



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA,
GINECOLOGIA I DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT
PÚBLICA

**“Alteración funcional respiratoria en niños con
fibrosis quística. El papel del índice de
aclaramiento pulmonar”**

Tesis doctoral

Laura Garriga Grimau

Director y tutor de tesis

Antonio Moreno Galdó

Barcelona, marzo de 2022



Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de Medicina

**Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia i de
Medicina Preventiva i Salut Pública**

Antonio Moreno Galdó, Profesor Agregado de Pediatría de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y Jefe de Servicio de Pediatría y sus áreas específicas, *Hospital Universitari Vall d'Hebron*, Barcelona.

Certifica:

Que **Laura Garriga Grimau** ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada "**Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar**", que reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal oportuno para la obtención del grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste, firmo el presente documento.

Barcelona, a 1 de marzo de 2022

Antonio Moreno Galdó

AGRADECIMIENTOS

A l'Avi

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Silvia Gartner, que en los últimos 6 años me ha transmitido no solamente su incondicional pasión por el mundo de la Fibrosis Quística, sino una forma de trabajar basada en la autosuperación y la búsqueda de la excelencia. Esta Tesis Doctoral quiere ser un reflejo de la gratitud que siento hacia su trabajo.

Al profesor Antonio Moreno Galdó, director y tutor de esta Tesis Doctoral, por haberme dado la confianza de llevar a cabo este proyecto; por su apoyo, dedicación, empatía y orientación científica constante no solamente para culminar este proyecto de investigación sino para iniciar el camino de la Neumología Pediátrica.

A todos los compañeros del servicio de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística: Dra. Inés de Mir Messa, Dra. Alba Torrent Vernetta, Dra. Sandra Rovira Amigó y Dr. Ignacio Iglesias Serrano por ser mis referentes dentro de la Neumología Pediátrica. A Pepi, por sus consejos y por transmitirme las historias personales de nuestros pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística. Sin estos conocimientos no hubiera abarcado la totalidad de esta enfermedad. A la Dra. Eva Polverino por mostrarme que se puede brillar desde la pasión, el respeto y la humildad.

A mis amigos Maria, Marta, Anna, Ana, Karina y Letizia por acompañarme en el camino de la vida y siempre sacarme una sonrisa. A Andrés, Ricardo, Eli, Tatiana, Núria, Minar y Pamela con quienes comparto la pasión por la Neumología Pediátrica.

Y, sobre todo, a toda mi familia. Especialmente a mi padre Antoni Garriga y mi madre Maria Magdalena Grimau por su sostén incondicional y amor infinito. A mi hermana, Marta por haber compartido una infancia feliz. A mis sobrinos Eric y Noah por recordarme la ilusión del camino. Mis primas Judit, Inaya y Odara por su constancia. Y, finalmente, a l'Avi por haberme sorprendido con sus valores de humildad, gratitud, actitud crítica y humor constructivo cada día que compartimos juntos.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción El Índice de Aclaramiento Pulmonar o Lung Clearance Index (LCI) es una técnica de función pulmonar que refleja la falta de homogeneidad en la distribución de la ventilación en las vías aéreas distales, asociada a inflamación y cambios estructurales. Es especialmente útil en pacientes con fibrosis quística (FQ), en los que la alteración del gen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) causa deshidratación de las secreciones, dificulta el aclaramiento mucociliar, facilita la infección bacteriana y aumenta la respuesta inflamatoria en las vías aéreas. El LCI ha demostrado ser más sensible que la espirometría para detectar alteración de la función pulmonar en etapas precoces de la enfermedad. Sin embargo, no hay consenso en cómo interpretar su resultado en pacientes pediátricos con FQ, no solamente en fase estable, sino también en aquellos con colonización bacteriana.

Objetivos Evaluar si la determinación del LCI permite detectar precozmente inflamación bronquial en los pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística. Evaluar la relación entre el LCI y otros parámetros de función pulmonar (espirometría). Estudiar la relación entre el LCI y las pruebas de imagen (tomografía computarizada) en comparación con la espirometría. Evaluar la relación existente entre el LCI y la colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos.

Material y métodos Estudio descriptivo observacional transversal y longitudinal de serie de casos en el que se determina el LCI a través del lavado pulmonar con respiraciones múltiples en pacientes pediátricos de 3 a 18 años con fibrosis quística. Se recogen datos demográficos y características derivadas de su enfermedad de base (datos clínicos, función pulmonar, daño estructural pulmonar, colonización bacteriana).

Resultados Se realizó una primera determinación de LCI a 93 niños obteniendo LCI 9,18 (IQR 7,54 – 11,07). Los pacientes con exacerbación respiratoria presentaron LCI superior (15,68; IQR 14,75 – 18,67) respecto a aquellos en estabilidad clínica (8,94; IQR 7,53 – 10,37) ($p < 0,001$).

El LCI fue superior en los homocigotos F508del respecto a los heterocigotos F508del y a los portadores de otras mutaciones ($p < 0,005$). No encontramos una relación estadísticamente significativa entre el LCI y la edad de los pacientes pero sí entre el LCI y el tratamiento recibido, siendo el LCI superior en aquellos pacientes que requirieron tratamiento con azitromicina y dornasa alfa ($p < 0,001$).

La espirometría realizada resultó dentro de la normalidad. Existió una correlación negativa de intensidad moderada entre el valor del LCI y el FEV₁ ($R^2 = -0,62$; IC95% -0,74 - -0,46; $p < 0,001$) y MMEF ($R^2 = -0,62$; IC95% -0,74 - -0,47; $p < 0,001$). Se constató una tendencia a presentar valores de LCI más elevados en los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*, *Achromobacter sp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*, que fue estadísticamente significativa en los colonizados por *Achromobacter sp.* ($p = 0,011$). Existió una correlación positiva alta ($R^2 = 0,82$; IC95% 0,73 – 0,88; $p < 0,001$) entre la puntuación obtenida en la escala de Brody de valoración del TC pulmonar y el LCI.

Se llevó a cabo un seguimiento longitudinal de los pacientes y se obtuvieron 298 determinaciones de LCI observando que se mantiene estable a los 6-12 meses, 1-2 años, 2-3 años, 3-4 años y 4-5 años. En esta cohorte, el LCI fue superior en aquellos pacientes con colonización por *Pseudomonas aeruginosa* respecto a los no colonizados ($p = 0,001$).

Conclusiones La determinación del LCI es factible en pacientes pediátricos afectados de fibrosis quística y es una herramienta útil para monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar. La mayoría de los niños con FQ presentan una distribución de la ventilación heterogénea, puesta de manifiesto por la determinación del LCI, pero tienen una espirometría dentro de la normalidad. Instaurar la determinación del LCI en la práctica clínica habitual ayudaría a su detección precoz. Las variables de la espirometría FEV₁ y MMEF disminuyen ante la presencia de heterogeneidad pulmonar detectada a través del LCI aumentado. El LCI se correlaciona con el resultado de la escala de Brody. El LCI se encuentra más elevado en los pacientes con exacerbación respiratoria o con determinadas colonizaciones bacterianas.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Fibrosis quística en pediatría.....	3
1.2. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) a través del lavado pulmonar con respiraciones múltiples	12
1.2.1. Control de calidad de la técnica del lavado pulmonar con respiraciones múltiples.	18
1.2.2. Experiencias de control de calidad en estudios previos	30
1.2.3. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar en niños sanos y valores de referencia	32
1.2.4. Comparación del índice de aclaramiento pulmonar entre niños sanos y niños con fibrosis quística.....	33
1.2.5. Utilidad del índice de aclaramiento pulmonar en el seguimiento de los pacientes con fibrosis quística.....	33
1.2.6. Utilidad del índice de aclaramiento pulmonar en el seguimiento de los pacientes tras el diagnóstico de fibrosis quística a través del cribado neonatal	35
1.2.7. Comparación de la utilidad del índice de aclaramiento pulmonar versus la espirometría en pacientes con fibrosis quística.....	36
1.2.8. Relación entre los resultados del índice de aclaramiento pulmonar y los hallazgos de las pruebas de imagen en la fibrosis quística.....	38
1.2.8.1. Índice de aclaramiento pulmonar y hallazgos de la tomografía computarizada en la fibrosis quística.....	38

1.2.8.2. Índice de aclaramiento pulmonar y hallazgos de la resonancia magnética en la fibrosis quística.....	41
1.2.9. Papel del índice de aclaramiento pulmonar en relación con las infecciones pulmonares y las exacerbaciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística	42
1.2.10. Utilidad del LCI como parámetro de respuesta en los ensayos clínicos en pacientes con fibrosis quística.....	46
2. HIPÓTESIS	51
3. JUSTIFICACIÓN.....	55
4. OBJETIVOS.....	59
5. MATERIAL Y MÉTODOS	63
5.1. Diseño del estudio.....	63
5.1.1. Población de estudio.....	65
5.1.2. Criterios de inclusión y exclusión	65
5.2. Aspectos éticos.....	66
5.3. Métodos	67
5.3.1. Variables de estudio.....	67
5.3.2. Variables a analizar	68
5.3.3. Determinaciones	68
5.3.3.1 Recogida de datos clínicos y de la anamnesis.....	68
5.3.3.2. Medición del índice de aclaramiento pulmonar	69

5.3.3.3. Determinación de la espirometría	73
5.3.3.4. Determinación del índice de Brody	75
5.4. Análisis de datos.....	76
5.4.1. Análisis estadístico	76
6. RESULTADOS	79
6.1. Descripción de la población incluida en el estudio	80
6.1.1. Características demográficas	80
6.1.2. Características clínicas de los niños con fibrosis quística.....	81
6.1.2.1. Genotipo.....	81
6.1.2.2. Tratamiento médico.....	81
6.1.2.3. Espirometría	82
6.1.2.4. Características radiológicas.....	83
6.1.2.5. Microbiología	84
6.2. Determinación inicial del índice de aclaramiento pulmonar	86
6.3. Relación entre los valores iniciales del índice de aclaramiento pulmonar y las diferentes variables del estudio	88
6.3.1. Correlación entre los valores de LCI, las variables demográficas y el estudio genético	88
6.3.2. Relación entre los valores de LCI y el tipo de tratamiento que recibían los pacientes	91

6.3.3. Relación entre los valores iniciales de LCI y los parámetros de la espirometría forzada en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente o con agudización respiratoria.....	95
6.3.4. Relación entre los valores de LCI y la presencia de colonización bacteriana.....	98
6.3.5. Relación entre las alteraciones estructurales del TC pulmonar y los valores de LCI, la espirometría y la edad.....	99
6.4. Valores de LCI realizados en el seguimiento de los pacientes incluidos y su relación con las diferentes variables de estudio.....	103
6.4.1. Evolución de los valores del índice de aclaramiento pulmonar realizados en el seguimiento de los pacientes.....	105
6.4.2. Relación entre los valores de LCI realizados durante el seguimiento de los pacientes y las diferentes variables del estudio: edad, parámetros de la espirometría forzada y colonización bacteriana.	107
7. DISCUSIÓN.....	115
7.1. Factibilidad de la determinación del índice de aclaramiento pulmonar en la edad pediátrica	115
7.2. Valores del índice de aclaramiento pulmonar en nuestra población con fibrosis quística	116
7.3. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la espirometría	120
7.4. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la tomografía computarizada....	121
7.5. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la colonización bacteriana por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros microorganismos	123
8. CONCLUSIONES.....	129

9. ANEXOS	133
9.1. Anexo I. Certificación a través del Hospital Sick Children para la realización del índice de aclaramiento pulmonar a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones	133
9.2. Anexo II. Certificación a través del Hospital Royal Brompton y de la ECFS-CTN para la realización del índice de aclaramiento pulmonar a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones	134
9.3. Anexo III. Aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitari Vall d'Hebron.....	135
9.4. Anexo IV. Hoja de Información al paciente menor de edad que sea mayor de 12 años para participar en un proyecto de investigación	137
9.5. Anexo V. Hoja de Información a los padres/tutores del paciente para participar en un proyecto de investigación	141
9.6. Anexo VI. Consentimiento informado para menores de 12 años.....	145
9.7. Anexo VII. Consentimiento informado para mayores de 12 años	146
9.8. Anexo VIII. Consentimiento informado para mayores de 18 años	147
10. BIBLIOGRAFÍA	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clases de mutaciones del gen CFTR con su respectiva estrategia terapéutica (adaptado de De Boeck K ²)	3
Figura 2. Representación esquemática del sistema de lavado pulmonar (modificado de Subbarao et al. ⁴⁹)	14
Figura 3. Representación gráfica de la prueba de lavado pulmonar con respiraciones múltiples (modificado de Poncin et al. ⁵⁴).	15
Figura 4. Análisis del volumen corriente, flujo, concentración de nitrógeno, oxígeno y CO ₂ durante el lavador pulmonar con respiraciones múltiples: test ideal (fuente propia).	16
Figura 5. Ejemplo de la presencia de fuga a nivel de la interfase.	22
Figura 6. Presencia de fuga constante.	23
Figura 7. Patrón respiratorio irregular con fuga a nivel de la interfase.	24
Figura 8. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha hablado (señalizado con círculos) sin repercusión en la concentración de nitrógeno ni de oxígeno (fuente propia).	25
Figura 9. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado suspiros (señalizado con círculos; fuente propia).	26
Figura 10. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado una apnea (señalizado con círculos; fuente propia).	27
Figura 11. Desviaciones de la respiración a volumen corriente por realización de un esfuerzo de deglución (señalizado con un círculo, fuente propia).	28

Figura 12. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado una doble espiración (señalizado con círculos; fuente propia).....	29
Figura 13. Esquema del estudio: determinaciones de LCI realizadas, datos recogidos y otras exploraciones realizadas.	79
Figura 14. Resultados del cultivo de esputo o del frotis orofaríngeo realizados en la valoración inicial.	84
Figura. 15. Relación de bacterias presentes en los pacientes que presentaban coinfecciones.	85
Figura 16. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar, en la primera determinación realizada.	87
Figura 17. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica y la edad de los pacientes con fibrosis quística (n = 83).....	89
Figura 18. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y el tipo de mutaciones de los pacientes con fibrosis quística (n = 83).....	91
Figura 19. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y el número de tratamientos antibióticos iv recibidos en el último año en los pacientes con fibrosis quística (n = 83).....	92
Figura 20. Relación entre la edad y el FEV ₁ en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 74).....	97
Figura 21. Relación entre los valores del LCI y la puntuación en la escala de Brody del TC pulmonar realizados el mismo día en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 83).....	99

Figura 22. Relación entre la puntuación en la escala de Brody y el FEV ₁ (%) obtenido a través de una espirometría forzada realizada el mismo día que el TC pulmonar en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 87).	101
Figura 23. Relación entre la edad del paciente y la puntuación en la escala de Brody (n = 87).	102
Figura 24. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar.	104
Figura 25. Evolución de los valores de LCI durante el periodo de estudio de los pacientes incluidos. Determinaciones realizadas en situación de estabilidad clínica. .	106
Figura 26. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con y sin colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>SASM</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>SARM</i> , <i>Achromobacter sp.</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	112

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de exacerbación pulmonar según Fuchs et al.	7
Tabla 2. Definición de exacerbación pulmonar según el Consenso Europeo	8
Tabla 3. Criterios de aceptabilidad de la prueba del lavado pulmonar con respiraciones múltiples	21
Tabla 4. Escala de Brody para valorar la afectación del TC pulmonar en la fibrosis quística.....	64
Tabla 5. Datos antropométricos de los 93 pacientes afectados de fibrosis quística incluidos en el estudio.....	80
Tabla 6. Tratamiento que recibían los pacientes afectados de fibrosis quística.....	81
Tabla 7. Valores de la espirometría realizada el mismo día de la prueba inicial de lavado pulmonar con respiraciones múltiples.	82
Tabla 8. Alteraciones encontradas en el TC pulmonar realizado en los pacientes con fibrosis quística.....	83
Tabla 9. Resultados de la primera determinación del índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar.....	86
Tabla 10. Relación entre el LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y las variables demográficas y antropométricas (n = 83).....	88
Tabla 11. Relación entre el LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, el género y el tipo de mutaciones que presentaban los pacientes (n = 83).....	89
Tabla 12. Valores del LCI inicial en relación con los grupos de edad.....	90

Tabla 13. Comparación de los valores de LCI inicial en función del tipo de mutación de los pacientes y del número de tratamientos intravenosos recibidos.	92
Tabla 14. Relación entre los valores de LCI inicial y los tratamientos que recibían los pacientes para el aclaramiento de secreciones, broncodilatadores y antiinflamatorios..	94
Tabla 15. Relación entre los valores de LCI inicial y los parámetros de la espirometría realizada el mismo día en los pacientes con fibrosis quística estables clínicamente o con agudización respiratoria (n = 80).....	95
Tabla 16. Relación entre los valores de LCI inicial y los parámetros de la espirometría realizada el mismo día en los pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 74).....	96
Tabla 17. Valores del FEV ₁ en relación con los grupos de edad.....	97
Tabla 18. Relación entre los valores de LCI y la presencia de colonización bacteriana, demostrada por la positividad del cultivo de esputo o cultivo orofaríngeo.....	98
Tabla 19. Relación entre el score de Brody y los parámetros de la espirometría forzada realizados el mismo día que el TC pulmonar en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 87).....	100
Tabla 20. Puntuación en la escala de Brody en relación con los grupos de edad.....	102
Tabla 21. Errores técnicos detectados en la realización del lavado pulmonar con respiraciones múltiples en el seguimiento longitudinal de los pacientes.	103
Tabla 22. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar de forma longitudinal y en situación de estabilidad clínica: inicial, a los 6-12 meses, 1-2 años, 2-3 años, 3-4 años y 4-5 años de la determinación inicial.	105
Tabla 23. Comparación entre el LCI basal y el LCI realizado de forma longitudinal en los mismos pacientes en los que se realizó la determinación inicial.	107

Tabla 24. Relación entre la edad y los parámetros de la espirometría forzada en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 204) durante el seguimiento longitudinal.....	108
Tabla 25. Relación entre los valores de LCI y los parámetros de la espirometría forzada realizada el mismo día que el LCI en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 201) durante el seguimiento longitudinal.	108
Tabla 26. Seguimiento longitudinal de la espirometría forzada en los pacientes con fibrosis quística en situación de estabilidad clínica (valores expresados como mediana y rango intercuartil).	109
Tabla 27. Relación entre los valores de LCI obtenidos durante el seguimiento longitudinal en pacientes con fibrosis quística estables y la presencia de colonización bacteriana.....	111

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Society
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CEV	Volumen espiratorio acumulado
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFSPID	Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CFTR-RD	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator- Related Disorders
DE	Desviación estándar
ECFS-CTN	European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trials Network
ERS	European Respiratory Society
iv	Intravenoso
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FQ	Fibrosis Quística
FRC	Capacidad Residual Funcional
FVC	Capacidad vital forzada
GLI	Global Lung Initiative
HI	<i>Haemophilus influenzae</i>
HP	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de masa corporal

IQR	Rango intercuartílico
LCI	Lung Clearance Index (Índice de aclaramiento pulmonar)
MBW	Lavado pulmonar de múltiples respiraciones (Multiple Breath Washout)
MMEF	Mesoflujos
N ₂	Nitrógeno
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RM	Resonancia Magnética
R ²	Coefficiente de correlación de Pearson
SARM	<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina</i>
SASM	<i>Staphylococcus aureus sensible a meticilina</i>
TC	Tomografía Computarizada
TCAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
TIR	Tripsina Inmunoreactiva

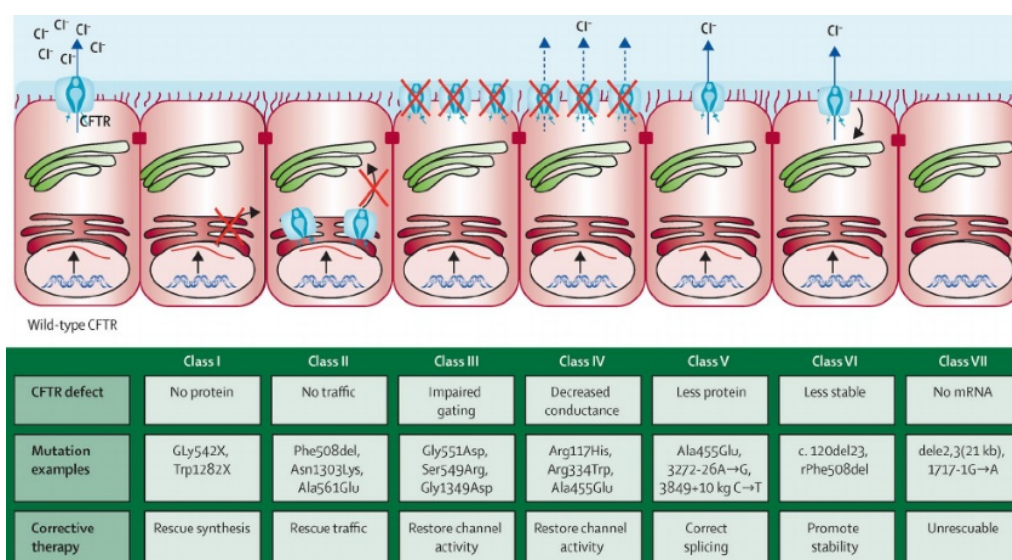
INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrosis quística en pediatría

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica y está causada por mutaciones del gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Su incidencia varía entre 1 por cada 1.800-25.000 recién nacidos en función de su origen étnico¹. El gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y se han descrito más de 2000 mutaciones (detalladas en la base de datos CFTR-2 database: <http://www.CFTR2.org>) agrupadas en 7 clases² que dan lugar a una gran diversidad fenotípica (Figura 1). La proteína del CFTR actúa a nivel de la membrana celular controlando el transporte de cloro, sodio, agua y bicarbonato. Se encuentra en las células epiteliales del sistema respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y del aparato genitourinario. La alteración de la función de esta proteína modifica las concentraciones normales de iones, originando secreciones espesas que obstruyen los conductos de los órganos afectados y da lugar a un espectro heterogéneo de manifestaciones clínicas de diversa gravedad y pronóstico³.

Figura 1. Clases de mutaciones del gen CFTR con su respectiva estrategia terapéutica (adaptado de De Boeck K²)



El test del sudor es la prueba gold estándar para el diagnóstico de la fibrosis quística y consiste en la determinación de la concentración de cloro presente en el sudor. El resultado se considera normal si la concentración de cloro es < 30 mmol/L, intermedio si es 30-59 mmol/L y positivo si es ≥ 60 mmol/L¹.

La fibrosis quística clásica o típica se diagnostica ante la presencia de un test de sudor positivo y, al menos, una característica fenotípica de fibrosis quística (enfermedad sino-pulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndrome pierde sal o ausencia bilateral de conductos deferentes). Habitualmente, en estos casos se encuentran 2 mutaciones causantes de FQ.

Aquellos pacientes que presentan una característica fenotípica de fibrosis quística y un test del sudor intermedio con 2 mutaciones causantes de FQ se clasificaban, tradicionalmente, como fibrosis quística no clásica o atípica. Sin embargo, cada vez es más aceptado el término *CFTR-Related Disorders* (CFTR-RD) para referirse a todas las variedades clínicas que no cumplen criterios de fibrosis quística y que, también, incluye enfermedades monosintomáticas como la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, pancreatitis crónica idiopática y las bronquiectasias diseminadas^{4,5}.

El cribado neonatal para la detección de fibrosis quística se inició en Cataluña y en Castilla-León en 1999. En el año 2015 se instauró en España de forma completa. El cribado permite realizar un diagnóstico precoz y establecer tempranamente un tratamiento adecuado con la finalidad de disminuir, en la medida de lo posible, la progresión y las secuelas de la enfermedad¹.

Clásicamente, la fibrosis quística se sospechaba en neonatos con íleo meconial, niños con deshidrataciones graves hiponatémicas con hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica, niños con insuficiencia pancreática, niños sintomáticos con infecciones respiratorias de repetición o ante el hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea respiratoria. Es decir, la confirmación diagnóstica con un test de sudor con una concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/L solía hacerse tardíamente, cuando la enfermedad pulmonar ya había progresado⁶. Los programas de diagnóstico precoz a través del cribado neonatal permiten detectar esta enfermedad durante las

primeras semanas de vida e iniciar tempranamente el manejo terapéutico y un seguimiento adecuado^{7,8,9,10}. De esta manera, en la actualidad, hay pocos pacientes que se diagnostican por sospecha clínica y, por lo tanto, con una enfermedad avanzada.

