>, y la misma predisposición entre hombres y mujeres para desarrollar manifestaciones de la FQ.<sup>26</sup>

Aun así, dentro de los múltiples estudios que hay sobre la FQ, son pocos aquellos que analizan las lesiones óseas, sobre todo las torácicas. Estas lesiones no suelen ser causa directa del fallecimiento de estos pacientes, pero merman notoriamente su calidad de vida durante los años que las padecen.<sup>11,15</sup> Por este motivo y dado el aumento en el número de pacientes que desarrollan esta complicación y que probablemente siga aumentando según va aumentando la supervivencia de los pacientes, de cara al futuro sería de vital importancia que haya una mayor conciencia, estudios y actuación sobre la enfermedad ósea relacionada con la FQ.

## **8. CONCLUSIONES**

Los resultados de nuestra muestra sugieren que la patología pulmonar y ósea afecta por igual a ambos sexos. Además, a la vista de los resultados también se puede concluir que el 61% de los pacientes diagnosticados en Osakidetza de FQ en la actualidad son mayores de edad, lo que indica una supervivencia mayor que hace unas décadas. Por otra parte, también se puede observar que el 67,5% de los

pacientes en la actualidad son menores de 28 años, esto indica que a pesar de haber aumentado la supervivencia de la enfermedad, estos pacientes tienen tendencia a fallecer antes que el resto de la población.

En cuanto a la afectación ósea torácica, se puede observar una prevalencia mayor que en la población general en los pacientes con FQ de nuestra muestra y se puede concluir una progresión estadísticamente significativa de la cifosis, los pinzamientos discales y las irregularidades de los platillos desde la primera hasta la última radiografía torácica. Esto orienta a que la progresión natural de la enfermedad favorece una degeneración ósea y discal que condiciona pinzamientos y curvas cifóticas. Sin embargo, a pesar de que también se observe un aumento en los grados de escoliosis desde las primeras hasta las últimas RX, esta progresión no resulta estadísticamente significativa.

En lo que a la afectación parenquimatosa pulmonar se refiere, también parece progresar con el paso del tiempo al comparar la primera radiografía con la última de cada paciente. Sin embargo al relacionarla con la afectación ósea, podemos concluir por un lado que en las primeras radiografías de los pacientes con FQ de nuestra muestra existe una relación estadísticamente significativa entre la severidad ósea y pulmonar. Pero, por otro lado, no sucede lo mismo al comparar las últimas, donde no se puede concluir que exista relación significativa.

Estos resultados pueden sugerir la existencia de una diferente progresión entre ambas afectaciones, la pulmonar y la ósea, dentro de la FQ. Mientras la afectación ósea presenta un avance progresivo constante y continuo a lo largo del tiempo, la afectación parenquimatosa pulmonar acontece mediante reagudizaciones y remisiones tras un correcto tratamiento, con un empeoramiento progresivo con el paso del tiempo, pero no necesariamente lineal. Debe tenerse en cuenta además la existencia de pacientes con trasplante pulmonar, el cual revierte la patología parenquimatosa pero no la ósea.

En resumen, resulta importante tener en cuenta y vigilar las lesiones óseas torácicas de los pacientes con FQ según van cumpliendo años dado que parecen aumentar y

empeorar progresivamente a lo largo del tiempo, convirtiéndose en una afectación importante a tener en cuenta en el contexto del aumento de la esperanza de vida de los afectados de esta enfermedad.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1: P Kathin, J. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. [online] Uptodate.com. 2017. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis> [Acceso 5 Oct. 2017].
- 2 : Girón, R. and Salcedo, A. Fibrosis quística. In: J. Álvarez-Sala, P. Casan, F. Rodríguez, J. Hermosa and V. Villena. Neumología clínica. 2nd ed. Barcelona, 2017. pp.310-322.
- 3 : Neumomadrid.org. La fibrosis quística ya no es solo una enfermedad de niños. [online]. 2016. Disponible en: [http://www.neumomadrid.org/neumomadrid\\_informa/octubre2016.html](http://www.neumomadrid.org/neumomadrid_informa/octubre2016.html) [Acceso 8 Sep. 2017].
- 4 : Raposo Rodriguez, L., Anes Gonzalez, G. and Morales Deza, E. Manifestaciones radiológicas en tórax y abdomen de la fibrosis quística. SERAM 2012.
- 5 : Botton, E., Saraux, A., Laselve, H., Jousse, S. and Le Goff, P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. 2003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14563459> [Acceso 5 Nov. 2017].
- 6 : Escobar H, Sojo A, Gil D, Nadal J. "Fibrosis Quística". Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición | Asociación Española de Pediatría [Internet]. Aeped.es. 2010 [cited 13 September 2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>