El cribado neonatal se basa en la determinación de los niveles de tripsina inmunoreactiva (TIR) en suero a las 48 horas de vida. Ante un TIR elevado y, en función de la comunidad autónoma, existen distintas estrategias de actuación: se analiza el ADN buscando alguna de las mutaciones más frecuentes de la FQ en la primera determinación del TIR, se repite un segundo TIR, o se repite un segundo TIR junto al cual se analiza el ADN. Cuando se obtiene un segundo TIR elevado o se encuentran mutaciones propias de la FQ, se realiza la prueba del sudor¹. Como consecuencia de la implementación de los programas de cribado neonatal se ha asignado el término *Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis* (CFSPID) para aquellos pacientes con cribado neonatal positivo pero que no cumplen criterios de fibrosis quística como, por ejemplo, niños con un test del sudor intermedio y con 1 o ninguna mutación del gen CFTR o niños con 2 mutaciones del gen CFTR y un test del sudor normal¹¹.

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica, con particular afectación del sistema respiratorio. La inflamación persistente, las secreciones deshidratadas y las infecciones respiratorias de repetición causan daños estructurales irreversibles a nivel pulmonar y disminución progresiva de la función pulmonar. Esta progresión de la enfermedad ya aparece desde los primeros meses de vida.

La estrategia terapéutica a nivel respiratorio consiste en mejorar el aclaramiento mucociliar con fisioterapia respiratoria precoz, nebulizaciones de suero salino hipertónico al 7%, que actúan como agente osmótico, y nebulizaciones de DNasa, para reducir la viscosidad de las secreciones y facilitar su eliminación¹². La N-acetilcisteína también reduce la viscosidad de las secreciones mucosas. La azitromicina actúa como antiinflamatorio, modulando la producción de citocinas. Es habitual el uso generalizado de broncodilatadores y el uso de corticoides inhalados en aquellos pacientes con fibrosis quística y asma^{1,4,13}. El uso crónico de ibuprofeno a dosis altas se recomienda en mayores de 6 años con enfermedad pulmonar leve¹⁴.

A nivel digestivo, los principales objetivos son conseguir un adecuado crecimiento ponderal para la edad, detectar y tratar precozmente la presencia de insuficiencia pancreática e hipovitaminosis. A nivel infeccioso, el principal objetivo es prevenir las infecciones, haciendo hincapié en la higiene, la vacunación y la evitación de contactos comprometidos¹.

Cuando se constata una infección, la estrategia terapéutica se basa en realizar un tratamiento precoz. Ante una colonización, depende del microorganismo causante y de las evidencias científicas disponibles, se decidirá su erradicación. Las bacterias más frecuentemente aisladas son las siguientes:

- *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, cuya erradicación sigue estando cuestionada y, en tal caso, se usa amoxicilina-clavulánico, cefadroxilo o trimetropim-sulfametoxazol durante 14-21 días.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, que se erradicará con 2-4 semanas de linezolid y, en caso de presentar síntomas graves, con antibiótico intravenoso con vancomicina o teicoplanina durante 2-3 semanas.
- *Haemophilus influenzae*, que se tratará con amoxicilina-clavulánico o trimetropim-sulfametoxazol durante 2-4 semanas si el paciente tiene síntomas.
- *Pseudomonas aeruginosa* (PA), cuyo objetivo siempre es conseguir la erradicación. Ante una primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa* usaremos ciprofloxacino durante 2-4 semanas junto con un antibiótico nebulizado sensible a PA (colistina, tobramicina o aztreonam) si el paciente se encuentra asintomático o presenta síntomas leves. Si su sintomatología es moderada-grave, usaremos antibioterapia intravenosa con ceftazidima y tobramicina durante 2-3 semanas.

Ante la presencia de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda el uso crónico continuo o en ciclos on-off de antibióticos inhalados anti-pseudomonas^{1,13,15,16,17}.

Otros microorganismos aislados con menor frecuencia pero cada vez más habitualmente son, por un lado, especies gramnegativas como *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*. Por otro lado, hongos como *Aspergillus spp*, *Cándida spp* y, por otro, micobacterias atípicas^{4,18}.

Existen diferentes definiciones de exacerbación respiratoria. Clásicamente, se define como la presencia de 4 de los 12 signos o síntomas establecidos en la Tabla 1¹⁹. El Consenso Europeo propone modificar la anterior definición a la siguiente: uso de antibiótico junto con la presencia de 2 de los 6 signos y síntomas propuestos en la Tabla 2²⁰. En la literatura más reciente se define como “cualquier cambio en la clínica respiratoria habitual”¹.

Tabla 1. Definición de exacerbación pulmonar según Fuchs et al¹⁹.

Exacerbación respiratoria: 4 de los siguientes 12
Cambio de color o volumen del esputo
Aparición o aumento de hemoptisis
Aumento de tos
Aumento de disnea
Aumento de malestar, fatiga o letargia
Temperatura > 38°C
Anorexia o pérdida de peso
Dolor en senos nasales
Cambio en la secreción de los senos nasales
Cambio en el examen físico o del aparato respiratorio
Disminución $\geq 10\%$ del FEV ₁
Cambios radiológicos

Tabla 2. Definición de exacerbación pulmonar según el Consenso Europeo²⁰

Exacerbación respiratoria: uso de antibiótico juntamente con 2 de los 6 siguientes
Cambio de color o volumen del esputo
Aumento de tos
Aumento de disnea
Aumento de malestar, fatiga o letargia
Anorexia o pérdida de peso
Disminución $\geq 10\%$ del FEV ₁

Ante la presencia de una exacerbación respiratoria, la estrategia terapéutica consiste en instaurar un tratamiento antibiótico precoz durante 2-4 semanas en función de los antecedentes microbiológicos del paciente hasta obtener los resultados de los cultivos de dicha exacerbación pulmonar¹. El tratamiento precoz es crucial para mantener la función pulmonar, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia. Además de la administración de antibióticos, consiste en un tratamiento multidisciplinar que incluye el manejo de las comorbilidades asociadas y la optimización del aclaramiento mucociliar con aumento de la fisioterapia respiratoria y el uso de nebulizaciones de suero salino hipertónico²¹. Las exacerbaciones pulmonares se han asociado a peor FEV₁, mayor presencia de bronquiectasias y menor peso para la edad a los 5 años, es decir, son un marcador de progresión de la enfermedad respiratoria²².

En los últimos años, se han desarrollado y optimizado los tratamientos moduladores del CFTR que han demostrado una gran eficacia e impacto sobre la evolución natural de la enfermedad^{6,23}. Son tratamientos dirigidos a corregir el defecto subyacente de la proteína CFTR y se clasifican en correctores y potenciadores.

Los potenciadores del CFTR (Ivacaftor) tienen como objetivo mejorar la función de la proteína ya expresada en la membrana celular y van dirigidos a mutaciones de clase III, IV, V y VI³.

Ivacaftor (Kalydeco®) ha demostrado buena tolerancia, mejoría del 10% del FEV₁, disminución de la concentración de cloro en el sudor, disminución del número de exacerbaciones respiratorias, mejoría de la calidad de vida y de la curva ponderal en niños mayores de 6 años con una mutación de apertura del canal (clase III) o con una mutación R117H en el gen CFTR^{24,25,26,27}. También ha demostrado buena tolerancia, disminución de la concentración de cloro en el sudor y mejoría de la curva pondoestatural en niños de 2 a 5 años con FQ y con una mutación de clase III²⁸. Ha demostrado correcta tolerancia y disminuir la concentración de cloro en el sudor en niños de 4 meses a 2 años con una mutación de apertura del canal (clase III)²⁹.

Los correctores del CFTR van dirigidos a las mutaciones de clase II y optimizan el tráfico de la proteína CFTR, fabricada con defectos de plegamiento, hasta la membrana celular dónde podrá actuar casi con normalidad. Los correctores se usan juntamente con un potenciador³.

- ✓ Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) ha demostrado aumentar el FEV₁ alrededor del 3%, reducción del número de exacerbaciones y aumento del IMC en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del mayores de 2 años^{30,31,32,33}.
- ✓ Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®) ha demostrado disminuir la concentración de cloro en sudor, aumentar 4% el FEV₁ en pacientes mayores de 6 años homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del y otra mutación respondedora a Tezacaftor/Ivacaftor^{34,35,36}.
- ✓ La combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®) ha demostrado ser segura y aumentar un 10% el FEV₁, disminuir la concentración de cloro en el sudor y mejorar los síntomas asociados a la FQ en pacientes homocigotos para la mutación F508del mayores de 6 años³⁷. En pacientes mayores de 6 años,

heterocigotos para la mutación F508del con otra mutación respondedora a Elexacaftor/Tezacaftor/Ivafactor, Trikafta® ha demostrado seguridad, mejoría del 14% del FEV₁, disminución del número de exacerbaciones pulmonares, disminución de la concentración de cloro en el sudor, mejoría de los síntomas respiratorios asociados a la FQ y aumento del IMC^{38,37,39}. En la actualidad, se están realizando más estudios para ampliar las indicaciones del uso de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivafactor en los pacientes con fibrosis quística.

Existen numerosas guías internacionales que establecen las recomendaciones para realizar un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística^{40,9}.

La espirometría es la prueba de función pulmonar más utilizada para el seguimiento y el diagnóstico de las exacerbaciones pulmonares en los pacientes con FQ. El uso del FEV_{0.5} es más sensible que el FEV₁ para identificar alteraciones en la función pulmonar en niños preescolares asintomáticos. Sin embargo, en la edad pediátrica, es habitual obtener una espirometría dentro de los valores de la normalidad.

El índice de aclaramiento pulmonar –en inglés: *lung clearance index* (LCI)- cuantifica la falta de homogeneidad de la ventilación presente en las vías aéreas distales y se considera más sensible que la espirometría para detectar alteraciones en niños preescolares¹⁴.

La radiografía de tórax identifica cambios estructurales pulmonares. Es menos sensible y menos específica que la tomografía computarizada (TC) de tórax pero requiere menos cooperación por parte del paciente y es especialmente útil para la evaluación de las exacerbaciones respiratorias. La TC de tórax es la prueba gold estándar para la detección de lesiones estructurales pulmonares. Suele realizarse cada 2-3 años usando la mínima radiación posible¹⁴.

Se recomienda, como mínimo, la realización trimestral de un cultivo de esputo para la detección de microorganismos en las vías respiratorias. En los niños que no expectoran se realiza cultivo orofaríngeo. La técnica del esputo inducido no se suele realizar en la práctica clínica habitual por requerir demasiado tiempo. El cultivo del lavado broncoalveolar es específico de la vía respiratoria inferior y añade información sobre el estado inflamatorio. Sin embargo, se trata de una técnica invasiva y costosa¹⁴.

El seguimiento gastrointestinal con valoración nutricional, tratamiento precoz de la insuficiencia pancreática y de la hipovitaminosis y detección de las principales complicaciones digestivas como la malabsorción, el síndrome de obstrucción intestinal distal y la enfermedad hepática, así como el seguimiento psicológico, son pilares del manejo de los pacientes con fibrosis quística^{41,42,43,44}.

Las principales complicaciones de esta enfermedad son el neumotórax, la hemoptisis y la aspergilosis broncopulmonar alérgica⁴⁵. A medida que avanza la enfermedad pulmonar, aumentan las exacerbaciones pulmonares -con su correspondiente aumento de inflamación y secreciones-, empeora la obstrucción de la vía aérea, progresan las bronquiectasias, disminuye la función pulmonar y empeora el intercambio de gases, siendo su fase final la hipoxemia con hipercapnia grave que requerirá oxigenoterapia y ventilación no invasiva⁴. En estos estadios, el paciente será evaluado para posible trasplante pulmonar, cuyas principales indicaciones son hospitalizaciones frecuentes para recibir antibioterapia intravenosa, limitaciones importantes en su actividad diaria, descenso rápido de la función pulmonar o $FEV_1 < 30\%$, aislamiento frecuente de microorganismos con resistencia antimicrobiana, hipoxemia e hipercapnia. Aquellos pacientes en fase terminal entrarán en el programa de cuidados paliativos^{46,47}.

Los avances asociados al tratamiento con fármacos moduladores del CFTR disminuyen drásticamente la morbimortalidad asociada a la FQ y ponen de manifiesto la necesidad de disponer de herramientas, cada vez más sensibles, que nos permitan detectar precozmente el avance de la inflamación pulmonar y la respuesta a tratamientos e intervenciones médicas⁴⁸. En este sentido, se ha propuesto el LCI como prueba de función pulmonar adecuada para la detección de la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística⁴⁹.

1.2. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) a través del lavado pulmonar con respiraciones múltiples

La determinación del índice de aclaramiento pulmonar a través de la técnica del lavado pulmonar con respiraciones múltiples es una prueba de función pulmonar que consiste en respirar un gas y evaluar en cuántas respiraciones, en cuánto tiempo, se elimina de nuestras vías respiratorias. A mayor presencia de secreciones, obstrucción o inflamación de las vías aéreas, mayor tiempo de eliminación. Evalúa la homogeneidad de la distribución del gas en las vías respiratorias.

Los gases inertes usados en esta prueba tienen que ser seguros para la salud en las concentraciones que se utilizan, no deben de participar en el intercambio gaseoso, ni disolverse significativamente en sangre u otros tejidos. Hay distintos gases que cumplen estas características: gases endógenos (nitrógeno y argón) y gases exógenos (hexafluoruro de azufre, helio y metano)⁵⁰.

En la enfermedad pulmonar obstructiva existen anomalías en la distribución de la ventilación. El lavado pulmonar con respiraciones múltiples puede detectar esta distribución anormal de la ventilación, aunque los valores de función pulmonar medidos por espirometría estén dentro de la normalidad. Es una prueba especialmente atractiva para la edad pediátrica, puesto que se puede realizar o a respiración corriente relajada o a volumen corriente fijo -generalmente 1 litro en adultos- sin necesidad de un esfuerzo máximo ni de coordinación⁵¹. En niños, fijar el volumen corriente a 1 litro genera sesgos con sobreestimación de los resultados obtenidos, por lo que la prueba se tiene que realizar a volumen corriente libre y relajado (entre 10-15 ml/Kg)⁵².

Es necesaria una formación adecuada y continua de los técnicos encargados de su realización, que deberán de emplear técnicas validadas y seguir protocolos estandarizados para lograr resultados comparables entre laboratorios. Su realización e interpretación requiere bastante tiempo, por lo que, de momento, su uso no está generalizado en la práctica clínica habitual sino que se centra en unidades especializadas y en contexto de ensayos clínicos⁵³.

Desde el punto de vista de la fisiología respiratoria, la distribución de la ventilación se produce por convección y difusión. La convección es el movimiento de un gas de una zona con alta concentración a una con baja concentración en función del movimiento del medio en el que se encuentra dicho gas. La difusión es el movimiento de las moléculas de un gas de una alta concentración a una baja concentración de acuerdo con sus presiones parciales individuales. Existen 3 mecanismos que pueden generar heterogeneidad en la distribución de la ventilación⁵⁴:

- ✓ Falta de homogeneidad por alteración de la convección y modificación de la conducción de las vías respiratorias.
- ✓ Heterogeneidad por limitación de la difusión a través de acinos pulmonares patológicamente agrandados.
- ✓ Interacción entre convección y difusión que tiene lugar en la entrada de los acinos pulmonares.

La falta de homogeneidad de la ventilación refleja alteración en las pequeñas vías aéreas y se traduce en un aclaramiento pulmonar más lento del gas inerte y un aumento del LCI. Por lo tanto, a mayor afectación pulmonar, mayor heterogeneidad y valor de LCI más elevado.

El lavado pulmonar con respiraciones múltiples –en inglés: *multiple breath washout* (MBW)- evalúa la falta de homogeneidad de la ventilación con la medición del tiempo de eliminación de un gas trazador previamente inhalado en la fase de prelavado. El gas trazador más usado es el nitrógeno y, en este caso, la fase de prelavado consiste en respirar aire ambiente hasta conseguir un patrón respiratorio estable. El lavado del nitrógeno se realiza mediante respiraciones a volumen corriente con oxígeno a la concentración 100%. La prueba finaliza cuando la concentración de nitrógeno exhalado es inferior a 1/40 –es decir, 2,5%- de su concentración inicial (Figura 2, Figura 3 y Figura 4).

Figura 2. Representación esquemática del sistema de lavado pulmonar (modificado de Subbarao et al.)⁴⁹

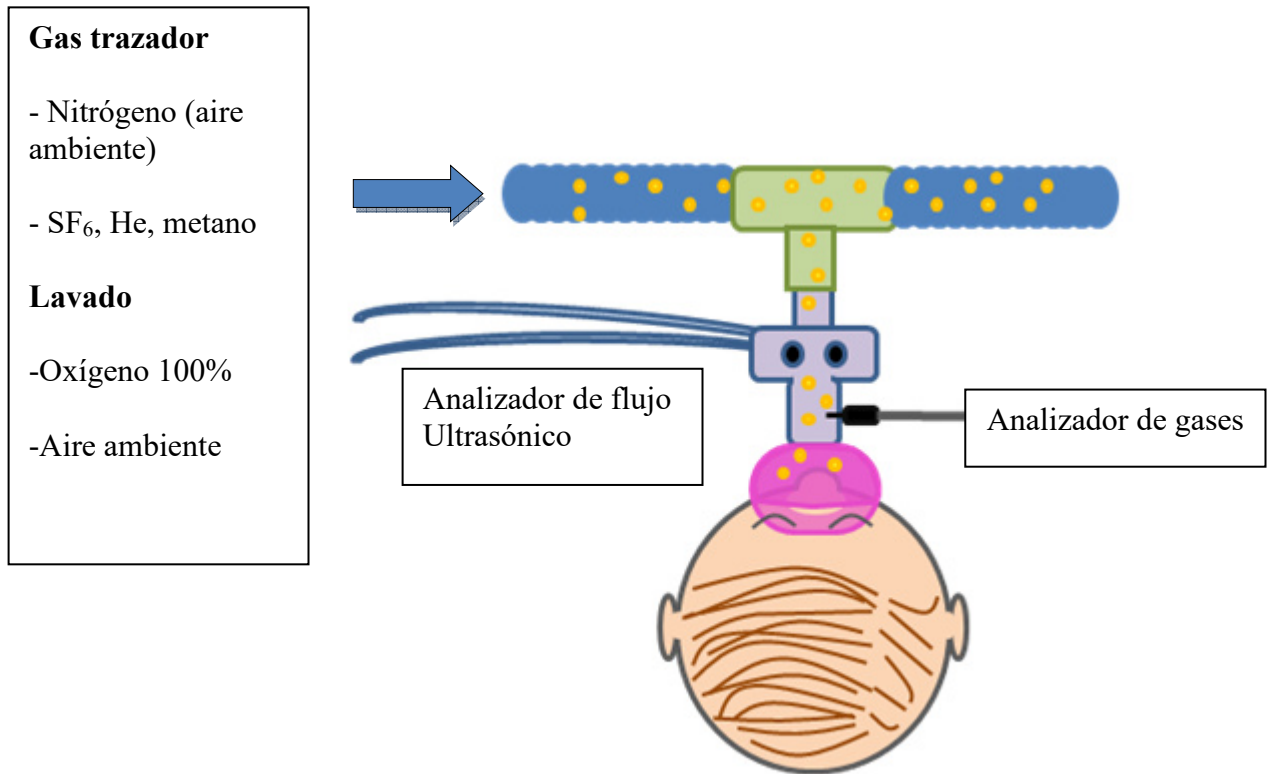


Figura 3. Representación gráfica de la prueba de lavado pulmonar con respiraciones múltiples. El gráfico representa el análisis simultáneo de la concentración intrapulmonar de nitrógeno y el volumen espirado acumulado (CEV) durante los sucesivos ciclos respiratorios. La línea de puntos vertical marca el final de la prueba (modificado de Poncin et al.)⁵⁴.

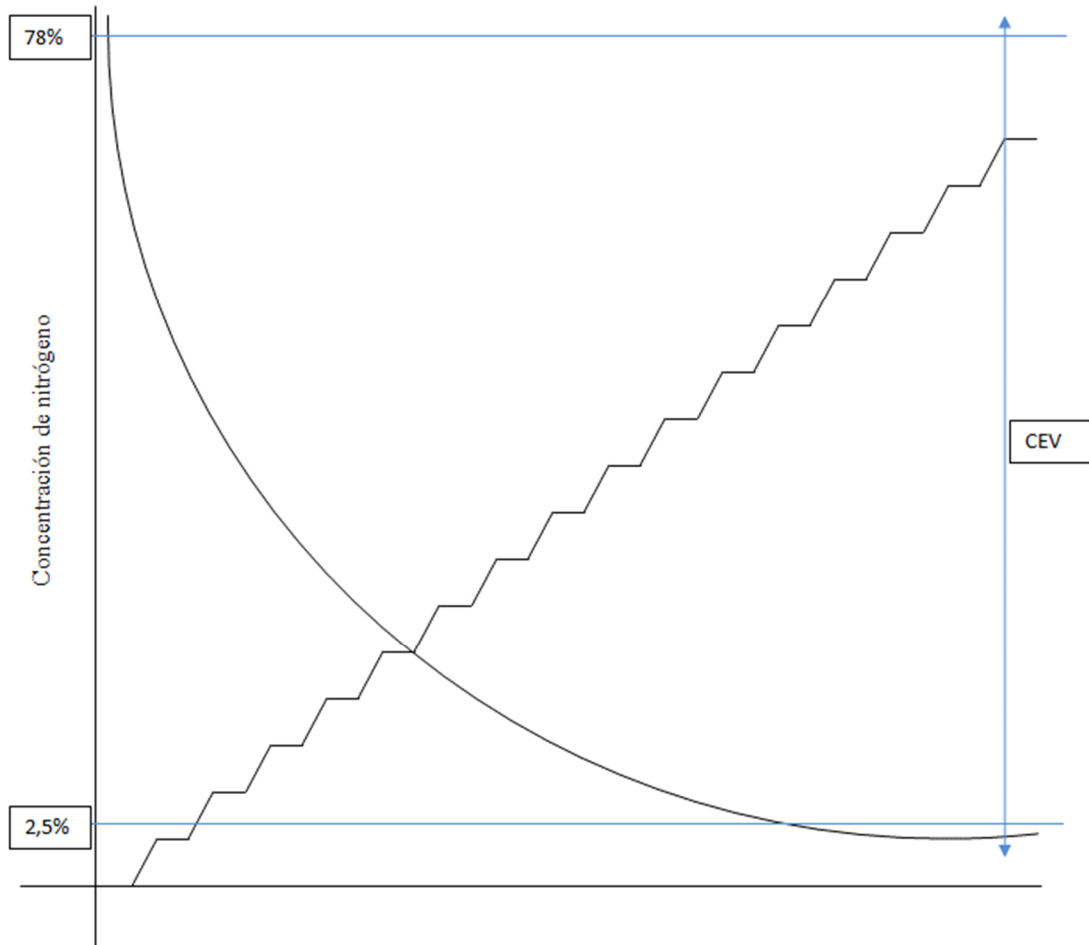
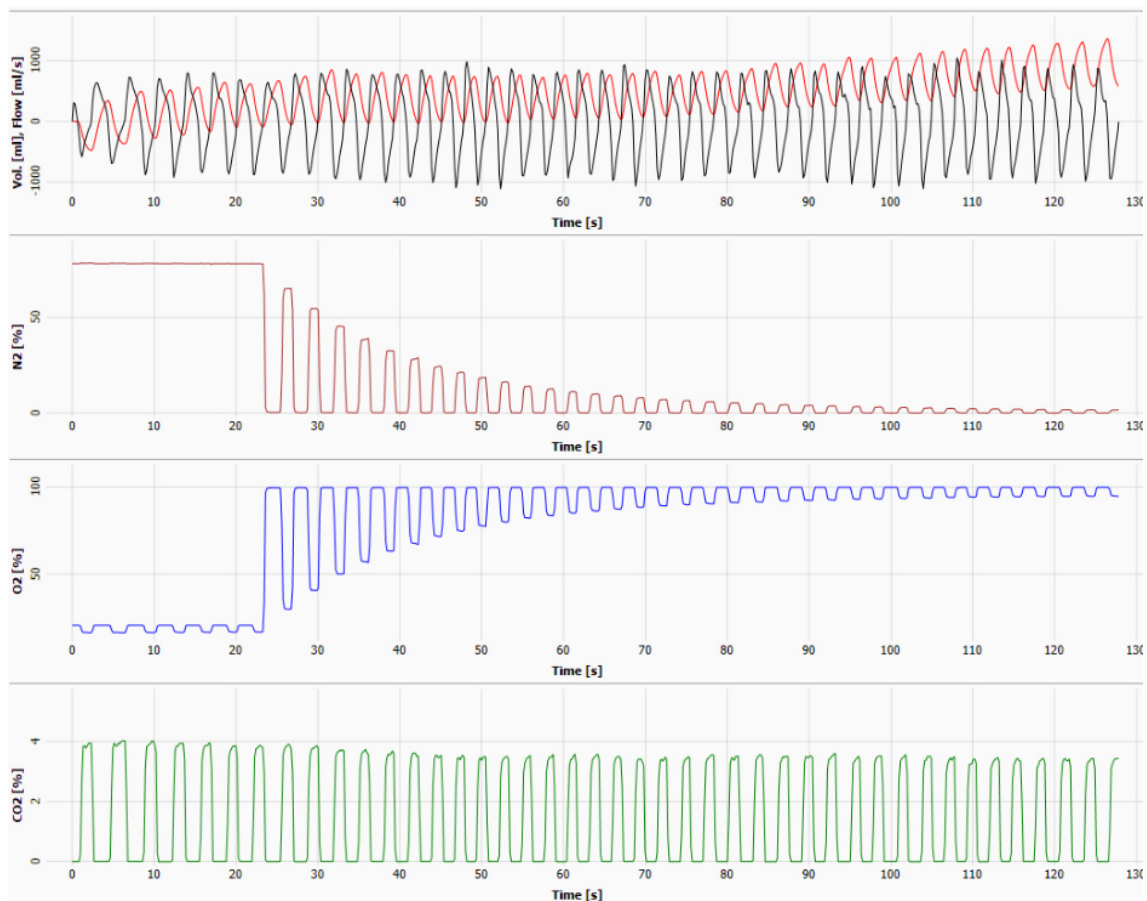


Figura 4. Análisis del volumen corriente, flujo, concentración de nitrógeno, oxígeno y CO₂ durante el lavador pulmonar con respiraciones múltiples: test ideal (fuente propia).



Para realizar esta técnica debemos de disponer del equipo adecuado con el software actualizado según las recomendaciones de la ERS/ATS⁵⁰. Antes de cada sesión, tenemos que calibrar el equipo en función de la presión y temperatura ambientales, realizar la calibración de los flujos, la calibración de la concentración de gases y la sincronización entre la concentración de gases analizada y el flujo de la respiración.

Con la técnica del MBW se pueden calcular numerosos índices y variables de distribución de la ventilación en función de las ecuaciones usadas^{55,56,57} pero el LCI es el índice derivado del MBW más comúnmente usado en la población pediátrica. Se define como el número de respiraciones (o *turnovers*) necesarias para disminuir la concentración del gas inhalado en la fase de prelavado hasta 1/40 parte -2,5%- de su concentración inicial.

El LCI se obtiene mediante la siguiente ecuación⁵⁴:

$$\text{LCI} = \frac{\text{Volumen espiratorio acumulado (CEV) *}}{\text{Capacidad residual funcional (FRC) *}}$$

*Donde CEV es el volumen de gas espirado acumulado requerido para lavar un gas y donde la FRC se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{FRC} = \frac{\text{Volumen espirado acumulado (CEV)}}{\text{Concentración inicial del gas} - \text{Concentración final del gas}}$$

Los resultados obtenidos pueden diferir en función del gas trazador y del software empleado, por lo que los índices obtenidos con los distintos gases no son superponibles^{58,59}.

1.2.1. Control de calidad de la técnica del lavado pulmonar con respiraciones múltiples

Es fundamental supervisar y realizar un correcto control de calidad de todas las pruebas. Más allá de la correcta elección, funcionamiento y calibración del equipo, para aceptar una determinación, es necesario observar el comportamiento del paciente durante la prueba y ver cómo su proceder afecta los datos obtenidos. Debemos de tener en cuenta los siguientes aspectos⁵⁰:

- ✓ Descartar problemas técnicos como errores de calibración, sincronización, mala programación del software o tiempo insuficiente entre determinaciones de una misma prueba. Se debe de seleccionar la interfase más adecuada para cada paciente: en los más pequeños una mascarilla buconasal del tamaño que permita un mejor sellado y, en los niños a partir de la edad escolar, una pieza bucal con el uso de pinzas nasales para evitar fugas del circuito. Las mascarillas buconasales se rellenan de plastilina para disminuir el espacio muerto. Para la realización de la prueba, sobre todo en los niños preescolares, se creará un ambiente amigable, de juego y confianza, lo que aumentará la tasa de éxito. Se recomienda que visiten la unidad días previos a la realización de la prueba para familiarizarse con el equipo y los materiales usados⁵³.
- ✓ Un patrón respiratorio estable: la FRC medida en cada prueba corresponde al volumen pulmonar al final de una espiración a volumen corriente con el que se inicia el lavado. Un patrón respiratorio inestable, con respiraciones de distintos tamaños desde grandes -como los suspiros que movilizan áreas de atrapamiento aéreo- hasta más superficiales, invalida la prueba.
- ✓ Finalización de la prueba: la prueba finaliza cuando se alcanzan como mínimo 3 exhalaciones consecutivas con una concentración del gas trazador inferior al 2,5% de la concentración inicial.
- ✓ Repetitividad de la FRC: tradicionalmente, se establece como variación fisiológica cambios de hasta el 10% de la FRC entre determinaciones. En

pediatría, este objetivo es difícil de conseguir y puede conllevar un aumento del número de determinaciones, alargando significativamente el tiempo total de la prueba, por lo que, ante pruebas que no cumplen este criterio, se prioriza el análisis detallado para descartar problemas técnicos. Aquellas pruebas con una variabilidad de la FRC $> 25\%$ deben excluirse automáticamente. Además, la FRC varía con cambios posturales y con el grado de afectación pulmonar.

- ✓ Obtener un mínimo de 3 determinaciones técnicamente aceptables en cada prueba. Conseguir 3 determinaciones aceptables en niños preescolares representa un reto para la práctica clínica y es habitual tener que realizar más de 10 intentos para, a veces, no conseguir 3 determinaciones correctas. Se ha reportado que, en niños preescolares, las pruebas con 2 determinaciones técnicamente aceptables y reproducibles son comparables a las pruebas con 3 determinaciones^{60,61}. Adaptar este criterio en los niños preescolares aumentaría la factibilidad de su uso en la práctica clínica habitual. Un estudio en el que se realizó el LCI a 90 niños de 3 a 6 años con FQ reporta que consiguieron 3 determinaciones técnicamente aceptables y reproducibles en 46% de los pacientes y que consiguieron 2 determinaciones técnicamente aceptables y reproducibles en 75% de los niños. El resultado del LCI no fue diferente de forma estadísticamente significativa entre los dos grupos⁶².

En niños sanos escolares, el tiempo medio requerido para cada determinación es de 2-5 minutos. Sin embargo, este tiempo aumenta en los preescolares y con la presencia y progresión de la enfermedad pulmonar⁴⁹. Varios estudios han reportado tiempos de hasta 20 minutos para obtener una única determinación válida en pacientes con fibrosis quística⁶³. En una cohorte de 91 niños a los que se realizó el LCI, el tiempo requerido para completar la prueba fue de 30-45 minutos⁶⁴.

- ✓ Descartar la presencia de fugas. Es frecuente que aparezcan fugas durante la realización de la prueba. Las fugas son escapes de aire del circuito respiratorio y pueden ocurrir a distintos niveles⁶⁵:
 - Precapilares: en la interfase sujeto-equipo debido a un sellado insuficiente con la interfase o por la presencia de tos.
 - Intracapilares: ocurren dentro del equipo, por ejemplo, debido a un tubo de nafion dañado.
 - Postcapilares: entre el equipo y el suministro de gas.

Dependiendo de la ubicación de la fuga, de su magnitud y de la etapa del ciclo respiratorio en la cual se produce, las fugas pueden añadir o eliminar gas trazador al circuito, produciendo artefactos con falsos resultados de LCI y de FRC^{66,67} (Figuras 5 a 7). No siempre es fácil identificar las fugas y se pueden confundir con factores técnicos capaces de distorsionar la señal del gas trazador como, por ejemplo, una incorrecta calibración de las características ambientales (temperatura y presión ambiental) o una incorrecta sincronización entre la concentración de gases analizada y el flujo de la respiración. Además, en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, puede ser difícil diferenciar entre fugas y el aumento de la duración del lavado pulmonar debido a mayor heterogeneidad^{65,66,67}.

Por otro lado, es importante conocer aquellos trazados y patrones que no alteran el análisis y que, por lo tanto, no invalidan la prueba. Se trata de desviaciones de la respiración a volumen corriente (Figuras 8 a 12). La tabla 3 resume los principales criterios de aceptabilidad de las pruebas^{68,50}.

Tabla 3. Criterios de aceptabilidad de la prueba del lavado pulmonar con respiraciones múltiples^{68,50}:

Se requiere un mínimo de 3 determinaciones técnicamente aceptables en cada prueba con variabilidad de FRC y LCI < 10% habiéndose descartado los siguientes errores:

<i>Evidencia de fugas</i>	Desviación repentina de la concentración de nitrógeno u oxígeno o aumento de la señal base del nitrógeno que no alcanza el valor 0 en inspiración.
<i>Falta de criterios de finalización de la prueba</i>	Concentración de nitrógeno de las 3 últimas respiraciones consecutivas superior al 2,5% de la concentración inicial.
<i>Tiempo inadecuado entre determinaciones</i>	Tiempo insuficiente para que la concentración de oxígeno usada para lavar el nitrógeno vuelva a su basal.
<i>Fase de prelavado incorrecta</i>	Volumen corriente inestable y no adecuado al tamaño del sujeto* durante las 5 respiraciones o los 30 segundos previos al inicio del lavado.
<i>Fase de lavado incorrecta</i>	Volumen corriente inestable durante todo el lavado, con cambios significativos de volumen.
<i>Errores de flujo</i>	Tos o espiraciones forzadas
<i>Liberación de zonas de atrapamiento aéreo</i>	Suspiros o respiraciones largas
<i>Frecuencia respiratoria irregular</i>	Taquipnea o bradipnea
<i>No cumple criterios de repetitividad</i>	Variación del FRC entre determinaciones técnicamente aceptables $\geq 25\%$.

*Volumen corriente adecuado al tamaño del sujeto = 10-15 ml/Kg

Figura 5. Ejemplo de la presencia de fuga a nivel de la interfase. Se puede observar un pico repentino en la concentración de nitrógeno que va acompañado de una disminución de la concentración de oxígeno (flechas). La concentración de CO₂ se mantiene estable. El trazado flujo-volumen parece normal, pero el flujo se amortigua. Esta alteración tiene repercusión en las siguientes respiraciones que presentan concentración de nitrógeno más o menos aumentada en función de la intensidad de la fuga (fuente propia).

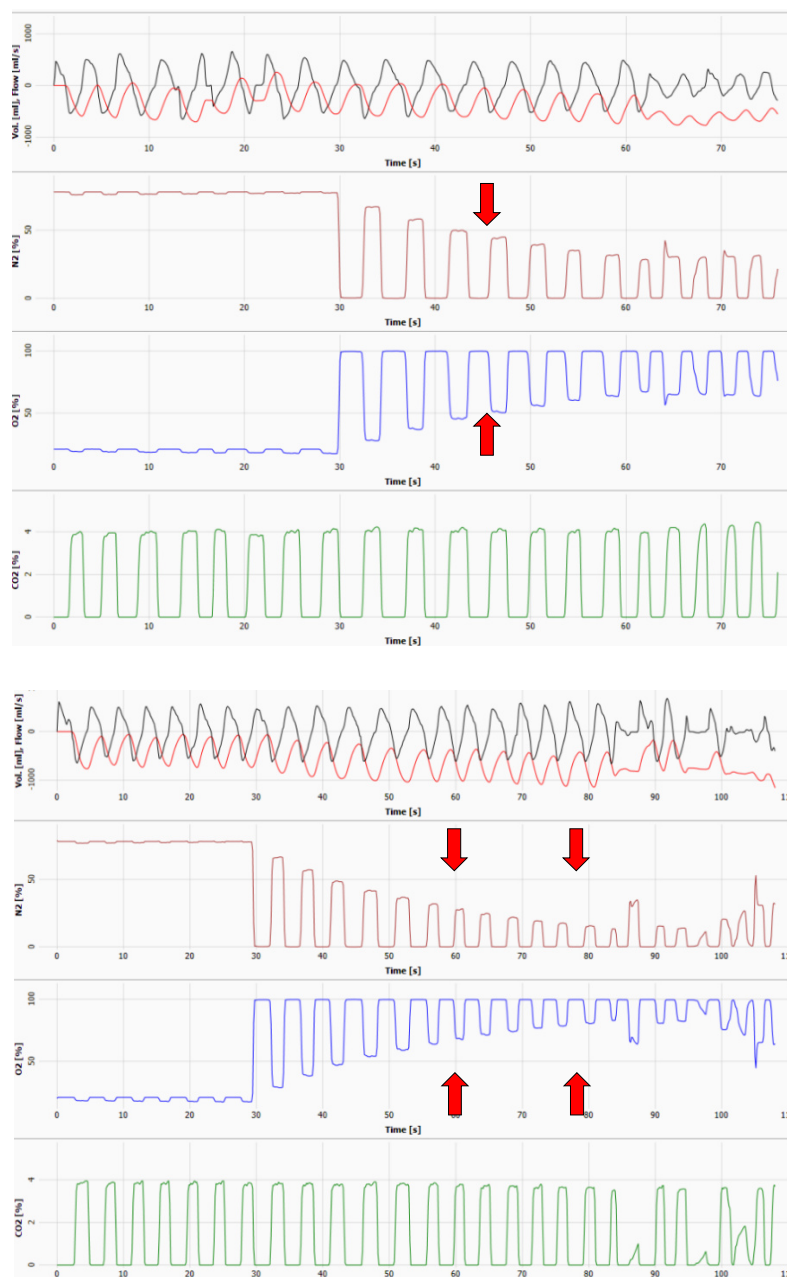


Figura 6. Presencia de fuga constante. La concentración de nitrógeno no disminuye exponencialmente. Tampoco hay un aumento exponencial de la concentración de oxígeno (flechas). Hay discrepancia entre el número de respiraciones necesarias para conseguir el final del test en una prueba con una fuga constante y una prueba sin fugas. Está causada por pequeñas fugas en el sellado entre los labios y la pieza bucal o por una fuga constante a nivel del tubo de nafion. Se debe de suspender la prueba cuando vemos este patrón en 5 respiraciones consecutivas (fuente propia).

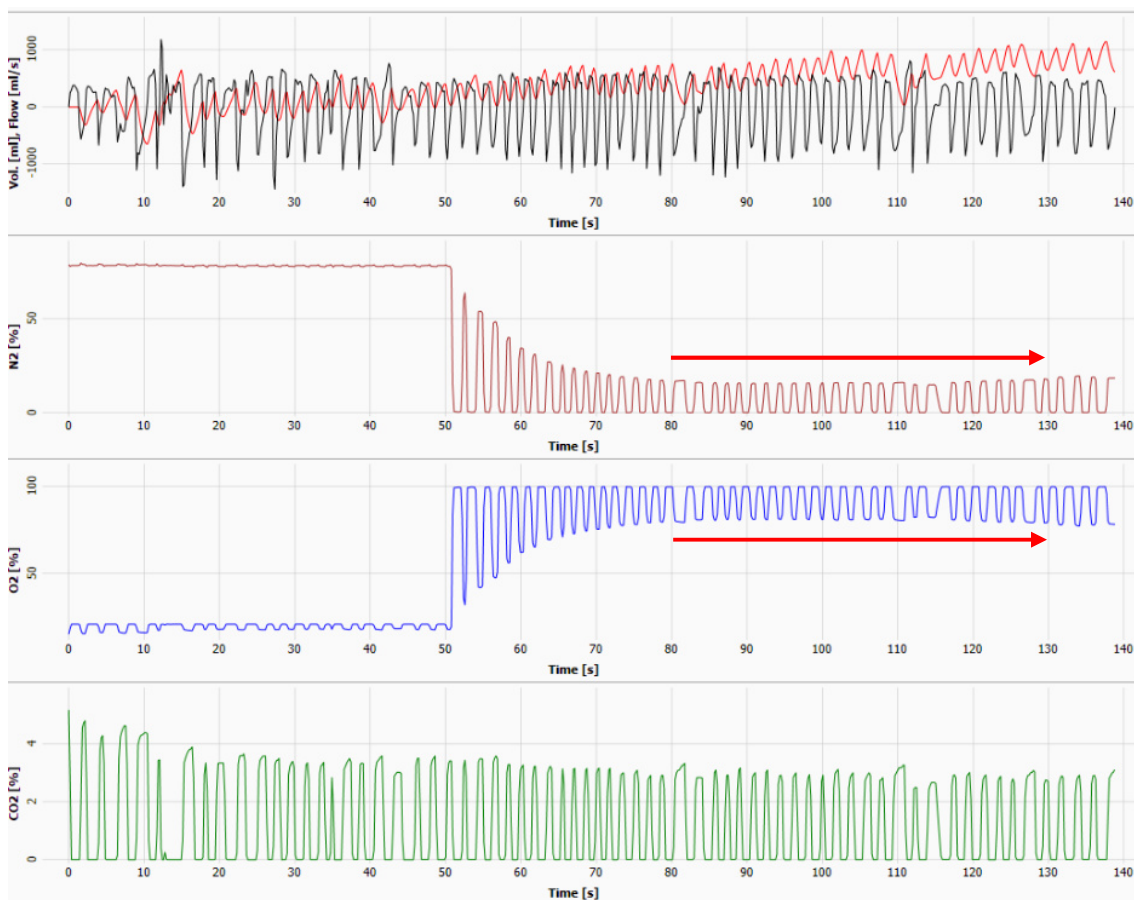


Figura 7. Patrón respiratorio irregular con fuga a nivel de la interfase. El trazado flujo-volumen muestra un patrón respiratorio inestable con respiraciones de diferente tamaño entre ellas y distintas al volumen corriente del paciente. La prueba no debe empezar hasta conseguir un patrón respiratorio regular y se debe suspender si no lo mantiene. Además, este test presenta fuga a nivel de la interfase con pico repentino en la concentración de nitrógeno acompañado de disminución de la concentración de oxígeno (fuente propia).

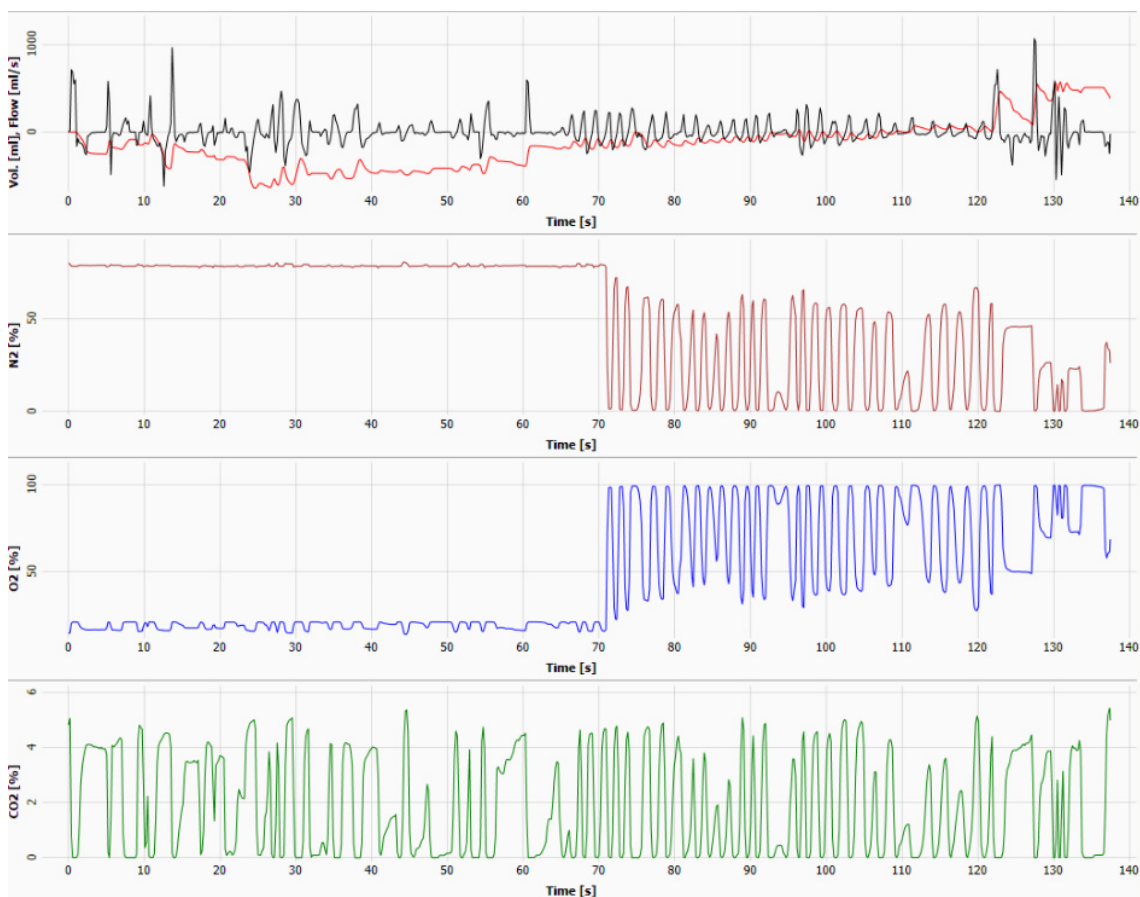


Figura 8. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha hablado (señalizado con círculos) sin repercusión en la concentración de nitrógeno ni de oxígeno (fuente propia).

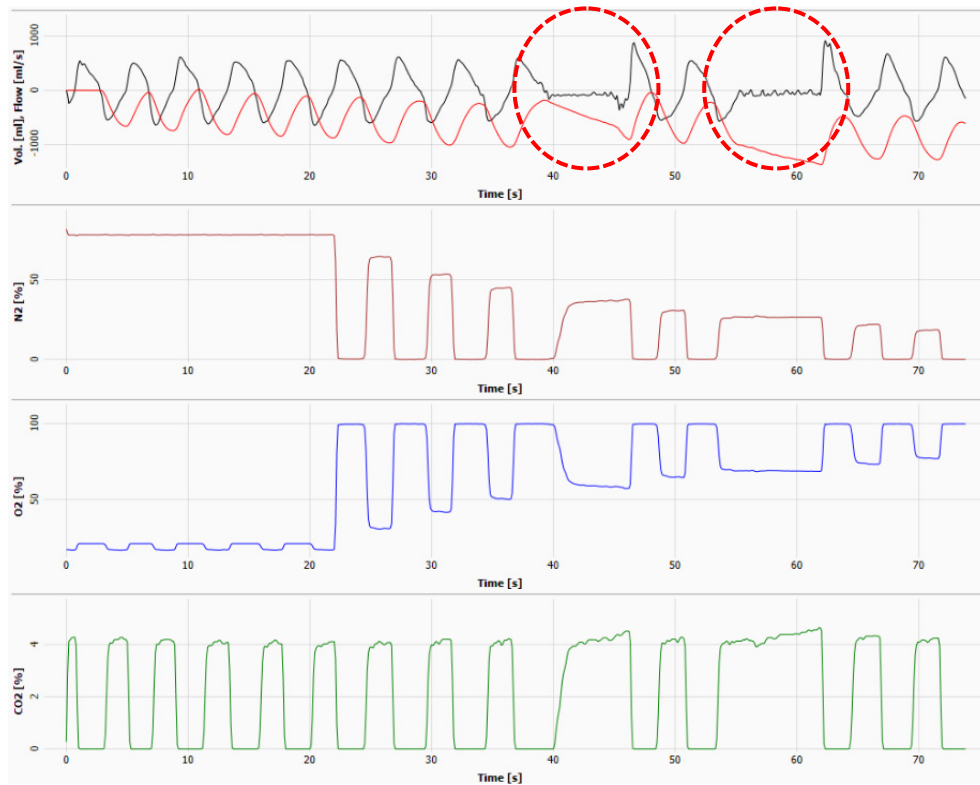


Figura 9. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado suspiros (señalizado con círculos; fuente propia).