- 7 : Sánchez D., I., Pérez H., M., Boza C., M., Lezana S., V., Vila I., M., Repetto L., G., Hodgson B., M. and Ríos M., G. Consenso nacional de fibrosis quística. Revista chilena de pediatría. 2001;72(4).
- 8 : Botton, E., Saraux, A., Laselve, H., Jousse, S. and Le Goff, P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*. 2003; 70(5):327-335.
- 9 : Haworth CS, Selby PL, Webb AK, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:961-967.
- 10 : Anton-Paduraru DT, Drochioi AS, Teslariu O, Murgu AM, Cernescu I, Ifrim AD et al. Osteo-articular disorder in children with cystic fibrosis. *RJP [Internet]*. 2016 [cited 15 October 2017];65(1):40-44. Disponible en: [http://rjp.com.ro/articles/2016.1/Pedia\\_Nr-1\\_2016\\_Art-8-en.pdf](http://rjp.com.ro/articles/2016.1/Pedia_Nr-1_2016_Art-8-en.pdf)
- 11 : Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Protocolo de cribado neonatal de la fibrosis quística y descripción del programa actual de cribado neonatal en la CAPV. 2009 p. 6-11.
- 12 : Williams K. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America [Internet]*. 2016 [cited 15 October 2017];45(2):433-441. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278623/>
- 13 : Haworth, C., Webb, A., Egan, J., Selby, P., Hasleton, P., Bishop, P. and Freemont, T. Bone Histomorphometry in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2010; 118(2),434-439.
- 14 : Haworth, CS, Selby PL, Webb AK and Adams JE. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1998; 91(Suppl 34):14–18.
- 15 : Stamp TC, Geddes DM. Osteoporosis and cystic fibrosis. *Thorax*. 1993;48(6):585-586.
- 16 : Protocolo de cribado neonatal de la fibrosis quística y descripción del programa actual de cribado neonatal en la CAPV. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de

Enfermedades congénitas de la CAPV. Edición 1ª. Dic 2009. Osakidetza Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco

17 : Giannouli, E. Cystic Fibrosis Imaging. [online] Medscape. 2015. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/354931-overview> [Acceso 10 Sep. 2017].

18 : Egan M, Green D, Voynow J. Cystic Fibrosis. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N. Nelson textbook of pediatrics [Internet]. 20th ed. Philadelphia; 2016 [cited 3 October 2017]. p. 2098-2113. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9781455775668004038>

19 : Barrio Gómez de Agüero, M., García Hernández, G. and Gartner, S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. Anales de Pediatría. 2009; 71(3), 250-264.

20 : Saavedra, M. and Lynch, D. Emerging Roles for CT Imaging in Cystic Fibrosis. Radiology. 2009; 252(2), 327-329.

21 : Gutiérrez, V., Olivera, M., Girón, R., Rodríguez-Salvanés, F. and Caballero, P. Fibrosis quística en adultos: acuerdos inter e intraobservador para las escalas de puntuación de Brasfield y Chrispin-Norman en la radiografía de tórax y relación con datos clínicos y espirométricos. Archivos de Bronconeumología. 2015; 41(10),553-559.

22 : De Jong P, Achterberg J, Kessels O, van Ginneken B, Hogeweg L, Beek F et al. Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function. European Radiology [Internet]. 2010 [cited 5 February 2018];21(4):722-729. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-010-1972-7>

23 : Sierra, L. and González, M. Síndrome de Poland: descripción de dos casos familiares. Anales de Pediatría. 2008; 69(1), pp.49-51.

24 : Erkkila JC, Warwick WJ, Bradford DS. Spine deformities and cystic fibrosis. Clin Orthop Relat Res. 1978; 131 : 146-150



25 : Kumar N, Balachandra S, Millner PA, Littlewood JM, Conway SP, Dickson RA. Scoliosis in cystic fibrosis: is it idiopathic? *Spine (PhilaPa 1976)* 2004; 29: 1990-1995.

26 : Fainardi V, Koo SD, Padley SP, Lam SH, Bush A. Prevalence of scoliosis in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2012;48(6):553-555.