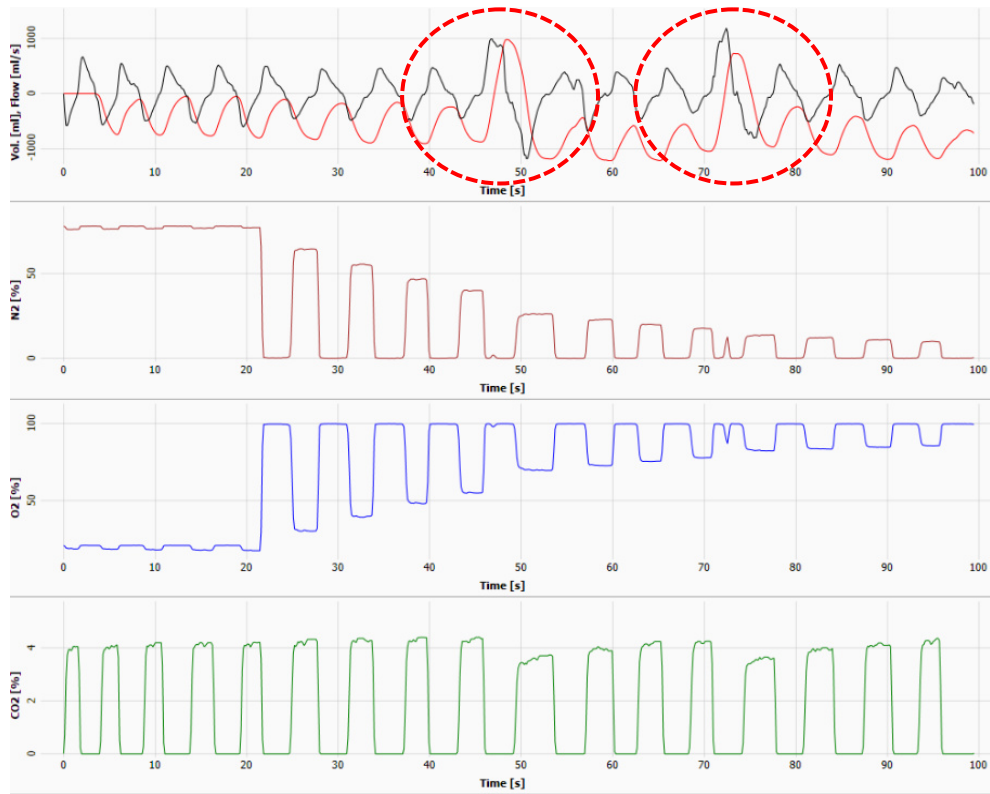


Figura 10. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado una apnea (señalizado con círculos; fuente propia).

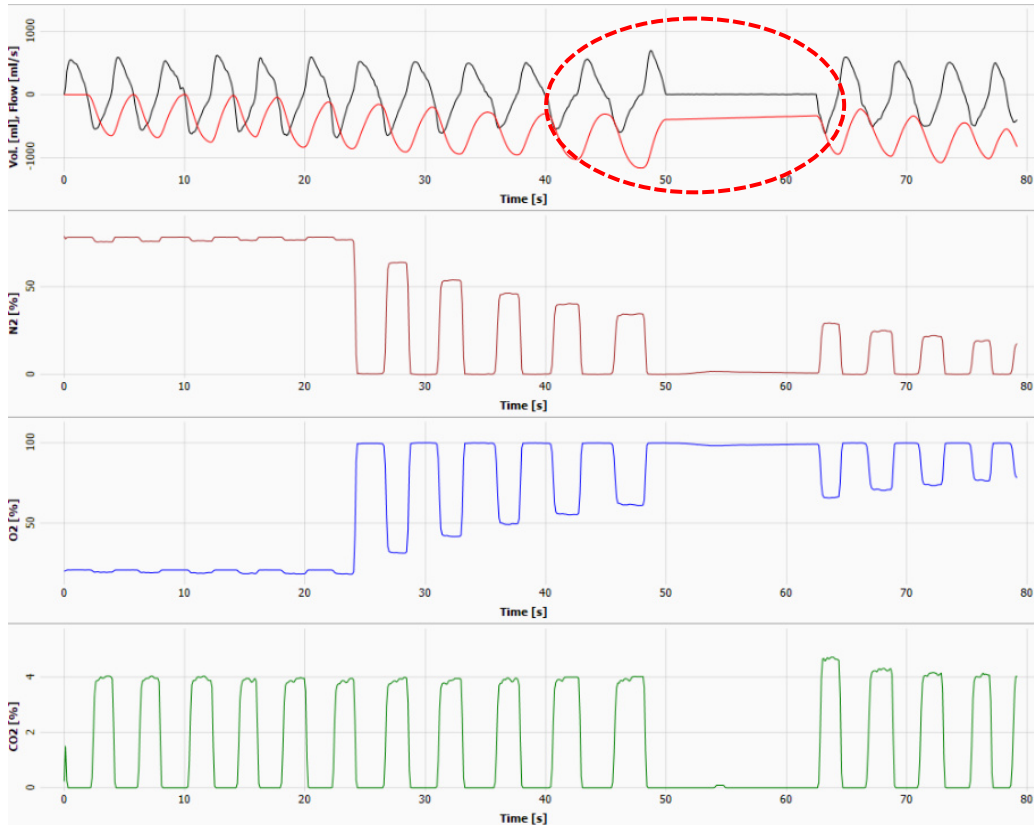


Figura 11. Desviaciones de la respiración a volumen corriente por realización de un esfuerzo de deglución (señalizado con un círculo, fuente propia).

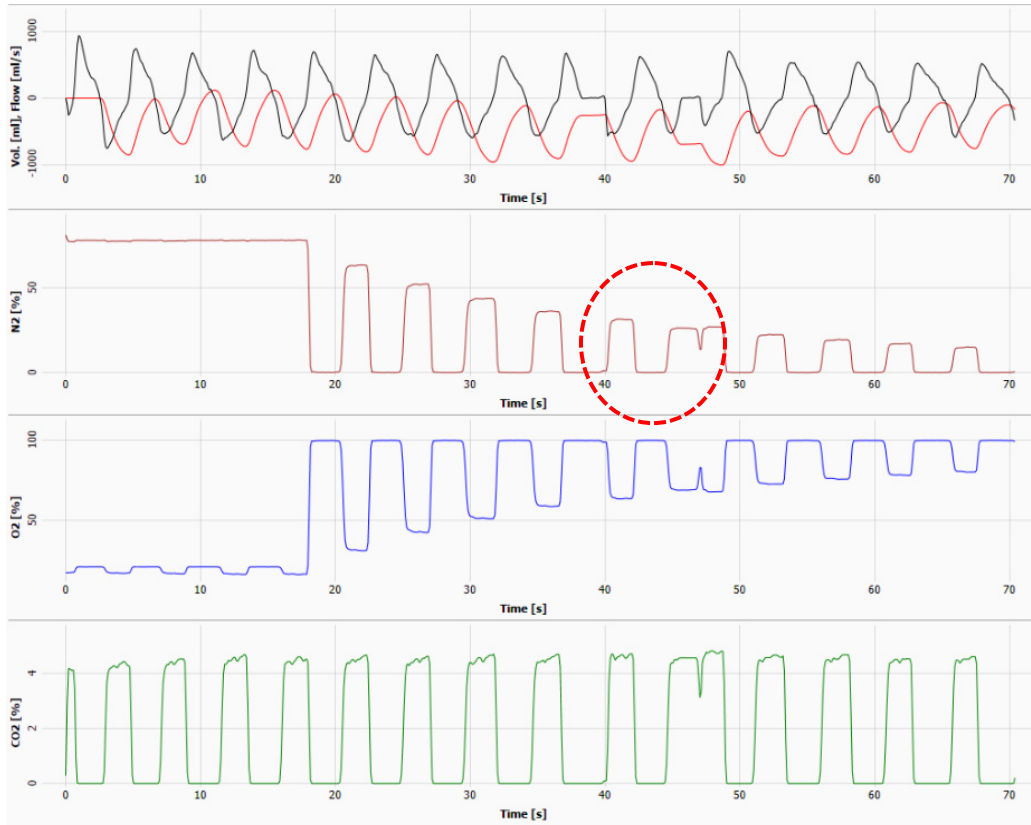
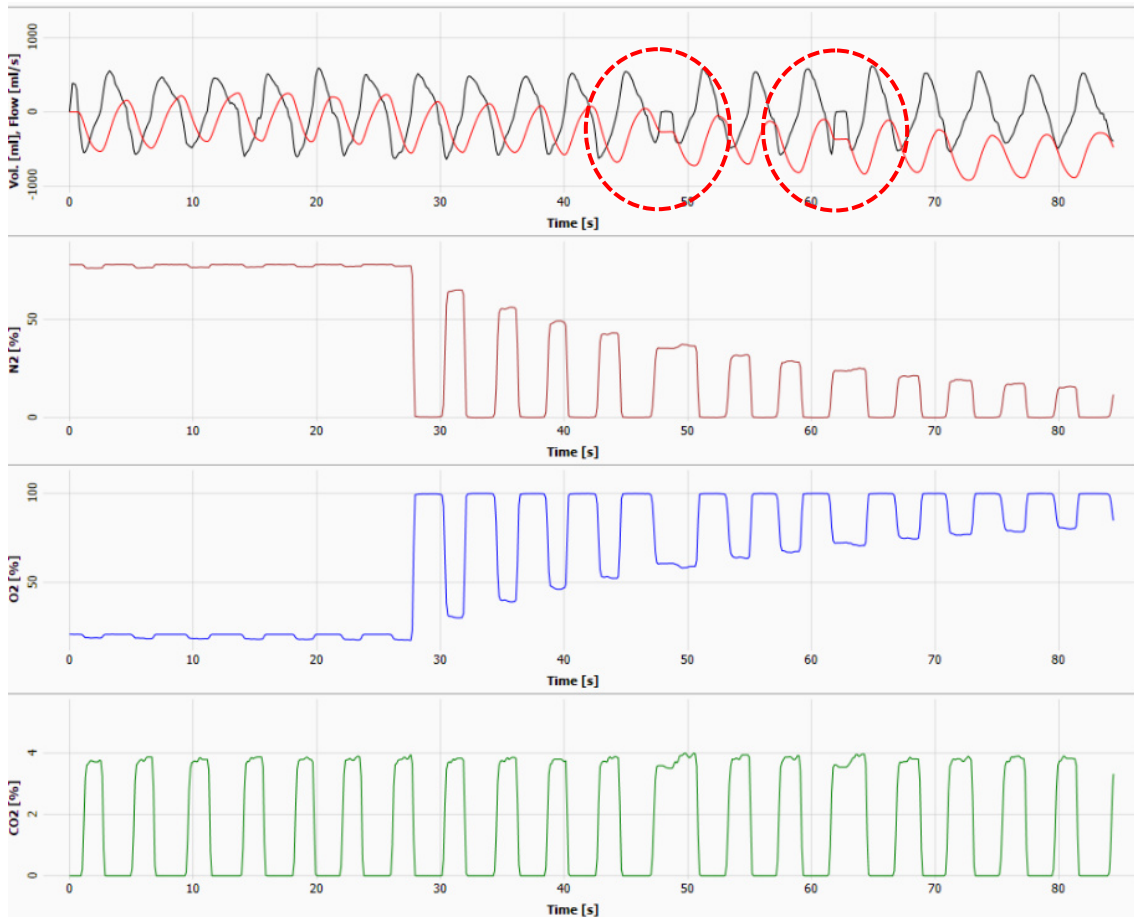


Figura 12. Desviaciones de la respiración a volumen corriente porque el paciente ha realizado una doble espiración (señalizado con círculos; fuente propia).



1.2.2. Experiencias de control de calidad en estudios previos

El estudio prospectivo y multicéntrico BRONCH-UK determinó que el 12% de los 240 MBW test realizados en una cohorte de 98 pacientes adultos con bronquiectasias no fueron aceptables debido a problemas técnicos o de calidad. El 3% fueron descartados tras el análisis de los técnicos de los centros donde se realizó la prueba y el 9% restante se descartó tras una lectura central. El estudio plantea la necesidad de protocolizar los criterios de calidad y, durante los primeros 12 meses tras la instauración de la técnica, solicitar una lectura externa por un centro con mayor experiencia ⁶⁹.

En un análisis retrospectivo de 50 MBW test que incluían un total de 168 determinaciones de una cohorte de 25 niños con fibrosis quística y 25 niños sanos se objetivó que el 16,6% de las determinaciones fueron descartadas por problemas técnicos y el 10,7% por no presentar un patrón respiratorio estable⁶⁸.

En otro estudio, en el que los autores analizaron la tasa de éxito la primera vez que se realizaba la técnica del MBW en niños de 3 a 7 años, se observó que solamente el 24% de los niños conseguían superar los estándares de calidad. Se trataba de niños que previamente no habían hecho este test, que no estaban familiarizados con el procedimiento y que, por razones logísticas, debían completarlo en 20 minutos⁷⁰. Seguramente, la principal causa de fracaso en esta cohorte fue el tiempo insuficiente para crear un ambiente adecuado y alcanzar los estándares de calidad.

El lavado pulmonar con respiraciones múltiples es una prueba compleja que consume mucho tiempo, por lo que se ha preferido realizar la lectura y el análisis de calidad en un segundo tiempo tras haber completado la prueba. Dependiendo del centro, lo realizan los mismos técnicos responsables de la prueba o se envía a un laboratorio central de función pulmonar. Sin embargo, la lectura de la prueba y el análisis de control de calidad se pueden realizar durante las mediciones, obteniendo mejores resultados del test. Se ha constatado un aumento de la aceptabilidad de la prueba desde el 58% - cuando los técnicos analizan la prueba a posteriori- al 75% si la analizan en tiempo real durante su realización. Parece que instaurar el control de calidad en tiempo real mejora

la capacidad de los técnicos de reconocer y corregir errores, orientar al paciente para mejorar la técnica y obtener maniobras de MBW de buena calidad⁷¹.

La realización del MBW es factible sin sedación a partir de los 3 años. En una cohorte de 116 niños preescolares analizaron la tasa de éxito de la prueba y observaron que en los niños menores de 2,5 años es del 0%. En los niños entre 2,5-3 años es del 33% y a partir de los 3 años es del 70%. En la edad preescolar, los motivos de fracaso son: falta de cooperación, falta de entendimiento de la prueba, no tolerancia a la pinza nasal, incapacidad de mantener el sellado con la interfase y estar asustados por el equipo⁶⁰.

En niños menores de 3 años, en los que el MBW se suele realizar bajo sedación con Hidrato de Cloral, la prueba se lleva a cabo en posición supina y con una mascarilla nasobucal como interfase⁷⁷. Es una técnica segura y factible, con tasas de éxito del 78,9%-87,5%^{78,79,80}.

Para aumentar la factibilidad de la realización del MBW en niños en la práctica clínica habitual y disminuir el tiempo necesario para realizar la prueba, se ha propuesto analizar los resultados en determinados puntos de corte del lavado. Esta estrategia permitiría no solamente realizar lavados de menor duración sino, además, obtener más información sobre la enfermedad pulmonar de base, puesto que algunos de estos puntos de corte se han asociado a la presencia de bronquiectasias. Sin embargo, aún no está establecido en qué puntos de corte se debería estandarizar estos análisis⁸¹. Se ha propuesto usar la concentración 1/20 de nitrógeno respecto a la concentración inicial, pero este punto de corte se ha asociado a menor detección de heterogeneidad de la ventilación y a resultados menos sensibles del MBW⁶⁴.

1.2.3. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar en niños sanos y valores de referencia

El índice de aclaramiento pulmonar obtenido a través del lavado pulmonar con respiraciones múltiples es repetible y reproducible en niños y adolescentes sanos. Sin embargo, aún no hay consenso sobre cuáles son los valores de referencia del LCI para los niños sanos y los estudios publicados proponen distintos intervalos de normalidad. En una cohorte de 180 niños de 6 a 18 años sanos, en los que se realizaron 485 determinaciones de LCI, los autores reportaron un valor medio de 7,04 (DE 0.45) con un rango de 6,16 - 7,91⁷².

En un estudio realizado con 22 niños alemanes y 24 niños austríacos en los que se determinó el LCI, se observó que el LCI no varía en función de la edad, peso y altura. Se estableció un valor medio de LCI de 6,2 (DE 0,39) para los niños sanos con un límite superior de la normalidad de 7,0. El análisis longitudinal de este estudio incluyó repetir la prueba una hora después de la primera determinación y, en 34 niños, entre 6 y 15 meses después. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas mediciones⁷³.

Hay estudios que han encontrado que el LCI tiene una relación inversa con la altura de los niños, sobre todo en menores de 3 años, seguramente de causa multifactorial y debido a que la pared torácica y los pulmones están en desarrollo, con un crecimiento disanápico entre el volumen correspondiente a las vías respiratorias y el parénquima pulmonar a favor del volumen de las vías respiratorias. Este aumento de las vías aéreas conductoras ocasiona un aumento del espacio muerto que repercute en el resultado del LCI⁷⁶.

1.2.4. Comparación del índice de aclaramiento pulmonar entre niños sanos y niños con fibrosis quística

En niños de 0 a 4 años, el LCI ha demostrado ser una herramienta no invasiva para detectar diferencias entre niños sanos y niños con fibrosis quística –siendo el LCI en niños con FQ 9,3 (DE 1,5) y en niños sanos 7.1 (DE 0,7)- mientras que la presencia de tos o el valor de la saturación de hemoglobina (SaO_2) nocturna no mostraron diferencias significativas entre los grupos⁷⁴.

En otra cohorte de 50 niños sanos y 73 niños con FQ de entre 4 y 16 años, el LCI medio fue 12,0 (DE 3,9) en el grupo FQ respecto LCI medio 6,1 (DE 0,9) en el grupo control⁶³. Y, en un estudio que incluyó 33 niños sanos y 22 niños con FQ de entre 5 y 17 años, el LCI medio fue 11,53 (DE 2,89) en el grupo FQ respecto LCI medio 6,45 (DE 0,49) en el grupo control⁷⁵.

1.2.5. Utilidad del índice de aclaramiento pulmonar en el seguimiento de los pacientes con fibrosis quística

A pesar de los continuos avances del tratamiento y cuidados de los pacientes con fibrosis quística, la enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbimortalidad. La enfermedad pulmonar tiene un inicio temprano, localizándose, sobre todo, a nivel de las pequeñas vías aéreas y haciendo que la ventilación se distribuya de forma heterogénea⁸². La alteración de la distribución de la ventilación aparece antes que la sintomatología clínica por lo que, su diagnóstico precoz, puede permitir establecer y adecuar las estrategias terapéuticas antes de la aparición de cambios irreversibles. En la práctica clínica habitual, la espirometría, el TC de tórax y la investigación activa de colonizaciones bacterianas son las principales herramientas para la monitorización de la progresión de la enfermedad pulmonar. Sin embargo, dadas sus limitaciones, se ha propuesto el LCI como prueba complementaria o alternativa para optimizar este seguimiento.

Actualmente, varios aspectos sobre la utilización de esta técnica en la FQ siguen pendientes de resolución. A pesar de disponer de numerosos datos de LCI de distintas cohortes de niños afectados de FQ, aún no se han establecido unos valores de normalidad aplicables de forma generalizada. Tampoco se ha estandarizado a partir de qué valor de aumento o disminución se considera un cambio significativo o si estas cifras son distintas es función del estadio de la enfermedad pulmonar⁸³. Para analizar la repercusión clínica del LCI en la práctica clínica habitual tendremos que disponer del LCI basal de todos los pacientes y, ante un aumento significativo, plantear si está progresando su enfermedad pulmonar. El LCI nos informa del avance de la inflamación y de la heterogeneidad de la ventilación. Sin embargo, a nivel práctico, aun no se han establecido qué decisiones clínicas implica su variación. Para intentar resolver estas cuestiones se ha estudiado la variabilidad fisiológica de las distintas determinaciones de una misma prueba, situada entre 3-7%⁸⁴ y la variabilidad entre pruebas realizadas días distintos.

Un estudio realizado a 71 niños sanos y 77 pacientes con fibrosis quística de 2,6 a 6 años estables a nivel respiratorio, en el que se realizó el LCI y se repitió a los 3-6 meses, 6-8 meses o 9-12 meses, incluyó en total 507 determinaciones y demostró una reproducibilidad adecuada. Se definió la reproducibilidad como la diferencia en valor absoluto entre dos determinaciones cercana a cero por cada periodo estudiado y en las dos cohortes. Además, los autores investigaron qué porcentaje de variación del valor del LCI se considera fisiológica, es decir, a partir de qué cambio debemos sospechar progresión de su enfermedad de base. Establecieron que la variabilidad trimestral fisiológica en pacientes sanos es de $\pm 15\%$. Esta variabilidad trimestral aumentó hasta el $\pm 25\%$ en pacientes estables a nivel respiratorio con fibrosis quística⁸⁵.

El LCI es más sensible que la espirometría para detectar la progresión de la enfermedad pulmonar. Se evaluó el LCI a un grupo de niños con FQ en edad preescolar repitiéndose el LCI durante la edad escolar. El 33% de los niños con FQ presentaron aumento significativo del LCI entre las dos determinaciones –considerado por los autores un incremento del LCI a partir de 1,3 puntos-, mientras que únicamente el 10% de los niños presentaban empeoramiento del FEV₁⁹⁷.

Este estudio plantea el siguiente interrogante: a partir de qué valor consideramos un cambio significativo del LCI para sospechar progresión de la enfermedad pulmonar. Estudios longitudinales constatan variabilidad del 15-25% del LCI realizado a nivel basal y a los 12 meses en niños en edad escolar con fibrosis quística^{125,126,85}.

Otros autores evaluaron la variabilidad del LCI en niños de 6 a 17 años con FQ y estables a nivel respiratorio. Constatan variabilidad de hasta el 17% del LCI obtenido a nivel basal y a los 3 meses. Proponen este punto de corte a partir del cual sospechar progresión de la enfermedad pulmonar¹²⁵.

Sin embargo, otros estudios reportaron una variabilidad menor del LCI: en una cohorte de 8 niños con FQ a los que se les realiza un LCI al mes durante 12 meses observaron una variabilidad del 8,1% y, en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en niños con FQ de 2 a 6 años a los que se les realizó un LCI tres veces al mes durante 12 meses, observaron una variabilidad del 7,2%^{61,126}. Otros autores consideran cambios clínicamente significativos una variabilidad del LCI del 5%⁹⁹.

1.2.6. Utilidad del índice de aclaramiento pulmonar en el seguimiento de los pacientes tras el diagnóstico de fibrosis quística a través del cribado neonatal

La proporción de niños con FQ y con LCI elevado durante los primeros meses de vida es relativamente baja. En una cohorte de niños diagnosticados a través del cribado neonatal se observó que el 17% presentaban LCI elevado a los 3 meses de vida y el 18% LCI elevado a los 12 meses de vida. Estos porcentajes aumentaron progresivamente durante la infancia⁸⁶.

En otra cohorte de 79 niños diagnosticados por cribado neonatal, a los que se realizó un LCI a los 3 meses de vida, se observó que estaba elevado en el 21% de los casos. En una cohorte de 53 niños se observó que a los 3 meses estaba elevado en el 19% de ellos⁸⁷. Por lo tanto, a pesar del diagnóstico temprano de FQ a través del cribado

neonatal y de la instauración temprana de tratamientos específicos, muchos niños con FQ presentan, a los 3 meses de edad, falta de homogeneidad bronquial⁸⁸.

1.2.7. Comparación de la utilidad del índice de aclaramiento pulmonar versus la espirometría en pacientes con fibrosis quística

En la práctica clínica habitual se utiliza la espirometría para monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar en los niños con FQ mayores de 4 años^{89,90,91}. Sin embargo, la espirometría no es suficientemente sensible para detectar la falta de homogeneidad en la ventilación debida a cambios precoces en las pequeñas vías aéreas, lo que tradicionalmente se conoce como “zona pulmonar silenciosa”⁹².

La determinación del LCI a través del MBW ha demostrado ser más sensible que la espirometría para la detección precoz de enfermedad pulmonar en pacientes con FQ^{93,82,94,95,96,97,76,98}. La mayoría de los pacientes con FQ tienen LCI elevado mientras que el FEV₁ puede estar normal o, en función de la gravedad de su enfermedad pulmonar, disminuido. En algunos estudios, el 80% de los niños con FEV₁ normal (>80%) presentaron un LCI aumentado (considerando LCI elevado > 7). Además, se ha reportado que el LCI es un marcador más sensible que la espirometría para detectar inflamación pulmonar y la respuesta a cambios de tratamiento en pacientes adultos con fibrosis quística y espirometría normal⁹⁴.

Se ha reportado algunos casos con FEV₁ disminuido y LCI normal en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, lo que sugiere que el LCI puede no ser útil para la monitorización de estadios avanzados con gran heterogeneidad pulmonar^{99,100}.

Se ha visto que, en los niños preescolares y escolares con FQ, el LCI es una prueba de función pulmonar sensible para la detección temprana de enfermedad pulmonar^{97,93}. El LCI también ha demostrado detectar precozmente la enfermedad pulmonar en los pacientes con FEV₁ normal diagnosticados de fibrosis quística no concluyente, con cribado neonatal positivo, pero sin características diagnósticas de FQ conocidos como

Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis (CFSPID), es decir, recién nacidos con prueba del sudor dudosa con solo una mutación causante de FQ o con ninguna mutación detectada. En este grupo de pacientes, la detección precoz de la enfermedad pulmonar puede permitir reevaluarlos y reclasificar su riesgo de fibrosis quística¹⁰¹.

Asimismo, el LCI es más eficaz que el FEV₁ para predecir la hipoxemia nocturna en pacientes con FQ moderada-grave¹⁰². Y, el LCI anormal en la edad preescolar, predice alteraciones de la espirometría en la edad escolar con valores estadísticamente disminuidos de FVC, FEV₁/FVC y MMEF en comparación con aquellos pacientes con LCI inicial normal¹⁰³.

Actualmente, la realización del MBW suele ir acompañado de una espirometría, tanto en la práctica clínica como en contexto de protocolos de ensayos clínicos. Teóricamente, las maniobras espiratorias forzadas de la espirometría pueden tener el efecto de movilizar secreciones y, por lo tanto, afectar la distribución de la ventilación. Es por este motivo que se ha indicado que el MBW se debe de realizar antes que la espirometría¹⁰⁴. En los lactantes, las maniobras de espiración forzada se han asociado a una disminución significativa del LCI¹⁰⁵.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, suele representar un reto logístico realizar el MBW antes que la espirometría. Un estudio que incluyó 15 niños en edad escolar con FQ a los que se realizó un MBW antes y después que la espirometría no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el LCI ni la FRC obtenidos a través del MBW realizados antes y después que la espirometría. Estos resultados concuerdan con otro estudio que demostró que la realización de fisioterapia respiratoria no modificaba a corto plazo el valor del LCI^{106,107}. Estos datos sugieren que la espirometría no tiene un efecto a corto plazo sobre los resultados del MBW en niños con FQ, lo que permite una mayor flexibilidad para la implementación del MBW en la práctica clínica habitual¹⁰⁴.

1.2.8. Relación entre los resultados del índice de aclaramiento pulmonar y los hallazgos de las pruebas de imagen en la fibrosis quística

1.2.8.1. Índice de aclaramiento pulmonar y hallazgos de la tomografía computarizada en la fibrosis quística

Monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar de los pacientes con fibrosis quística contribuye a disminuir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. La tomografía computarizada (TC) es la técnica de referencia para evaluar la presencia de lesiones estructurales pulmonares. Con el fin de cuantificar las lesiones pulmonares observadas en el TC, se ha creado la escala de Brody que asigna una puntuación en función de la presencia y extensión de bronquiectasias, tapones de moco, engrosamientos peribronquiales, lesión parenquimatosa (opacidades parenquimatosas, vidrio deslustrado, quistes o bullas) y atrapamiento aéreo^{108,109}.

En un estudio prospectivo que incluyó 23 niños y adolescentes de 5-23 años con FQ a los que se realizó un TC de alta resolución (TCAR) se observó una correlación estadísticamente significativa de la puntuación de la escala de Brody, con la edad y la sintomatología clínica. Se postula, entonces, que la escala de Brody es un método sensible y eficaz para evaluar la progresión de la enfermedad pulmonar asociada a la FQ en niños y adolescentes y que puede ser más confiable cuando combinamos las puntuaciones del TC con parámetros clínicos¹¹⁰.

El uso generalizado del TC para el seguimiento de los pacientes con FQ ha demostrado que los cambios estructurales pulmonares pueden estar presentes en lactantes asintomáticos y en niños con espirometría normal. Es habitual complementar la monitorización clínica de los pacientes con FQ con una monitorización radiológica, realizando TC seriados en función de los protocolos y guías de cada unidad de fibrosis quística. Sin embargo, el daño potencial de la radiación acumulada, junto con el progresivo aumento de la esperanza de vida de estos pacientes, ponen de manifiesto la necesidad de disponer de herramientas con menos efectos secundarios, pero sensibles, para detectar los cambios pulmonares tempranos. Incluso a pesar de disponer del TCAR, que requiere menor dosis de radiación, es necesaria una alternativa no invasiva

que permita evaluar, con mayor frecuencia, la enfermedad pulmonar y disminuir el número total de TC realizados para reducir, así, la dosis de radiación acumulada¹¹¹.

El LCI ha demostrado, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, tener un 80% de concordancia con el TC. Es poco probable la presencia de enfermedad pulmonar estructural en el TC cuando se obtiene un LCI normal. La monitorización de la falta de homogeneidad de la ventilación a través del LCI puede identificar tempranamente la aparición o el avance de la enfermedad pulmonar estructural sin la realización de otro TC^{95,112}. Por lo tanto, la evaluación y el seguimiento de los cambios longitudinales del LCI pueden predecir la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ¹¹³.

El LCI ha demostrado tener mejor correlación que la espirometría en niños preescolares y escolares para la monitorización de lesiones pulmonares estructurales diagnosticadas a través del TC⁸⁶. El LCI tiene una sensibilidad similar al TCAR para la detección de la enfermedad estructural pulmonar por FQ, y la escala de Brody se relaciona mejor con el LCI que con la espirometría u otro parámetro de función pulmonar. Esta relación entre el LCI y la escala de Brody se mantiene también cuando el TC se realiza con control de espirometría, método con el que se optimizan las imágenes obtenidas al poder controlar en qué momento el paciente está en máxima inspiración y espiración¹¹⁵. Sin embargo, no en todos los pacientes se observa esta correlación por lo que, en determinados casos, puede ser necesario realizar un estudio de imagen para detectar la presencia de lesiones estructurales¹¹⁴.

En algunos estudios se ha visto que en los preescolares, el valor del LCI se correlaciona con la extensión global de las lesiones estructurales y, en la edad escolar, además con la presencia de bronquiectasias y atrapamiento aéreo^{86,111,116}. Sin embargo, en los lactantes, el LCI no correlaciona con las lesiones estructurales¹¹¹. En este grupo de edad, el atrapamiento aéreo se ha correlacionado únicamente con el LCI medido en (M_2/M_0) , otro punto de corte del lavado distinto a 1/40 de la concentración inicial de nitrógeno¹¹⁷.

El LCI tiene un valor predictivo positivo alto, del 83%, para la detección de bronquiectasias. Es decir, la mayoría de los niños con LCI anormal tienen bronquiectasias. Sin embargo, tiene un valor predictivo negativo bajo del 50%, por lo que únicamente el 50% de los niños con LCI normal no presenta bronquiectasias. Por lo tanto, se debe de usar con precaución como test de cribado y no puede sustituir al TC para la detección de bronquiectasias¹¹¹. Otros autores remarcan el hecho de que podemos encontrar un LCI elevado en niños con TCAR normal, lo que indicaría que el LCI puede ser más sensible que el TCAR para la detección de lesiones pulmonares incipientes¹¹².

En los pacientes adultos con FQ, el LCI se ha relacionado con el número de segmentos bronquiales afectos de bronquiectasias. En este grupo de pacientes, el LCI también disminuye tras tratamientos antibióticos intravenosos o tras la movilización de mucosidad con fisioterapia. Sin embargo, ante la presencia de bronquiectasias, esta disminución es parcial, sin conseguir valores de LCI dentro de la normalidad tras la intervención terapéutica¹¹⁸.

Seguramente, estas correlaciones dependen de la gravedad y del tipo de lesiones estructurales, puesto que otros estudios muestran que ambos, el LCI y el TC, son sensibles para la detección precoz de lesiones estructurales pero que no identifican el mismo tipo de alteración. Es decir, un resultado normal de uno de ellos no predice que el otro también será normal.

En estudios que monitorizan la evolución del LCI y de las lesiones estructurales detectadas por TC durante 3 años, se ha visto que los resultados del LCI inicial se correlacionan con los cambios del TC realizado 3 años después, mientras que el FEV₁ no se correlaciona. Concretamente, el 86% de los LCI realizados inicialmente eran indicativos de la presencia o ausencia de lesión estructural a los 3 años. Por lo tanto, en pacientes con LCI normal, podría no ser necesario realizar el TC de control en ese particular intervalo de tiempo, lo que disminuiría la dosis de radiación acumulada. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes los cambios estructurales no se ven reflejados en el LCI inicial¹¹⁹.

Por lo tanto, la monitorización frecuente con LCI para evaluar la heterogeneidad de la ventilación puede ser útil para la identificación temprana de la enfermedad pulmonar estructural y, así, reducir la dosis de radiación acumulada. De esta manera, el LCI puede ser una herramienta adecuada para el seguimiento de estos pacientes⁹⁵.

1.2.8.2. Índice de aclaramiento pulmonar y hallazgos de la resonancia magnética en la fibrosis quística

El uso de la resonancia magnética (RM) en el seguimiento de los pacientes con FQ no forma parte, todavía, de la rutina clínica habitual. Con el fin de disminuir la radiación que reciben estos pacientes, se ha propuesto el uso de la RM como herramienta para la detección precoz de alteraciones estructurales y de perfusión. En un estudio con 97 pacientes con fibrosis quística, se observó una buena correlación entre el LCI y la RM desde la edad preescolar hasta la adolescencia. En este estudio la RM ha demostrado ser más sensible que la espirometría para detectar la progresión de la enfermedad pulmonar y más eficaz que el LCI para detectar cambios sutiles estructurales¹²⁰.

La RM puede proporcionar información adicional al LCI sobre la distribución de la ventilación regional y sobre la presencia de anomalías, como tapones de moco. Además, ha demostrado ser útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento antibiótico de las exacerbaciones pulmonares¹²¹. En un estudio que incluyó 32 niños con FQ a los que se realizó una RM juntamente con una espirometría, los autores encontraron una correlación intensa entre el LCI y las alteraciones de la RM y observaron dos tipos de patrones de ventilación en la enfermedad pulmonar por FQ:

- Pacientes con defectos de ventilación numerosos y pequeños, y con FEV₁ normal.
- Pacientes que tienen menos defectos de ventilación, pero mucho más grandes, con FEV₁ disminuido.

Estos dos patrones de ventilación pueden representar diferentes extremos del espectro de la enfermedad pulmonar por FQ¹²². En resumen, la RM aporta información sobre la ventilación y la perfusión, ha demostrado correlacionarse con el LCI y ser reproducible en niños con FQ, por lo que podría ser una herramienta para la monitorización de estos pacientes¹²³.

Para encontrar la aplicabilidad del LCI en la práctica clínica habitual, como complemento o sustitución de alguna prueba de imagen, debemos resolver varias cuestiones. Por un lado, en qué grado afecta el atrapamiento aéreo al LCI, por lo que sería conveniente realizar estudios que incluyan el análisis de la función pulmonar con pletismografía. Por otro lado, los estudios realizados en lactantes necesitan un grupo control, formado por niños sanos de la misma edad y, así, evitar la extrapolación de ecuaciones de referencia. Es necesario disponer de valores de referencia validados y apropiados para cada edad y grado de enfermedad pulmonar e introducir pruebas de imagen que no irradian, como la RM¹²⁴.

Posiblemente, será la integración entre las técnicas de detección de lesión estructural pulmonar y las de función pulmonar, es decir, el uso integrado del TC junto con la RM, y la espirometría junto con el LCI, lo que nos permitirá entender la naturaleza de la progresión de la enfermedad pulmonar de la FQ.

1.2.9. Papel del índice de aclaramiento pulmonar en relación con las infecciones pulmonares y las exacerbaciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística

Dos de los factores que se asocian a la progresión de la enfermedad pulmonar estructural y a la disminución de la función pulmonar a largo plazo en niños con fibrosis quística son la colonización bacteriana y la inflamación de la vía aérea inferior desde la primera infancia. Se ha visto que el LCI se correlaciona con marcadores de la inflamación como son el recuento de neutrófilos, los niveles de interleucina-8 y, también, con la densidad de bacterias aisladas en el lavado broncoalveolar¹²⁰. Además, se ha observado una correlación inversa entre el LCI y la disminución del recuento de

bacterias anaerobias propias de la microbiota normal pulmonar. La disminución de la microbiota se asocia con más inflamación y progresión de la enfermedad pulmonar. Por el contrario, los pacientes con FQ con mayor carga de bacterias anaerobias presentan mejor FEV₁ en las exacerbaciones pulmonares¹²⁷.

Los niños con alguna colonización bacteriana presentan un deterioro más rápido del LCI respecto a aquellos a los que no se ha detectado ninguna colonización durante los 2 primeros años de vida¹²⁸. Las infecciones pulmonares significativas se asocian a aumento de la heterogeneidad en la ventilación, medida a través del MWB en pacientes con FQ.

Se ha encontrado relación entre la colonización por *Haemophilus influenzae* detectado por lavado broncoalveolar en niños menores de 2 años y el aumento del LCI. También se ha asociado el LCI elevado con la colonización actual por *Pseudomonas aeruginosa*, que provoca una respuesta proinflamatoria en el pulmón^{86,120,129}, y con el antecedente de cultivos positivos previos a *Pseudomonas aeruginosa*⁶³.

Asimismo, en un estudio retrospectivo, observaron que el LCI era más elevado en pacientes con cultivo positivo a *Aspergillus fumigatus* o a *Pseudomonas aeruginosa* respecto a aquellos en los que los cultivos mostraban solo flora orofaríngea normal. También hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el LCI de los pacientes con colonización crónica a *Pseudomonas aeruginosa* respecto a aquellos con primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, y entre el LCI de los pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* con FEV₁ > 70% respecto a aquellos con FEV₁ < 70%⁹².

En otro estudio, se analizó una cohorte de 32 niños con FQ y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* que requirieron hospitalización para recibir antibioterapia intravenosa durante 2 semanas, bien para erradicación de la *Pseudomonas aeruginosa* o bien para tratamiento de una exacerbación pulmonar. Observaron que el LCI disminuyó de forma estadísticamente significativa tras completar el tratamiento, mientras que el FEV₁ no mejoró de forma significativa tras la intervención terapéutica. Realizaron un subanálisis diferenciando los pacientes ingresados para erradicación de *Pseudomonas*

aeruginosa, en los que no varió el FEV₁, de los pacientes ingresados con una exacerbación respiratoria, en los que sí se observó una mejoría estadísticamente significativa del FEV₁¹³⁰. Otro estudio con pacientes de 5 a 20 años con fibrosis quística demostró una asociación clara entre el aumento del LCI respecto a su basal y las exacerbaciones pulmonares, así como entre el LCI y el cuestionario de calidad de vida CFQ-R, basado en síntomas descritos por los pacientes y usado como variable de respuesta en numerosos ensayos clínicos¹³¹.

También se ha visto que los pacientes con colonización crónica por *MRSA* de entre 1 y 8 años de evolución, tratados con antibioterapia oral con rifampicina y ácido fusídico durante 6 meses, presentan una mejoría del LCI y de la FRC, calculada a través del MBW, al finalizar el tratamiento de erradicación y a los 6 meses¹³².

Las exacerbaciones pulmonares en preescolares se pueden presentar con síntomas respiratorios no específicos y confundirse con infecciones víricas de vías aéreas superiores. El LCI aumenta con la presencia de síntomas respiratorios y disminuye cuando estos síntomas son tratados con antibioterapia, por lo que puede ayudar al diagnóstico y a la monitorización del tratamiento de las exacerbaciones pulmonares¹²⁰.

En una cohorte de 78 pacientes con FQ se observó que en las visitas en las que presentaban sintomatología respiratoria, el LCI aumentaba respecto a su basal. Se analizó la evolución del LCI en función de si recibieron o no antibiótico para tratar los síntomas. Aquellos pacientes que fueron tratados con antibiótico -y en los que el LCI había aumentado de media 23,8%- presentaron mejoría del LCI del 15,5%. Aquellos que no fueron tratados -en los que el LCI había aumentado de media 11,2%- el LCI no mejoró¹³³.

El LCI tiene especialmente interés como herramienta diagnóstica de exacerbaciones pulmonares en los niños menores de 5 años, en los que es habitual no conseguir una espirometría de calidad. En un estudio, en el que se incluyeron 28 niños de 8 a 18 años ingresados para recibir antibioterapia intravenosa tras el diagnóstico de exacerbación pulmonar, constataron mejoría estadísticamente significativa del FEV₁, FVC y LCI durante su estancia hospitalaria. Sin embargo, la mejoría en % del LCI fue muy

heterogénea entre pacientes y los autores no pudieron establecer los valores de variabilidad clínicamente significativos del LCI en pacientes con exacerbación respiratoria⁹⁹.

Un estudio que incluyó 27 niños de 6 a 20 años con FQ, en el que se observó el impacto en el LCI del tratamiento intravenoso de las exacerbaciones pulmonares, concluyó que el LCI mejoró un 4,4% de media aunque, en determinados niños, el LCI casi no se modificó y, en algunos, empeoró¹³⁴. En una revisión sistemática que incluyó 7 estudios, con un total de 176 exacerbaciones pulmonares en niños y adultos con FQ se observó que, en general, el LCI disminuyó un 2,5% tras el tratamiento, pero se vio una respuesta muy heterogénea entre los estudios¹³⁵.

La mejoría del LCI tras la antibioterapia intravenosa se puede deber a los siguientes mecanismos: disminución de las secreciones y de la obstrucción –es decir, mejoría de la ventilación de las vías aéreas-, mejoría de la ventilación de los acinos alveolares y menor hiperinsuflación (menor volumen residual). La variación del LCI será distinta entre individuos en función del mecanismo predominante, lo que puede explicar estos resultados tan heterogéneos^{136,124}.

Por lo tanto, el LCI puede ser una herramienta no invasiva para la detección de inflamación y de infección pulmonar en niños con fibrosis quística y para monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico. Sin embargo, aún falta definir cómo incorporarlo en la práctica clínica. Se trata de un índice muy complejo que se ve influenciado por numerosos factores¹³⁷. Seguramente, aporta información complementaria a la realización de cultivos y puede ayudar al clínico a detectar un aumento de la inflamación antes de obtener el resultado microbiológico.

1.2.10. Utilidad del LCI como parámetro de respuesta en los ensayos clínicos en pacientes con fibrosis quística

Una de las principales estrategias para reducir la morbimortalidad asociada a los pacientes con fibrosis quística es la detección precoz de la inflamación bronquial y, por lo tanto, del avance de la enfermedad pulmonar. Disponemos de pocas herramientas que permitan identificar tempranamente la progresión de la inflamación pulmonar con el fin de instaurar un tratamiento precoz y, así, mejorar el pronóstico de los pacientes evitando la progresión a daños estructurales irreversibles como las bronquiectasias.

El uso de la espirometría, para objetivar el empeoramiento de la función pulmonar, o el uso del TC o de la RM, para detectar las lesiones estructurales, son técnicas ampliamente usadas en el seguimiento de la enfermedad pulmonar, pero con aplicabilidad limitada en la detección precoz de la inflamación. El LCI detecta precozmente la falta de homogeneidad en la ventilación y, no solamente ha demostrado ser útil para identificar inflamación en niños preescolares con fibrosis quística sino que, además, su realización es factible en este grupo de edad⁷⁹.

Tradicionalmente se habían usado el número de exacerbaciones pulmonares y el FEV₁ como variables para demostrar el efecto de una intervención médica en ensayos clínicos de pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, la alteración de estas variables es más tardía que la elevación del LCI, por lo que en los últimos años se ha introducido el LCI como variable de respuesta en los ensayos clínicos, sobre todo en niños preescolares¹³⁸.

El LCI no solamente detecta la progresión de la enfermedad pulmonar sino, además, el efecto de una intervención médica. Los tratamientos que reduzcan la inflamación bronquial producirán una disminución del LCI, que aunque es controvertido, podría ser de mayor magnitud que el aumento que se va produciendo del LCI por la progresión de la enfermedad pulmonar. Actualmente, esto es especialmente necesario puesto que muchos de los pacientes con FQ están recibiendo fármacos moduladores del CFTR, tratamientos muy efectivos en el control de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario disponer de herramientas que ayuden a valorar, tanto la eficacia de posibles nuevos tratamientos en pacientes que ya reciben moduladores del CFTR, como la progresión de

la enfermedad pulmonar^{139,76}. Además, el LCI realizado en voluntarios sanos y en pacientes con FQ es reproducible entre distintos centros¹⁴⁰.

El LCI ha sido aprobado por la *Clinical Trials Network* (CTN) de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística como variable principal en estudios multicéntricos en pacientes con FQ. La incorporación de una nueva prueba como variable para los ensayos clínicos requiere protocolos estandarizados y controles de calidad. En este sentido, la ERS y la ATS han publicado un consenso⁵⁰ y se ha creado el CORC –*Central Over-Reading Centre network*- con la colaboración de la TDN –*North American CF Foundation Therapeutics Development Network*- y de la CTN –*European CF Society Clinical Trials Network*- que proporciona formación, certificación y lectura central de las pruebas¹³⁹ (Anexo I y II).

Por lo tanto, el LCI se puede usar en ensayos clínicos multicéntricos realizados en preescolares, a pesar de que algunos centros implicados no tengan experiencia previa con esta técnica. En estos casos, los técnicos responsables se deberán capacitar a través de una formación reglada, implementarán protocolos y procedimientos operativos estándares y permitirán una supervisión continua por parte de un equipo especializado en pruebas de función pulmonar pediátricas que ofrezca apoyo con lectura centralizada⁷⁹.

El LCI ha sido usado como variable principal en un estudio multicéntrico y aleatorizado, en el que se analizaba el efecto del tratamiento con nebulizaciones de suero salino hipertónico al 7% versus suero salino fisiológico al 0,9% en niños con FQ menores de 6 años durante 48 semanas, y en otro estudio en el que se comparó este mismo efecto en niños de 7 a 13 años tratados durante 4 semanas¹⁴¹. Constataron que la utilización del LCI como variable principal es factible⁸⁶.

Asimismo, en un estudio que analizó el efecto del suero salino hipertónico a largo plazo –a los 39,7 (DE 7,4) meses tras su inicio- en niños con FQ leve, los autores usaron como variables de respuesta el LCI y la espirometría, observando una disminución estadísticamente significativa del LCI sin constatar cambios en la espirometría¹⁴².

El LCI ha permitido detectar el efecto de la dornasa alfa en pacientes pediátricos mayores de 6 años con FQ y enfermedad pulmonar leve con FEV₁ normal (>80% del FEV₁ de referencia)^{78,143}. También se ha usado como variable principal para determinar el efecto del tratamiento del Aztreonam lisina en pacientes con fibrosis quística con FEV₁ ≥ 75% y con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴⁴. De esta misma manera, en un estudio fase 2, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, el LCI demostró ser una alternativa más sensible que la espirometría para detectar el efecto del ivacaftor en niños mayores de 6 años con fibrosis quística y con la mutación G551D en el gen CFTR¹⁴⁵.

En un estudio en el que analizó el aclaramiento mucociliar de niños con FQ se constató que aquellos con peor aclaramiento mucociliar presentaron un LCI y un score radiológico de TC más elevados. Clínicamente, estos pacientes se podrían beneficiar de la instauración temprana de tratamientos para mejorar el drenaje de las secreciones¹⁴⁶.

En una cohorte de 110 pacientes con fibrosis quística, tanto adultos como niños, el LCI ha mostrado ser una prueba igual de válida, sensible, específica, factible y aceptable en la población adulta como lo es en los niños. Por lo tanto, también puede incorporarse como variable en ensayos clínicos de pacientes adultos con FQ¹⁴⁷.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

1. En la fibrosis quística podría existir, en estadios precoces, inflamación bronquial. Esta inflamación resultaría en una obstrucción bronquial heterogénea, lo que se traduciría en una ventilación pulmonar no homogénea que se puede detectar mediante el aumento del índice de aclaramiento pulmonar.
2. El índice de aclaramiento pulmonar se altera de forma precoz en la fibrosis quística y permite detectar las alteraciones antes que otras pruebas de función pulmonar, como la espirometría.
3. El índice de aclaramiento pulmonar se relaciona mejor con las alteraciones estructurales detectadas en las pruebas de imagen (tomografía computarizada) que con la espirometría.
4. El índice de aclaramiento pulmonar está más elevado en pacientes con fibrosis quística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* respecto a los pacientes con fibrosis quística sin colonización bacteriana.

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

El índice de aclaramiento pulmonar es una prueba de función pulmonar que detecta la falta de homogeneidad de la ventilación. En los pacientes con fibrosis quística puede ser secundario a inflamación bronquial persistente. La monitorización de la función pulmonar en pacientes con FQ se realiza, sobre todo, con la espirometría forzada. Por un lado, la espirometría es una técnica que requiere colaboración por parte de los pacientes y, por lo tanto, no es adecuada para los niños preescolares. Por otro lado, la gran mayoría de niños con FQ presentan valores de espirometría dentro del rango de la normalidad.

Todo ello hace necesario disponer de otras herramientas más sensibles para detectar los cambios precoces de la función pulmonar y que sean aplicables a niños en edad preescolar. En este sentido, establecer si la determinación del LCI permite detectar precozmente inflamación bronquial en los pacientes con FQ ayudará a monitorizar la severidad y la progresión de la enfermedad pulmonar desde etapas precoces.

El LCI aporta información complementaria al resto de pruebas de función pulmonar, por lo que se debería de establecer sus indicaciones, independientemente de la determinación de la espirometría. Debido a la falta de conocimiento sobre su aplicabilidad, hoy en día se utiliza, sobre todo, en contexto de ensayos clínicos y, puntualmente, en la práctica clínica habitual en pacientes seleccionados.

Por otro lado, la inflamación bronquial presente en la FQ se agrava a medida que el paciente presenta exacerbaciones respiratorias y colonizaciones bacterianas. El análisis de la relación entre el LCI y la colonización bacteriana en pacientes pediátricos con fibrosis quística puede facilitar el diagnóstico temprano de infección pulmonar, instaurar un tratamiento precoz y ralentizar la progresión de la enfermedad. Asimismo, analizar la influencia de otras variables, como la presencia de determinadas lesiones estructurales pulmonares ya establecidas en la tomografía computarizada, la relación con el genotipo de FQ, la realización de determinados tratamientos y la evolución con la edad, permitirá aclarar incógnitas que rodean la instauración de la determinación del índice de aclaramiento pulmonar en el manejo de los niños con fibrosis quística.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1. Evaluar si la determinación del índice de aclaramiento pulmonar permite detectar precozmente inflamación bronquial en los pacientes afectados de fibrosis quística de 3 a 18 años.
2. Evaluar la relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y otros parámetros de función pulmonar (espirometría).
3. Estudiar la relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y las pruebas de imagen (tomografía computarizada) en comparación con la espirometría.
4. Evaluar la relación existente entre el índice de aclaramiento pulmonar y la colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo observacional transversal y longitudinal de serie de casos realizado en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitari Vall d'Hebron entre el 15 de mayo de 2015 y el 4 de noviembre de 2020.

Se determina el LCI realizado a través del lavado pulmonar con respiraciones múltiples con el aparato Exhalyzer® D (Ecomedics, Dürnten, Suiza). Se evalúa la espirometría utilizando los valores de referencia GLI y el resultado del cultivo orofaríngeo o de esputo realizados el mismo día que el LCI, así como el último TC pulmonar.

Se recogen datos demográficos y características derivadas de su enfermedad de base como el genotipo, la estabilidad clínica, la función pulmonar, el daño estructural pulmonar, la colonización bacteriana y el tratamiento recibido. Se clasifican los pacientes en función del genotipo que presentan como homocitogos para la mutación F508del, heterocigotos para la mutación F508del y afectados de otras mutaciones. También se clasifican de acuerdo al tipo de colonización bacteriana y a la afectación pulmonar, tanto desde el punto de vista de la función pulmonar obtenida a través de la espirometría forzada, como desde el punto de vista radiológico según los criterios de la escala de Brody¹⁰⁸ (Tabla 4).

Tabla 4. Escala de Brody para valorar la afectación del TC pulmonar en la fibrosis quística¹⁰⁸

La escala de Brody resulta de la suma de la puntuación asignada a los siguientes ítems					
Bronquiectasias	Extensión en la zona pulmonar central:	+	Extensión en la zona pulmonar periférica:	X	Promedio tamaño (resultado de fila 2)
	0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0.5 = 0 1 = 1 1.5 = 1.25 2.0 = 1.5 2.5 = 1.75 3 = 2
Promedio tamaño	Tamaño del bronquio más dilatado	+	Promedio del tamaño de los bronquios dilatados	/	2
Donde <2x = cilíndrico 2x-3x = varicoso ≥ 3x = sacular	1 ≤ 2x 2 = 2x-3x 3 ≥ 3x		1 ≤ 2x 2 = 2x-3x 3 ≥ 3x		
Taponamiento de moco	Extensión en la zona pulmonar central:	+	Extensión en la zona pulmonar periférica:		
	0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		
Engrosamientos peribronquiales	Extensión en la zona pulmonar central:	+	Extensión en la zona pulmonar periférica:	X	Gravedad
	0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		1 = leve 1.25 = moderada 1.5 = grave
Lesiones en parénquima	Extensión opacidades parenquimatosas	+	Extensión vidrio deslustrado	+	Extensión quistes o bullas
	0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo
Atrapamiento aéreo	Extensión	+	Apariencia		
	0 = sin afectación 1 = 1/3 de lóbulo 2 = 1/3 - 2/3 de lóbulo 3 ≥ 2/3 de lóbulo		1 = subsegmental 1,5 = segmental o mayor		

Todas estas variables se recogen de forma transversal. Por otro lado, el estudio tiene un componente longitudinal, en el que se analiza la variación del LCI con el tiempo en la misma cohorte de pacientes.

5.1.1. Población de estudio

Pacientes con fibrosis quística en seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Vall d'Hebron que tengan entre 3 y 18 años.

5.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Niños con fibrosis quística de 3 a 18 años en seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitario Vall d'Hebron.
- Los padres o los tutores legales firman el formulario de consentimiento informado y, en el caso de niños mayores de 12 años, los niños también firman el consentimiento informado correspondiente.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no puedan colaborar en la realización del LCI y/o espirometría.
- Ausencia de consentimiento informado de los padres, tutores legales o de los pacientes mayores de 12 años.

5.2. Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitari Vall d'Hebron con código de proyecto PR(AMI)64/2020 (Anexo III) y se ha solicitado la autorización de los padres y de los pacientes de 12 o más años de edad para su inclusión en el estudio (Anexo IV – VIII). El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

La justificación ética para la realización de este estudio consiste en mejorar el conocimiento del uso del índice de aclaramiento pulmonar para el diagnóstico y seguimiento de los niños con fibrosis quística. La correcta realización e interpretación de esta prueba de función pulmonar podría ayudar en el manejo clínico de estos pacientes. El LCI se obtiene a través de la técnica del lavado pulmonar con respiraciones múltiples, mediante un medidor de flujo ultrasónico (Exhalyzer®), y usando oxígeno al 100% como gas trazador. Se trata de una técnica no invasiva en la que no se han descrito complicaciones graves. El valor del LCI refleja la cantidad de respiraciones que son necesarias para eliminar el nitrógeno inhalado del aire ambiente.

El paciente respira oxígeno a una concentración del 100%, lo que disminuye, progresivamente, la concentración del nitrógeno del aire ambiente inhalado inicialmente. La prueba finaliza cuando la concentración de nitrógeno exhalado es el 2,5% (1/40) de su concentración inicial. La persona puede experimentar una ligera molestia causada por la sequedad bucal secundaria a la inhalación de oxígeno al 100%. Su determinación no comporta peligrosidad y no requiere de sedación. Los datos existentes en la literatura avalan la seguridad de esta prueba.

La realización del estudio no ha interferido, en ningún momento, con las decisiones clínicas ni terapéuticas realizadas por los médicos encargados de la asistencia de los pacientes.

5.3. Métodos

5.3.1. Variables de estudio

- Edad
- Altura
- Género
- Genotipo de fibrosis quística
- Situación de estabilidad clínica o exacerbación respiratoria
- Tratamiento
- Índice de aclaramiento pulmonar
- Cultivo orofaríngeo o cultivo de esputo
- Espirometría: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% o mesoflujos (MMEF)
- Hallazgos del TC pulmonar: bronquiectasias, tapones mucosos, engrosamiento peribronquial, alteraciones en el parénquima, atrapamiento aéreo. Escala de Brody¹⁰⁸.

5.3.2. Variables a analizar

Variable principal

- Índice de aclaramiento pulmonar

Variables secundarias

- FVC, FEV₁, MMEF
- Escala de Brody
- Colonización bacteriana

5.3.3. Determinaciones

5.3.3.1 Recogida de datos clínicos y de la anamnesis

De cada paciente incluido en el estudio se han recopilado los siguientes datos: edad, género, altura, genotipo de fibrosis quística, tratamiento habitual.

Se recogen los datos de la historia clínica y de la exploración física para determinar si los pacientes se encuentran en situación estable o presentan una exacerbación pulmonar. Según Fuchs et al., se define una exacerbación pulmonar como la presencia de 4 de los 12 siguientes signos o síntomas: aparición o aumento de hemoptisis, aumento de tos, aumento de disnea, aumento de malestar, fatiga o letargia, temperatura > 38°C, anorexia o pérdida de peso, dolor en senos nasales, cambio en la secreción de los senos nasales, cambio en el examen físico o del aparato respiratorio, disminución \geq 10% del FEV₁, cambios radiológicos¹⁹.

Se realizan las siguientes exploraciones complementarias:

- Índice de aclaramiento pulmonar
- Cultivo orofaríngeo o cultivo de esputo
- Espirometría: FVC, FEV₁, MMEF

5.3.3.2. Medición del índice de aclaramiento pulmonar

Se determina el índice de aclaramiento pulmonar a través del lavado pulmonar de múltiples respiraciones siguiendo las directrices publicadas en el consenso de la European Respiratory Society y de la American Thoracic Society (ERS/ATS)⁵⁰.

Son necesarias 3 determinaciones técnicamente aceptables cuya variabilidad de la FRC y del valor del LCI no sea superior al 10% (definida como la diferencia entre los valores máximo y mínimo).

Los lactantes realizarán la prueba en posición supina, con la cabeza en la línea media y en posición de olfateo para optimizar la permeabilidad de la vía respiratoria superior. Los preescolares y los adultos realizarán la prueba en posición sentada con la cabeza en la línea media.

Los lactantes y los preescolares usarán, como interfase, una mascarilla nasobucal del tamaño apropiado a sus características anatómicas y que asegurará un correcto sellado evitando, así, fugas en el circuito. Para reducir el espacio muerto asociado al uso de la mascarilla, se rellenará con plastilina evitando obstruir la abertura de la vía aérea. Los niños en edad escolar y los adultos usarán una boquilla como interfase, juntamente con una pinza nasal para evitar fugas.

Tras calibrar el equipo al principio de cada sesión, seleccionar la interfase correcta y colocar el filtro bacteriano, se introducen los datos demográficos (peso, altura y origen étnico) asociados a un código para cada paciente. Se explica en qué consiste la prueba

con palabras sencillas y creando un ambiente de juego. Se usan frases como “la prueba consiste en respirar tranquilamente a través de la máquina”, “respira relajado como si estuvieras tumbado en la cama a punto de dormir”. Se propone el uso de incentivos visuales para conseguir este ambiente relajado: o bien ver una de sus películas favoritas a través de una tablet colocada estratégicamente enfrente del paciente, o bien usar el incentivo propio del equipo (caras pequeñas que cambian de color en función del volumen corriente de cada respiración). De esta manera, se consigue un patrón respiratorio estable durante la prueba.

La prueba se divide en las dos fases siguientes:

Fase de prelavado

Debe cumplir los siguientes criterios para considerarse técnicamente aceptable:

- Patrón respiratorio estable a volumen corriente durante los 30 segundos previos al inicio de la fase de lavado, teniendo en cuenta los siguientes puntos:
 - Desviación máxima del volumen pulmonar al final de la espiración del inicio de la prueba dentro del 10% del volumen corriente medio de las cinco respiraciones anteriores.
 - Una respiración inmediatamente previa al inicio de la fase de lavado de pequeño volumen puede dar lugar a error en la estimación de la concentración alveolar inicial.
- Equilibrio de la concentración del gas exógeno o inerte (en nuestro caso del nitrógeno presente en el aire ambiente) durante todo el ciclo respiratorio a volumen corriente.
- Concentración del gas exógeno al final de la espiración a volumen corriente equivalente a la concentración del gas inspirado durante 30 segundos con variación máxima del 1% respecto a la concentración inspirada media.

Fase de lavado:

Debe cumplir los siguientes criterios para considerarse técnicamente aceptable:

- Patrón respiratorio estable a volumen corriente.
- No hay evidencia de liberación de gas acumulado en zonas de atrapamiento aéreo. Esta liberación suele ocurrir como consecuencia de respiraciones de mayor tamaño y puede ser difícil de evitar en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Implica un aumento del LCI medido.
- No tos durante la determinación.
- Consideraciones especiales en niños:
 - No evidencia de apneas: su presencia puede disminuir significativamente la FRC.
 - No evidencia de suspiros: su presencia puede aumentar significativamente la FRC.
 - Periodo crítico estable (formado por las 10 primeras respiraciones del lavado y las 10 últimas respiraciones antes de finalizar la prueba).
- Criterios para terminar la prueba: al menos tres respiraciones consecutivas con valores de concentración del gas inerte al final de la espiración inferior a 1/40 de la concentración inicial del gas.

- Sin evidencia de fugas del gas inerte (en nuestro caso, del nitrógeno presente en el aire ambiente) durante la prueba:
 - Pico repentino de la concentración de N_2 en inspiración durante la fase de lavado.
 - Aumento de la señal de N_2 en las siguientes respiraciones durante la fase de lavado.
 - Aumento o disminución del espacio muerto de las vías respiratorias conductoras.
 - Cambios repentinos del trazado del volumen corriente.
 - Imposibilidad de conseguir el equilibrio entre la concentración inspiratoria inicial del gas y la concentración espiratoria final en la fase de prelavado.
 - Caída repentina de la concentración inspiratoria del gas inerte durante la fase del prelavado.

Se debe dejar el tiempo suficiente entre prueba y prueba para que la concentración del gas inerte vuelva a sus valores de referencia. Se recomienda un intervalo compuesto por el doble del tiempo empleado para completar el lavado. Tiempos insuficientes disminuyen la determinación de la FRC.

Aquellas pruebas con 3 determinaciones, cuya variabilidad de FRC o LCI es superior al 10%, se consideran artefactadas y requieren ampliar el número de determinaciones. Así mismo, las pruebas con cambios repentinos del volumen corriente sin evidencia de fuga también requieren otra determinación.

Se rechazan automáticamente aquellas determinaciones en la que la FRC difiere $\geq 25\%$.

El equipo y los materiales usados deben cumplir con las pautas de control de infecciones. Se utilizan filtros bacterianos aunque pueden aumentar significativamente el espacio muerto e impedir el uso de determinadas interfases.

5.3.3.3. Determinación de la espirometría

Se realiza una espirometría forzada en los niños a partir de los 4 años de edad siguiendo las recomendaciones estandarizadas de la American Thoracic Society y de la European Respiratory Society (ATS/ERS)¹⁴⁸ para la población pediátrica:

Procedimiento

- Máxima inspiración
- Espiración inicial “fuerte”
- Espiración continua hasta un máximo de 15 segundos o existencia de una meseta en la curva volumen / tiempo
- Nueva inspiración forzada

Criterios de aceptabilidad

- Inicio de la maniobra: el volumen de extrapolación retrógrado (BEV) debe ser < 5% del FVC o 0,1 L, lo que sea mayor. Las mediciones de FEV₁ y FVC de una maniobra con BEV que excedan este límite no son aceptables ni utilizables. El tiempo en el que aumenta el PEF del 10% al 90% debe ser ≤150 ms.

- Fin de la espiración forzada: cuando hay un cambio de volumen de ≤0,25 L durante, al menos 1 segundo (“meseta”), cuando el paciente ha espirado durante 15 segundos, si el valor de FVC está dentro del criterio de repetibilidad o es mayor que el FVC máximo (en pacientes que no logren una meseta en sus maniobras como es el caso de los niños y de las enfermedades restrictivas). En las maniobras con final precoz, si se ha logrado un FET ≥1 segundo se podrá aceptar el valor de FEV₁. Para FET < 1 segundo, se aceptará el valor de FEV_{0,75}.

- No existe un tiempo de espiración forzada mínimo.

- Si la capacidad vital inspiratoria forzada (FIVC) después de la espiración forzada es mayor que el FVC, se asume que el paciente no inició la maniobra desde la capacidad pulmonar total. Las mediciones de FEV₁ y FVC de una maniobra con FIVC – FVC > 0,100 L o 5% de FVC, lo que sea mayor, no son aceptables.

- La tos durante el primer segundo de la maniobra puede afectar al valor medido de FEV₁. El FEV₁ de dicha maniobra no es aceptable. Sin embargo, el FVC sí puede ser aceptable.

Criterios de repetibilidad

- Para pacientes > 6 años, la diferencia entre los dos valores mayores FVC debe ser $\leq 0,150$ L o 10% del FVC más elevado (lo que sea mayor).
- Para pacientes ≤ 6 años, la diferencia entre los dos valores mayores FVC debe ser $\leq 0,100$ L o 10% del mayor FVC (lo que sea mayor).
- Los mismos criterios se establecen para la repetibilidad de FEV₁.

Se realizan un máximo de 8 intentos y se seleccionan las 3 curvas con mejor FVC y FEV₁ que cumplan los criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Se registra la curva con mejor FEV₁.

5.3.3.4. Determinación del índice de Brody

Se registran los hallazgos del último TC pulmonar realizado, especificando la presencia y extensión de bronquiectasias, tapones mucosos, engrosamiento peribronquial, alteraciones en el parénquima y atrapamiento aéreo. Se asigna una puntuación a cada ítem y se determina el índice de Brody (rango 0 a 40,5)¹⁰⁸.

5.4. Análisis de datos

5.4.1. Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se ha utilizado la media y la desviación estándar en caso de seguir una distribución normal o la mediana y el rango intercuartílico en caso de no ajustarse a la misma. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje.

Las comparaciones de las variables con una distribución normal se han realizado a través del análisis de la varianza de una vía. Para las comparaciones de las variables que no siguen una distribución normal se ha empleado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las comparaciones con más de dos grupos se han llevado a cabo con la prueba de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado.

La significación estadística de los resultados se ha fijado en el valor de $p < 0,05$. Los análisis se han realizado con el programa estadístico MedCalc versión 20.011 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Entre el 15 de mayo de 2015 y el 4 de noviembre de 2020 se incluyeron en el estudio 93 niños afectos de fibrosis quística a los que se realizó una primera determinación del LCI. Posteriormente, durante este periodo se realizó un seguimiento de los pacientes durante el que se repitió el índice de aclaramiento pulmonar en varias ocasiones (Figura 13).

Figura 13. Esquema del estudio: determinaciones de LCI realizadas, datos recogidos y otras exploraciones realizadas.

Total	Número de determinaciones de LCI	
298	1 LCI: 93 niños	Características demográficas Situación clínica: estabilidad clínica o exacerbación Tratamiento Espirometría TC pulmonar Cultivo orofaríngeo o de esputo
	2 LCI: 65 niños	
	3 LCI: 39 niños	
	4 LCI: 25 niños	
	5 LCI: 15 niños	
	6 LCI: 12 niños	
	7 o más LCI: 49 niños	

6.1. Descripción de la población incluida en el estudio

6.1.1. Características demográficas

Se han incluido 93 niños afectados de fibrosis quística con una edad entre 3 y 18 años. Todos fueron reclutados en la unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Cuarenta y nueve (52,1%) fueron varones y 45 mujeres (47,9%).

Los datos antropométricos se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Datos antropométricos de los 93 pacientes afectados de fibrosis quística incluidos en el estudio.

	Mediana	IQR
Edad	10,61	5,27 – 14,07
Altura (cm)	139,00	110,06 – 157,73
Altura z-score	-0,40	-1,15 – 0,10
Peso (Kg)	36,10	20,00 – 48,35
Peso z-score	-0,51	-1,02 – 0,23
IMC	17,19	15,75 – 19,97
IMC z-score	-0,38	-0,84 – 0,38

La mediana obtenida del peso, de la altura y del IMC de la cohorte estudiada, expresados en z-score, es cercana al valor cero; es decir, cercana al percentil 50 de la población sana de su misma edad. Por tanto, las características pondoestaturales de esta cohorte se aproximan a las de la población sana de su misma edad.

6.1.2. Características clínicas de los niños con fibrosis quística

6.1.2.1. Genotipo

Se registraron las mutaciones causantes de fibrosis quística, siendo cincuenta y siete niños (61,3%) homocigotos para la mutación F508del, 21 niños (22,6%) heterocigotos para la mutación F508del y 15 niños (16,1%) presentaron otras mutaciones.

6.1.2.2. Tratamiento médico

Se registró el tratamiento que recibían los pacientes. En la tabla 6 se especifican los tratamientos usados.

Tabla 6. Tratamiento que recibían los pacientes afectados de fibrosis quística.

Tipo de tratamiento	Fármaco, n (%)
Antiinflamatorios	Azitromicina: 35 (37,6%)
Aclaramiento mucociliar	Suero salino hipertónico al 3%: 13 (14,0%) Suero salino hipertónico al 7%: 53 (56,9%) Dornasa alfa: 33 (35,5%) Acetilcisteína: 45 (48,4%)
Antibiótico nebulizado	Colistina: 25 (26,9%) Tobramicina: 9 (9,7%) Aztreonam: 2 (2,1%) Vancomicina: 4 (4,3%)
Broncodilatadores y antiinflamatorios	Salbutamol inhalado: 73 (78,5%) Fluticasona con salmeterol inhalado: 23 (24,7%) Budesonida inhalada: 2 (2,2%) Montelukast: 2 (2,2%)

6.1.2.3. Espirometría

Tras la determinación del LCI, el mismo día se realizó una espirometría. Los datos obtenidos se recogen en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de la espirometría realizada el mismo día de la prueba inicial de lavado pulmonar con respiraciones múltiples.

	Mediana	IQR
FVC (L)	2,36	1,50 – 3,34
FVC (%)	103,00	95,75 – 111,25
FVC (z-score)	0,15	-0,59 – 0,78
FEV₁ (L)	2,00	1,39 – 2,83
FEV₁ (%)	97,00	85,25 – 106,75
FEV₁ (z-score)	-0,15	-1,06 – 0,36
MMEF (L/s)	2,14	1,41 – 2,78
MMEF (%)	82,00	67,00 – 102,00
MMEF (z-score)	-0,60	-1,47 – 0,30

En la tabla 7, se observa que nuestra población presenta unos valores medios de FVC y FEV₁ muy cercanos a la media de la población normal, mientras que el valor del MMEF es ligeramente inferior.

6.1.2.4. Características radiológicas

Se recogieron los datos del TC pulmonar realizado en fechas cercanas a la determinación inicial del LCI y se evaluó según el sistema de puntuación estandarizado de la escala de Brody, que permite cuantificar objetivamente la afectación pulmonar.

Veintidós niños (23,7%) presentaron un TC pulmonar normal y 71 niños (76,3%) presentaron un TC pulmonar alterado. La mediana de la puntuación de la escala de Brody fue de 4,00 (IQR 1,00 – 9,63) con un rango de 0,00 a 25,00. En la tabla 8 se resumen los hallazgos radiológicos de los pacientes, siendo el más frecuente el atrapamiento aéreo, seguido de los engrosamientos peribronquiales. Un 35,5% presentaban bronquiectasias.

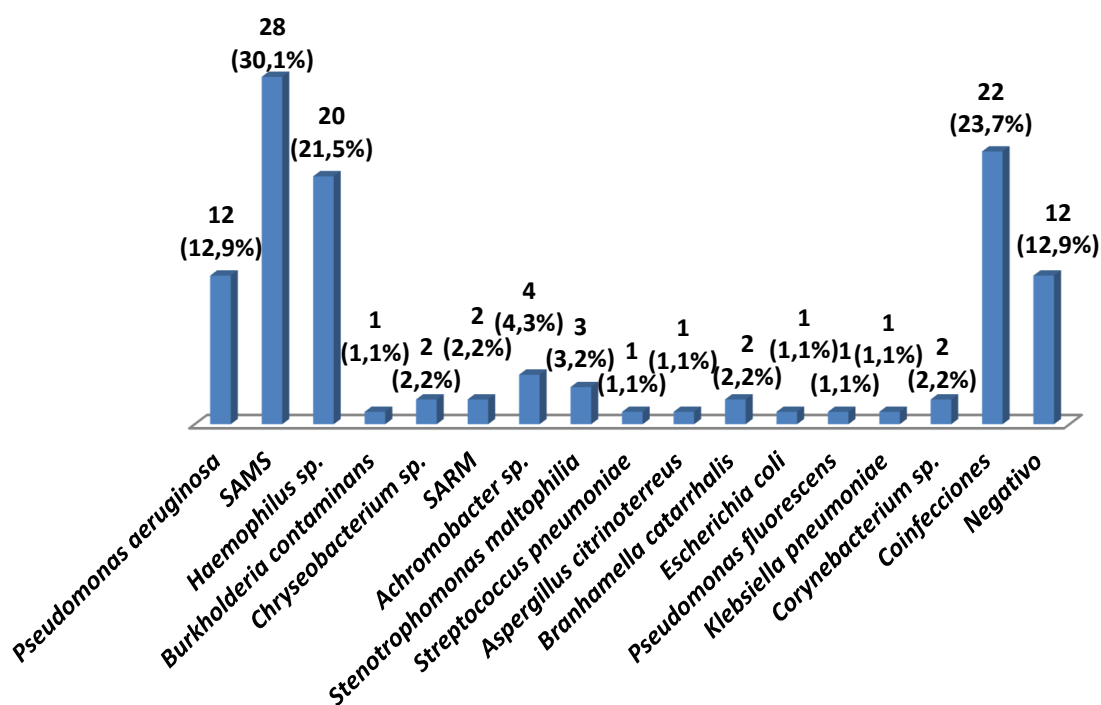
Tabla 8. Alteraciones encontradas en el TC pulmonar realizado en los pacientes con fibrosis quística.

Alteraciones TC pulmonar	Número de pacientes (%)
Bronquiectasias	33 (35,5%)
Engrosamientos peribronquiales	44 (47,3%)
Impactaciones mucosas	38 (40,8%)
Atrapamiento aéreo	65 (69,8%)
Atelectasias	13 (13,9%)

6.1.2.5. Microbiología

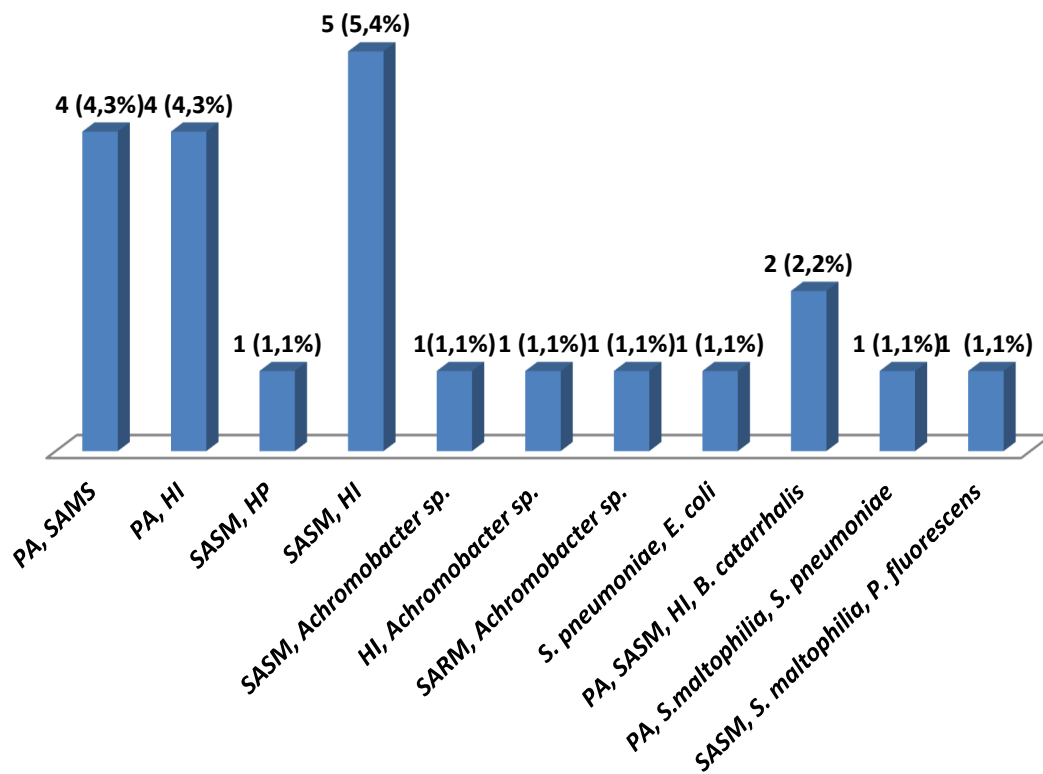
Se registró el resultado del cultivo de esputo o del frotis orofaríngeo realizados el mismo día que el LCI. En la figura 14 se representa el número de niños con cultivo positivo a los distintos microorganismos, obtenidos en contexto de la primera determinación del LCI.

Figura 14. Resultados del cultivo de esputo o del frotis orofaríngeo realizados en la valoración inicial. SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.



Algunos de los pacientes presentaban colonizaciones por 2 o más de estos microorganismos, lo que se recoge en la figura 15.

Figura. 15. Relación de bacterias presentes en los pacientes que presentaban coinfecciones. PA: *Pseudomonas aeruginosa*, SASM: *Staphylococcus aureus sensible a meticilina*, HI: *Haemophilus influenzae*, HP: *Haemophilus parahaemolyticus*, SARM: *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*.



6.2. Determinación inicial del índice de aclaramiento pulmonar

Se realizó una primera determinación del índice de aclaramiento pulmonar a 93 niños, seleccionándose para los análisis las 89 pruebas (95,6%) que pasaron el control de calidad. Los motivos por los que no se consideró adecuada la prueba fueron, en 2 casos (2,2%), presentar un patrón respiratorio inestable y, en otros 2 casos (2,2%), tener fugas a nivel de la interfase.

La mediana del LCI fue de 9,18 (IQR 7,54 – 11,07), con un rango de 5,95 a 22,87.

De los 89 pacientes en los que la prueba fue de buena calidad, 83 se encontraban en fase de estabilidad clínica y 6 presentaban una exacerbación en el momento de realizar el test.

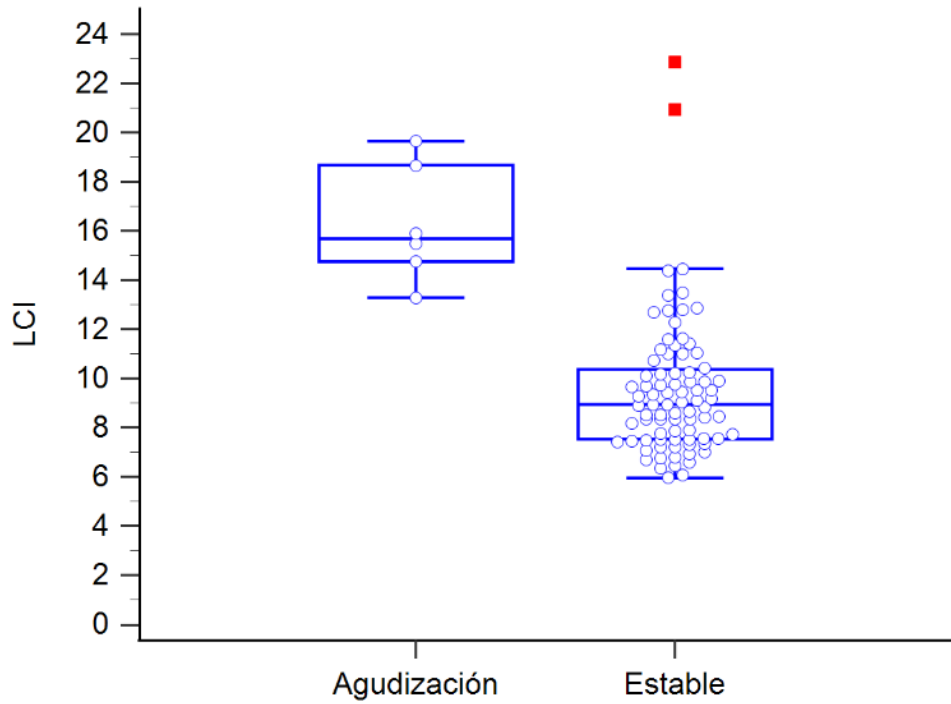
En la tabla 9 y en la figura 16 se recoge el resultado de la determinación de LCI en estos pacientes, estando más elevado de forma significativa en los pacientes que presentaban una exacerbación.

Tabla 9. Resultados de la primera determinación del índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar.

	LCI – Mediana (IQR)	P
Estabilidad clínica		
• Si (n = 83)	8,94 (7,53 – 10,37)	<0,001
• No (n = 6)	15,68 (14,75 – 18,67)	

En la fase de estabilidad clínica a nivel respiratorio la mediana fue de 8,94 con un rango de 5,95 a 22,87. En la fase de agudización clínica, la mediana fue 15,68 con un rango de 13,29 – 19,65.

Figura 16. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar, en la primera determinación realizada.



6.3. Relación entre los valores iniciales del índice de aclaramiento pulmonar y las diferentes variables del estudio

Para estudiar la relación entre el LCI basal y las diferentes variables del estudio, se seleccionaron entre los 93 pacientes incluidos aquellos que se encontraban en fase de estabilidad clínica y en los que la determinación fue de calidad adecuada (n = 83).

6.3.1. Correlación entre los valores de LCI, las variables demográficas y el estudio genético

En nuestra cohorte, no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el índice de aclaramiento pulmonar y la edad del paciente (tabla 10 y figura 17). No existieron diferencias en el resultado de LCI en relación al género de los pacientes (tabla 11). La altura, el peso y el índice de masa corporal expresados en z-score presentaron una correlación negativa baja con el índice de aclaramiento pulmonar (tabla 10).

Tabla 10. Relación entre el LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y las variables demográficas y antropométricas (n = 83).

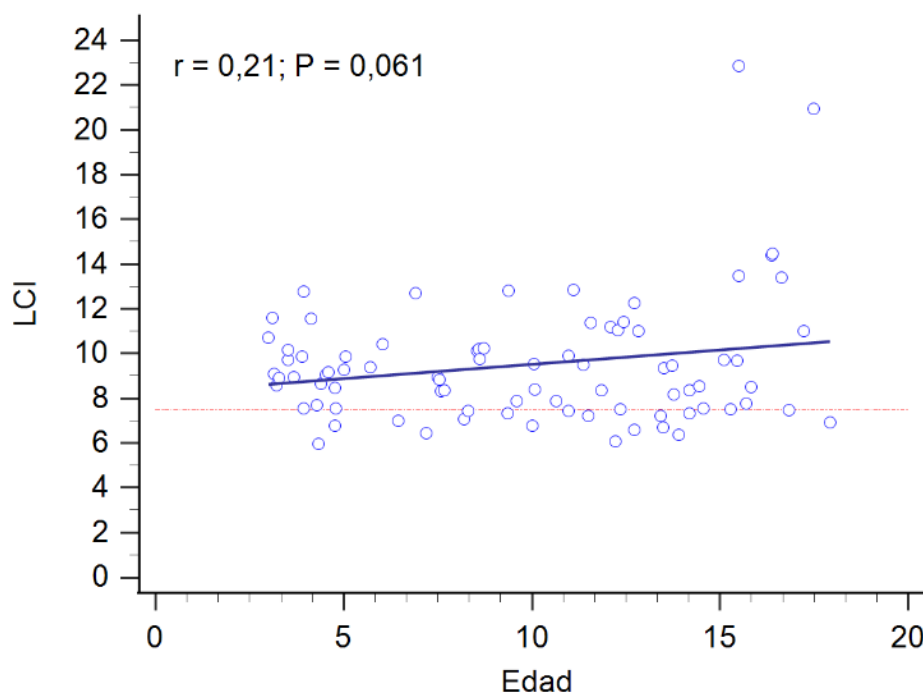
	R ²	IC 95%	P
Edad	0,21	0,01 – 0,40	0,062
Altura (z-score)	-0,27	-0,46 - -0,06	0,012
Peso (z-score)	-0,34	-0,52 - -0,13	0,002
IMC (z-score)	-0,27	-0,46 - -0,06	0,013

Tabla 11. Relación entre el LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, el género y el tipo de mutaciones que presentaban los pacientes (n = 83).

	LCI - Mediana (IQR)	P
Género		0,144
• Hombre (n = 44)	8,59 (7,47 – 9,66)	
• Mujer (n = 39)	9,54 (7,66 – 11,09)	
Mutaciones		0,022*
• Homocigoto F508del (n = 20)	10,13 (8,46 – 12,78)	
• Heterocigoto F508 del (n = 51)	8,91 (7,52 – 9,87)	
• Otras (n = 12)	7,94 (6,83 – 10,06)	

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre homocigoto y los otros dos tipos de mutaciones y entre heterocigoto y otras mutaciones.

Figura 17. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica y la edad de los pacientes con fibrosis quística (n = 83).



Se puede observar que el LCI se mantiene en la misma franja de valores hasta la adolescencia, cuando hay una discreta tendencia ascendente y, además, empiezan a haber algunos valores muy elevados correspondientes a pacientes con una progresión rápida de la enfermedad pulmonar.

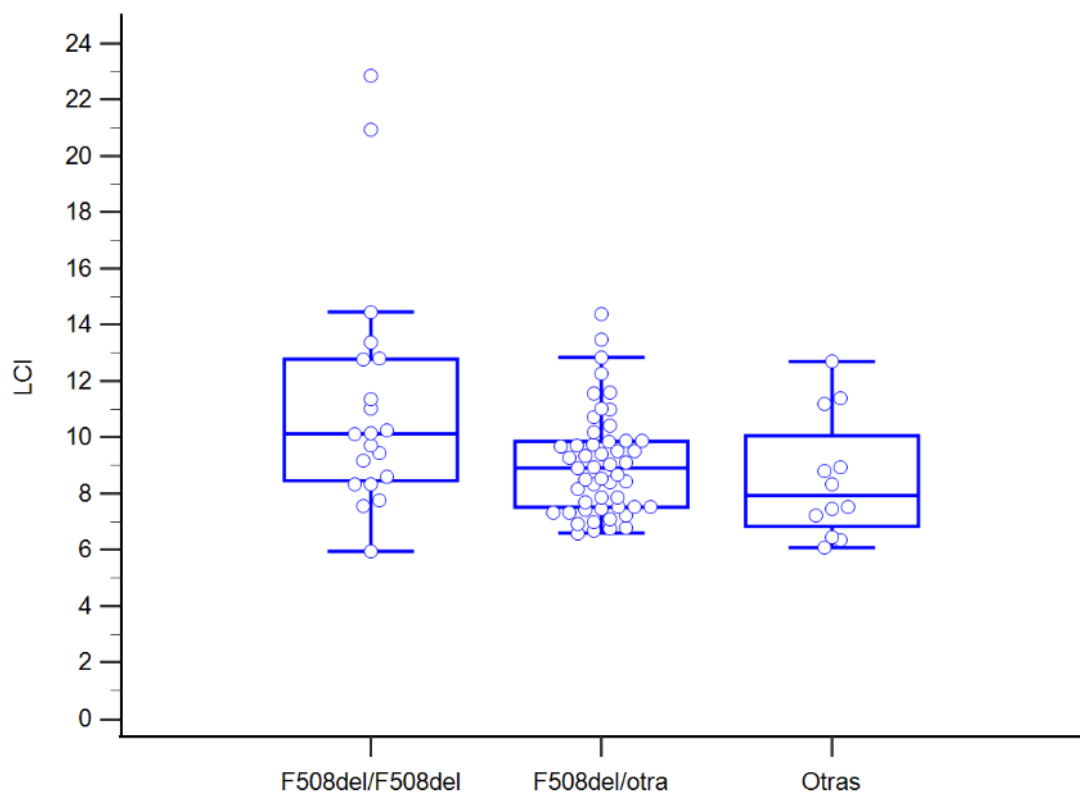
En nuestra serie, el 74,1% de los pacientes presentaron un valor de LCI elevado ($>7,5$). En la tabla 12 constatamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con LCI normal o aumentado entre los grupos de edad de 3-6 años, 7-12 años y 13-18 años.

Tabla 12. Valores del LCI inicial en relación con los grupos de edad.

LCI	3 - 6 años n (%)	7 - 12 años n (%)	13 – 18 años n (%)
Normal	3 (11,5%)	9 (27,3%)	6 (25%)
Aumentado ($> 7,5$)	23 (88,5%)	24 (72,7%)	18 (75%)
$p = 0,3107$			

Observamos una relación estadísticamente significativa entre el tipo de mutaciones y el resultado del LCI, siendo el LCI más elevado en aquellos pacientes homocigotos para la mutación F508del respecto a los heterocigotos para la mutación F508del y a los portadores de otras mutaciones. Además, los pacientes heterocigotos para la F508del también presentan el LCI estadísticamente más elevado que aquellos con otras mutaciones (tabla 11). La figura 18 muestra el valor del LCI en función de las mutaciones del paciente.

Figura 18. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y el tipo de mutaciones de los pacientes con fibrosis quística (n = 83).



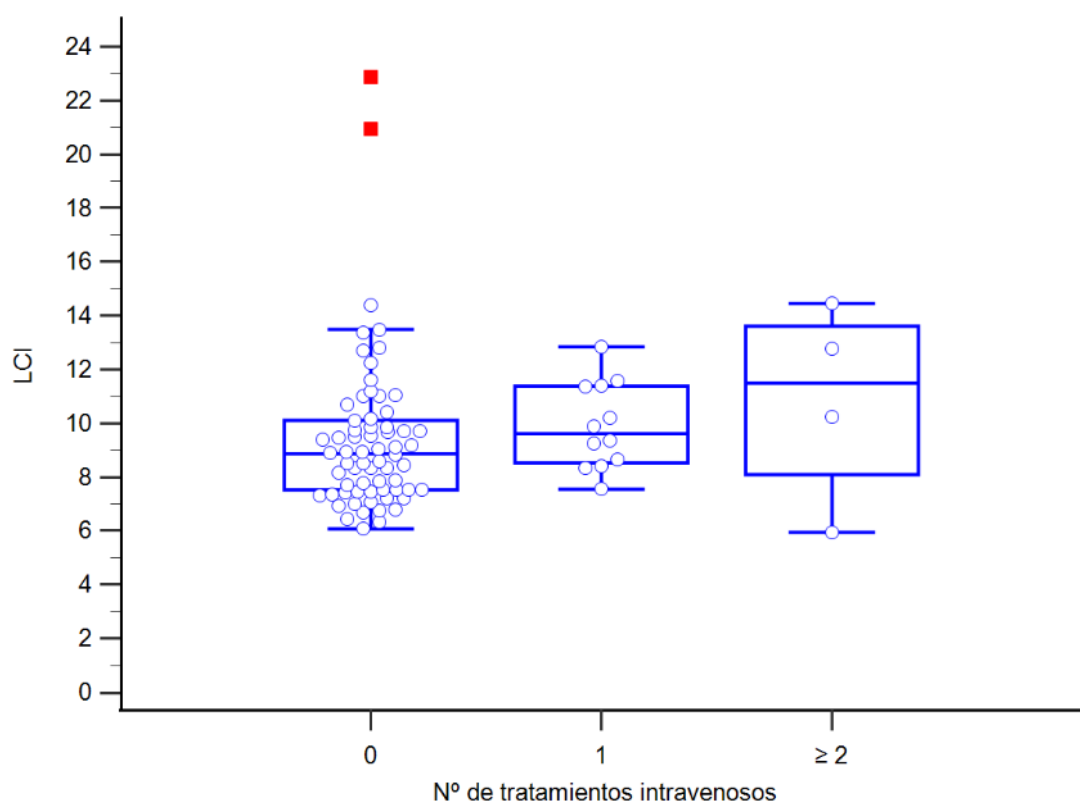
6.3.2. Relación entre los valores de LCI y el tipo de tratamiento que recibían los pacientes

En relación con el número de tratamiento intravenosos que habían recibido los pacientes en el último año, podemos observar una tendencia, no estadísticamente significativa, a presentar LCI más elevados en aquellos que han recibido uno o más tratamientos iv (tabla 13). Hay que tener en cuenta el reducido tamaño muestral, incluyendo únicamente 12 niños con antecedente de haber recibido un tratamiento iv y 4 con el antecedente de haber recibido dos o más tratamientos iv. La figura 19 muestra esta tendencia ascendente del valor de LCI en relación con el número de tratamientos intravenosos recibidos (indicativo de mayor gravedad de los pacientes).

Tabla 13. Comparación de los valores de LCI inicial en función del tipo de mutación de los pacientes y del número de tratamientos intravenosos recibidos.

Número de tratamientos intravenosos	LCI - Mediana (IQR)	P
		0,157
	8,87 (7,52 – 10,11)	
• 0 (n = 66)	9,62 (8,54 – 11,39)	
• 1 (n = 12)	11,51 (8,10 – 13,61)	
• 2 o más (n = 4)		

Figura 19. Relación entre el valor de LCI inicial, en fase de estabilidad clínica, y el número de tratamientos antibióticos iv recibidos en el último año en los pacientes con fibrosis quística (n = 83).



En nuestra cohorte, observamos que aquellos pacientes que recibían tratamiento para incrementar el aclaramiento de secreciones, broncodilatador o antiinflamatorio tenían una tendencia a tener un LCI más elevado respecto a los que estaban sin estos tratamientos. Los pacientes con mayor carga de tratamiento son aquellos que presentan una fibrosis quística más avanzada y mayor inflamación. Esta tendencia fue estadísticamente significativa en el caso de la azitromicina y dornasa alfa (tabla 14).

Tabla 14. Relación entre los valores de LCI inicial y los tratamientos que recibían los pacientes para el aclaramiento de secreciones, broncodilatadores y antiinflamatorios.

	LCI –Mediana (IQR)	P
Salbutamol		0,417
• Si (n = 65)	9,04 (7,67 – 10,20)	
• No (n = 18)	8,77 (7,00 – 11,04)	
Azitromicina		0,001
• Si (n = 29)	10,11 (8,83 – 12,39)	
• No (n = 54)	8,38 (7,45 – 9,52)	
Suero salino hipertónico 3%		0,747
• Si (n = 11)	9,04 (8,41 – 10,50)	
• No (n = 72)	8,92 (7,53 – 10,33)	
Suero salino hipertónico 7%		0,068
• Si (n = 47)	9,46 (7,87 – 11,03)	
• No (n = 36)	8,62 (7,39 – 9,86)	
Dornasa alfa		0,001
• Si (n = 28)	10,15 (8,99 – 11,92)	
• No (n = 55)	8,34 (7,36 – 9,51)	
Acetilcisteína		0,077
• Si (n = 39)	9,46 (8,33 – 10,96)	
• No (n = 44)	8,48 (7,39 – 10,01)	
Budesonida		0,406
• Si (n = 2)	10,68	
• No (n = 81)	8,94 (7,53 – 10,28)	
Montelukast		0,066
• Si (n = 2)	12,17	
• No (n = 81)	8,93 (7,53 – 10,20)	
Fluticasona		0,857
• Si (n = 17)	9,67 (7,22 – 10,56)	
• No (n = 66)	8,86 (7,54 – 10,19)	

6.3.3. Relación entre los valores iniciales de LCI y los parámetros de la espirometría forzada en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente o con agudización respiratoria.

Existió una correlación negativa de intensidad baja - moderada entre el valor del LCI y el FVC, FEV₁ y MMEF. Es decir, observamos que aquellos niños que tenían un LCI más elevado tenían un FVC, FEV₁ y MMEF disminuidos. La correlación fue más intensa con el FEV₁ y MMEF expresados como z-score (tabla 15).

Tabla 15. Relación entre los valores de LCI inicial y los parámetros de la espirometría realizada el mismo día en los pacientes con fibrosis quística estables clínicamente o con agudización respiratoria (n = 80).

	R ²	IC 95%	P
FVC (%)	-0,23	-0,43 – -0,01	0,040
FVC (z-score)	-0,11	-0,11 – 0,33	0,317
FEV₁ (%)	-0,36	-0,55 – -0,15	0,002
FEV₁ (z-score)	-0,62	-0,74 – -0,46	<0,001
MMEF (%)	-0,56	-0,69 - -0,38	<0,001
MMEF (z-score)	-0,62	-0,74 - -0,47	<0,001

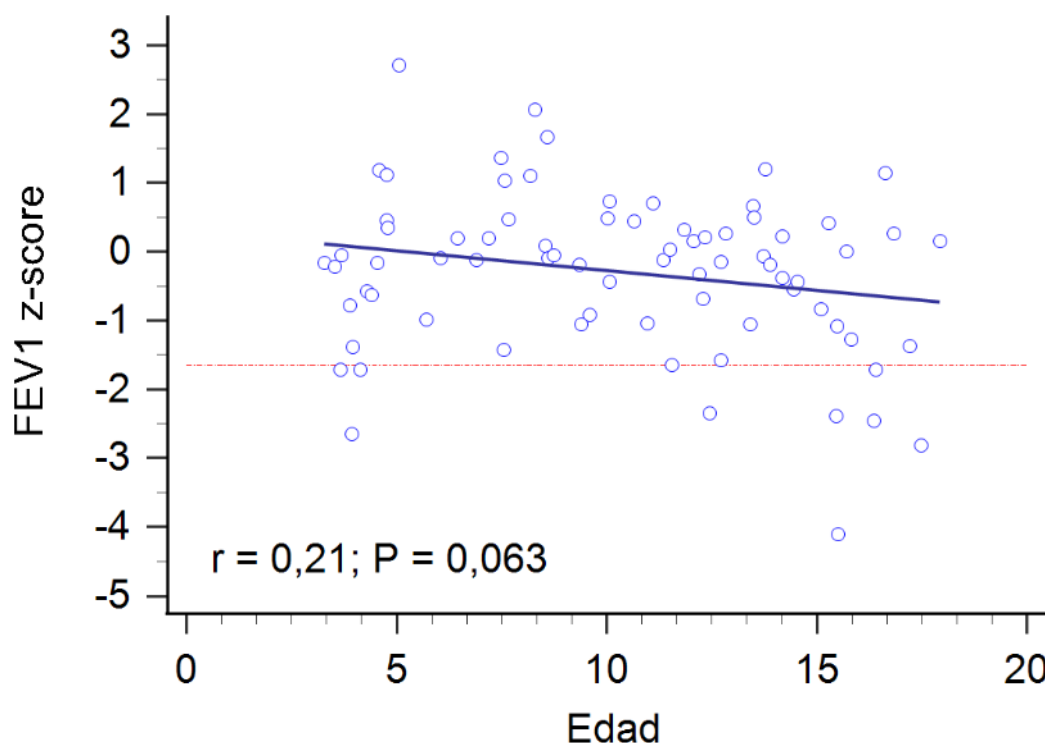
Cuando realizamos el anterior análisis incluyendo solamente aquellos pacientes que se encontraban estables a nivel respiratorio sin presentar una exacerbación, encontramos que se mantenía el mismo patrón de correlación entre el LCI y el FVC, FEV₁ y MMEF (tabla 16). Esto indica que, a mayor afectación pulmonar, independientemente de si su origen era agudo (exacerbación) o crónico (enfermedad de base), mayor inflamación, valor más elevado del LCI y peores valores en la espirometría forzada.

Tabla 16. Relación entre los valores de LCI inicial y los parámetros de la espirometría realizada el mismo día en los pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 74).

	R ²	IC 95%	P
FVC (%)	-0,23	-0,44 – -0,01	0,046
FVC (z-score)	-0,17	-0,05 – 0,39	0,134
FEV₁ (%)	-0,27	-0,48 – -0,04	0,024
FEV₁ (z-score)	-0,56	-0,70 – -0,39	<0,001
MMEF (%)	-0,46	-0,62 - -0,25	<0,001
MMEF (z-score)	-0,57	-0,70 - -0,39	<0,001

En la figura 20, podemos observar que el FEV₁ presenta una discreta tendencia a empeorar con la edad, pero no de forma estadísticamente significativa.

Figura 20. Relación entre la edad y el FEV₁ en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 74).



En nuestra serie, solo el 13,1% de los pacientes presentaron disminución del FEV₁ y, el 18,4% disminución del MMEF. Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa cuando comparamos el número de pacientes con FEV₁ disminuido por grupos de edad: de 3 a 6 años, de 7 a 12 años y de 13 a 18 años (tabla 17).

Tabla 17. Valores del FEV₁ en relación con los grupos de edad.

FEV ₁	3 - 6 años (%)	7 - 12 años (%)	13 - 18 años (%)
Normal	17 (85%)	30 (93,8%)	19 (79,2%)
Disminuido (<-1,64 z-score)	3 (15%)	2 (6,2%)	5 (20,8%)
p = 0,2681			

6.3.4. Relación entre los valores de LCI y la presencia de colonización bacteriana

Constatamos una tendencia a presentar valores de LCI más elevados en aquellos pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, SARM, *Achromobacter sp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*, que fue estadísticamente significativa en el caso de la colonización por *Achromobacter sp.* En cambio, en los pacientes colonizados por SAMS y por *Haemophilus sp.* el valor de LCI fue inferior que en los no colonizados (tabla 18).

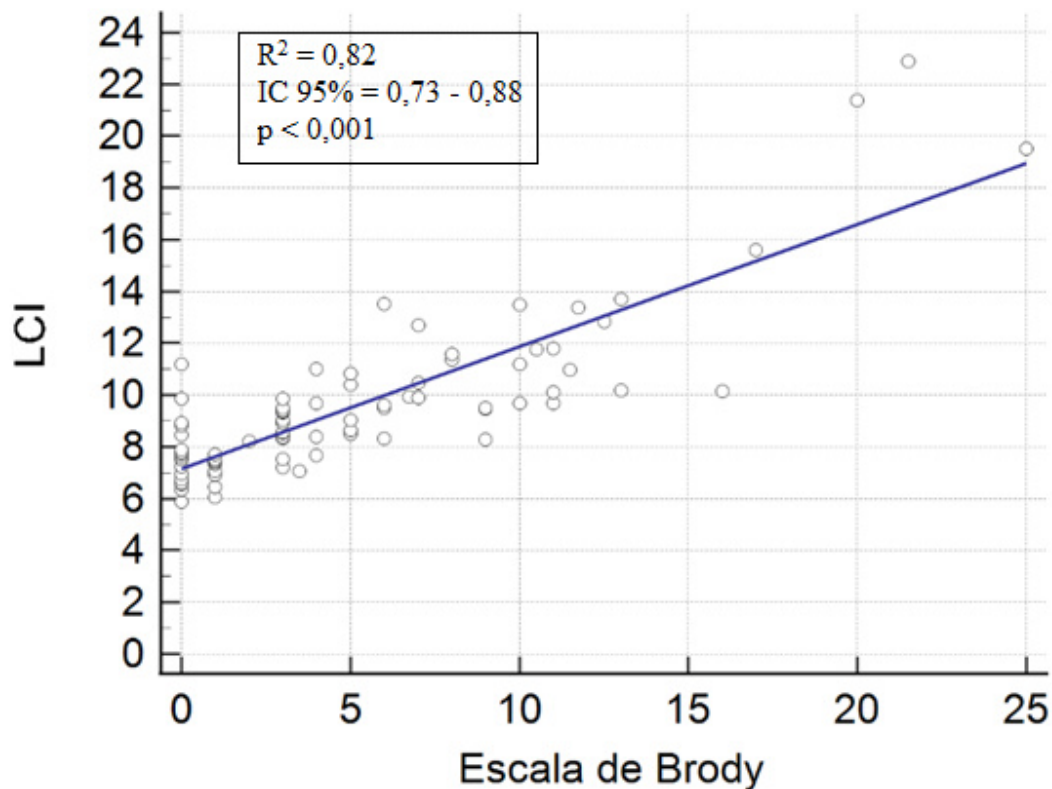
Tabla 18. Relación entre los valores de LCI y la presencia de colonización bacteriana, demostrada por la positividad del cultivo de esputo o cultivo orofaríngeo.

	LCI – Mediana (IQR)	P
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		0,084
• Si (n = 9)	10,11 (9,37 – 11,28)	
• No (n = 73)	8,82 (7,53 – 10,49)	
SAMS		0,263
• Si (n = 22)	8,25 (7,34 – 10,11)	
• No (n = 60)	9,14 (7,74 – 10,56)	
<i>Haemophilus sp.</i>		0,012
• Si (n = 17)	7,88 (6,98 – 9,16)	
• No (n = 65)	9,35 (7,84 – 11,08)	
<i>Achromobacter sp.</i>		0,011
• Si (n = 4)	13,36 (10,98 – 17,70)	
• No (n = 78)	8,92 (7,53 – 10,19)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		0,193
• Si (n = 4)	10,68 (8,72 – 17,57)	
• No (n = 78)	8,94 (7,53 – 10,24)	
SARM		
• Si (n = 1)	9,70	
• No (n = 81)	8,94 (7,54 – 10,49)	

6.3.5. Relación entre las alteraciones estructurales del TC pulmonar y los valores de LCI, la espirometría y la edad

Tal y como podemos observar en la figura 21, existió una correlación positiva alta ($R^2 = 0,82$) entre la puntuación obtenida en la escala de Brody y el resultado de la determinación del LCI en los pacientes con fibrosis quística clínicamente estables. Es decir, a mayor score de Brody se obtuvieron valores de LCI más elevados.

Figura 21. Relación entre los valores del LCI y la puntuación en la escala de Brody del TC pulmonar realizados el mismo día en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 83).



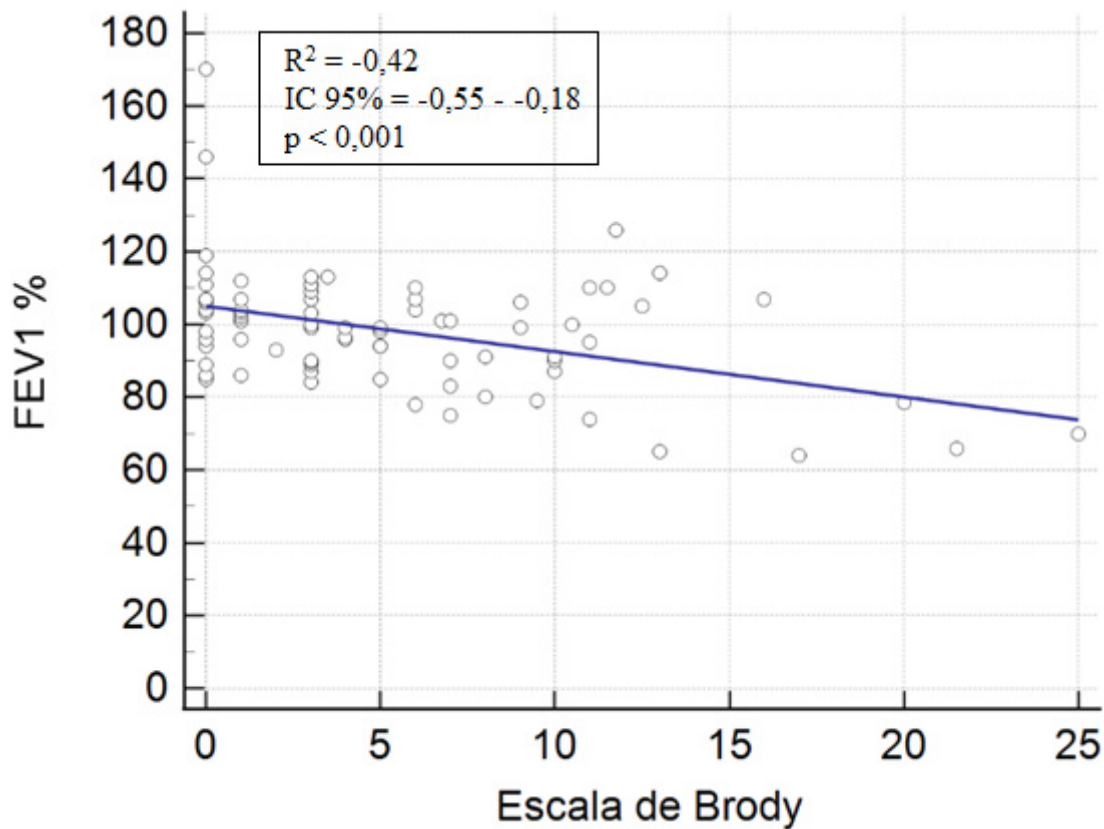
Cuando, en el anterior análisis estadístico, incluimos además aquellos pacientes que estaban agudizados el día de la realización del TC pulmonar, podemos observar que sigue existiendo una correlación positiva alta ($R^2 = 0,88$; IC95% 0,82-0,92; $p < 0,001$) entre la puntuación de la escala de Brody y el resultado de la determinación del LCI. Por lo tanto, independientemente de la causa -aguda o crónica-, la alteración estructural pulmonar asocia heterogeneidad de la ventilación pulmonar.

Al analizar la relación entre los resultados de la espirometría y las alteraciones estructurales existentes en el TC pulmonar se observó una correlación negativa baja-moderada (-0,27 a -0,48) entre las variables FVC, FEV₁, MMEF y la puntuación obtenida en la escala de Brody (tabla 19, figura 22). Es decir, a mayor afectación estructural pulmonar, mayor puntuación en la escala de Brody y peores valores de función pulmonar obtenidos a través de la espirometría forzada.

Tabla 19. Relación entre el score de Brody y los parámetros de la espirometría forzada realizados el mismo día que el TC pulmonar en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 87).

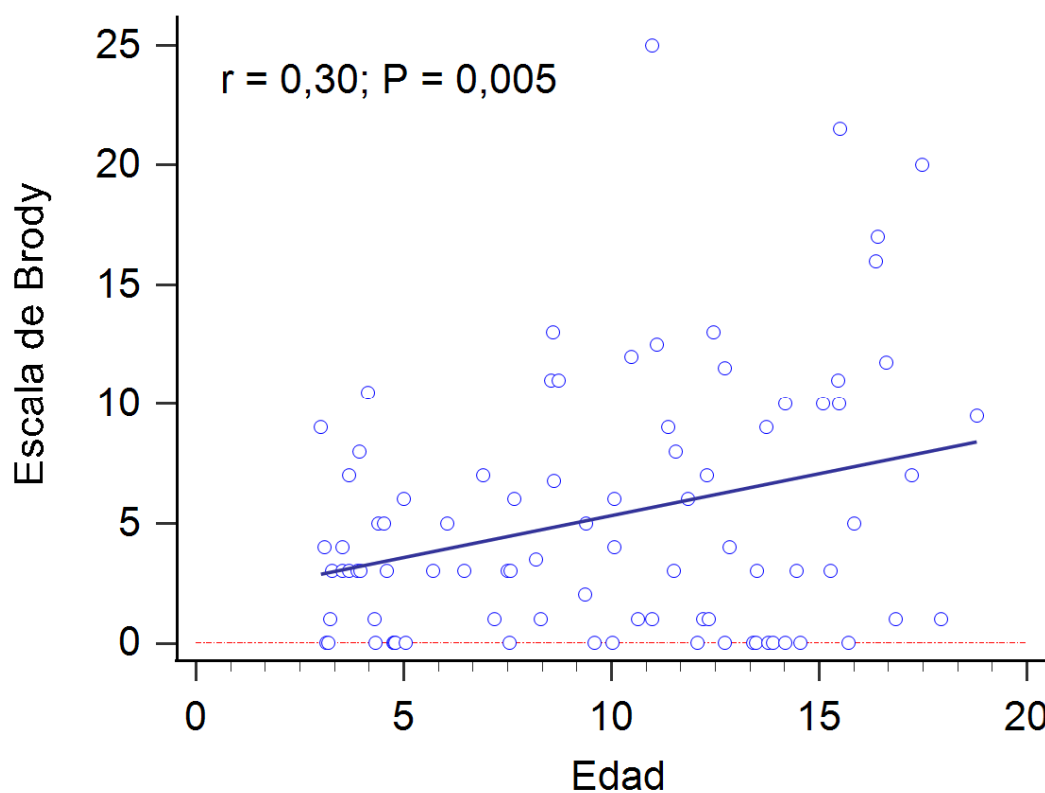
	R ²	IC 95%	P
FVC (%)	-0,22	-0,41 – -0,01	0,045
FVC (z-score)	-0,27	-0,45 – 0,06	0,012
FEV₁ (%)	-0,42	-0,59 – 0,23	0,001
FEV₁ (z-score)	-0,12	-0,32 – 0,10	0,276
MMEF (%)	-0,47	-0,62 - -0,29	<0,001
MMEF (z-score)	-0,48	-0,63 – 0,31	<0,001

Figura 22. Relación entre la puntuación en la escala de Brody y el FEV₁ (%) obtenido a través de una espirometría forzada realizada el mismo día que el TC pulmonar en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 87).



En la figura 23, podemos observar que el score de Brody presenta una correlación positiva baja con la edad. Es decir, a medida que aumenta la edad presenta peor puntuación en la escala de Brody y, por lo tanto, más lesiones estructurales pulmonares.

Figura 23. Relación entre la edad del paciente y la puntuación en la escala de Brody (n = 87).



En la tabla 20, constatamos que no existen diferencias significativas en el número de pacientes con score de Brody normal, con alteraciones mínimas o con mayores alteraciones entre los diferentes grupos de edad (de 3-6 años, de 7 a 12 años y 13 a 18 años).

Tabla 20. Puntuación en la escala de Brody en relación con los grupos de edad.

Escala de Brody	3 - 6 años	7 - 12 años	13 - 18 años
Normal (= 0)	7 (25%)	5 (14,7%)	7 (28%)
Alteraciones mínimas (1-5)	15 (53,6%)	14 (41,2%)	6 (24%)
Alteración importante (>6)	6 (21,4)	15 (44,1%)	12 (48%)
p = 0,123			

6.4. Valores de LCI realizados en el seguimiento de los pacientes incluidos y su relación con las diferentes variables de estudio

Los 93 pacientes con fibrosis quística se siguieron de forma prospectiva entre el 15/5/2015 y el 4/11/20 realizándose 298 determinaciones de LCI, teniendo buena calidad técnica 261 (87,6%). Doscientas cincuenta y dos se realizaron en pacientes estables a nivel respiratorio, de las cuales 224 (88,9%) fueron de buena calidad. Se realizaron 46 determinaciones en fase de agudización, de las que 37 (80,4%) fueron de buena calidad.

En la tabla 21 se describen los errores encontrados en el análisis técnico de las determinaciones, que invalidaron la prueba realizada.

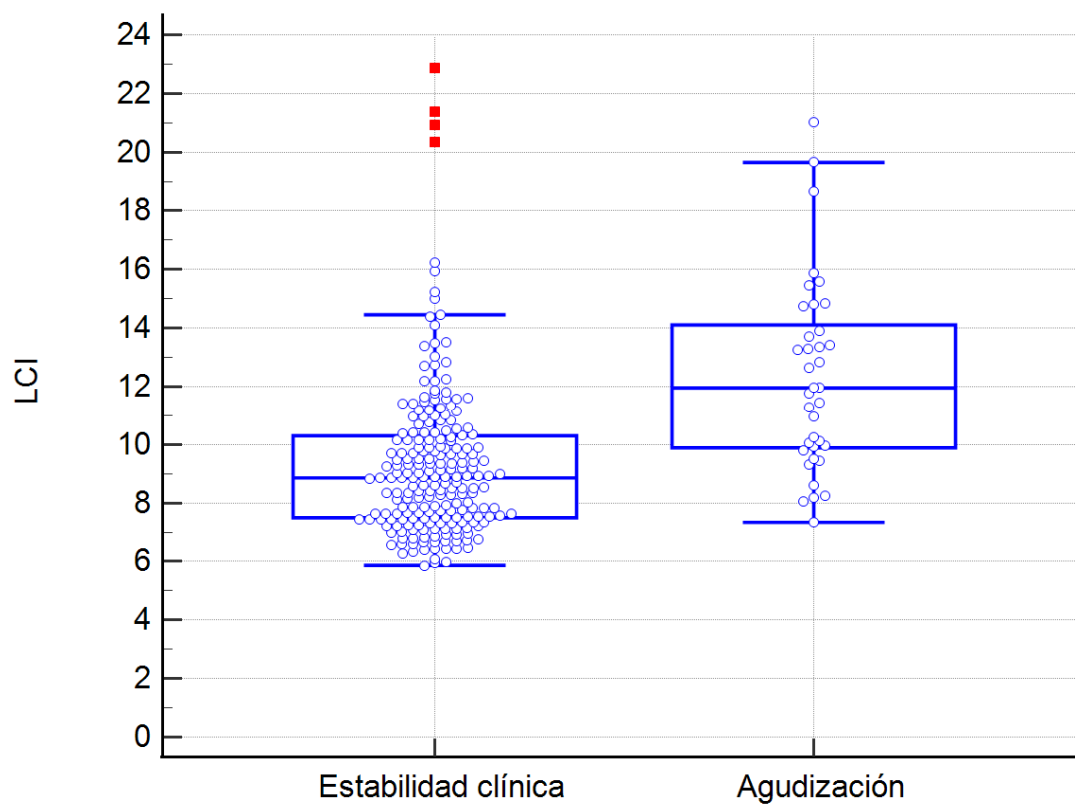
Tabla 21. Errores técnicos detectados en la realización del lavado pulmonar con respiraciones múltiples en el seguimiento longitudinal de los pacientes.

	Estabilidad clínica (n = 252)	Agudización (n = 46)
Buena técnica	224	37
Patrón respiratorio inestable	12	2
Fuga a nivel de la interfase	9	5
No reproducibilidad	5	2
Fuga a nivel del tubo de nafion	2	0

La mediana del valor de LCI realizado cuando los pacientes estaban clínicamente estables fue de 8,86 (IQR 7,47 – 10,16) con un rango de 5,87 – 22,87. En los pacientes en los que se realizó en fase de agudización, la mediana fue significativamente más alta: 11,96 (IQR 9,88 – 14,11); $p < 0,001$.

En la figura 24 se representan gráficamente los valores de LCI realizados en fase de estabilidad clínica o de exacerbación.

Figura 24. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con estabilidad clínica y en los que presentaban una exacerbación pulmonar. En rojo se representan los valores obtenidos en pacientes con estabilidad clínica y que se alejan considerablemente de lo esperable en estos pacientes (*outliers*). Se trata de pacientes estables a nivel respiratorio pero con importante afectación pulmonar por progresión de la enfermedad de base.



6.4.1. Evolución de los valores del índice de aclaramiento pulmonar realizados en el seguimiento de los pacientes

Tras obtener la determinación inicial de LCI, se llevó a cabo un seguimiento longitudinal de los pacientes en el que se fueron realizando nuevas determinaciones. De la cohorte de 93 pacientes, se analizaron las pruebas realizadas en situación de estabilidad clínica a nivel respiratorio y que tenían una buena calidad técnica.

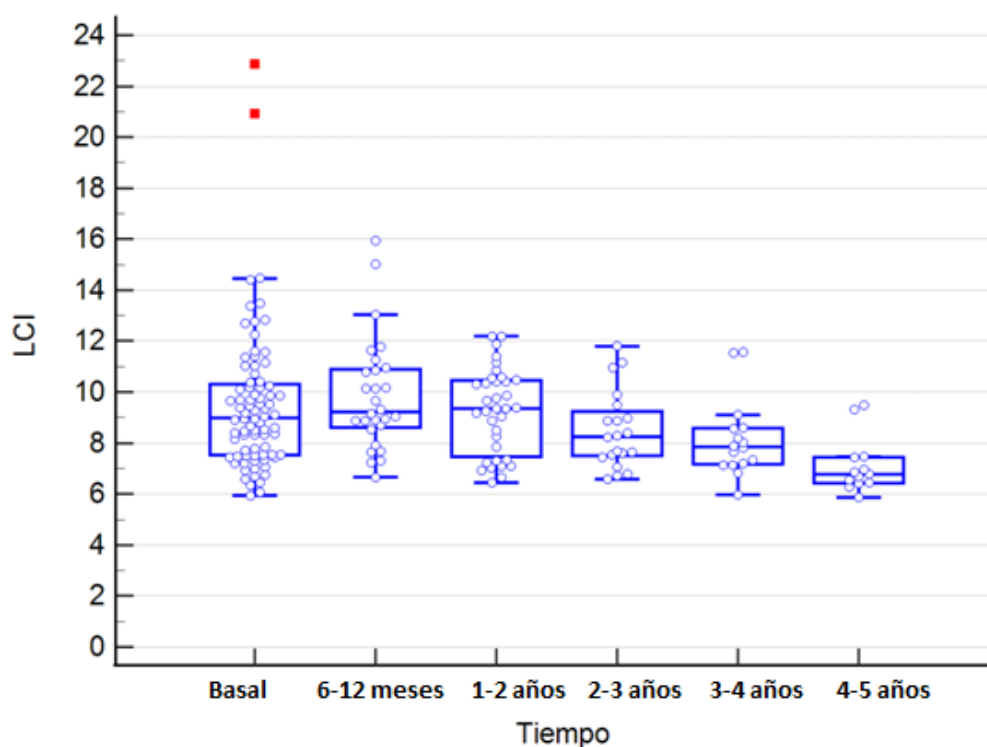
Se incluyeron 83 niños con la determinación del LCI basal y se compararon con 28 pacientes que repitieron el LCI a los 6-12 meses del basal, 35 pacientes a los 1-2 años, 20 pacientes a los 2-3 años, 16 pacientes a los 3-4 años y 13 pacientes a los 4-5 años del basal (tabla 34).

Tabla 22. Determinación del índice de aclaramiento pulmonar de forma longitudinal y en situación de estabilidad clínica: inicial, a los 6-12 meses, 1-2 años, 2-3 años, 3-4 años y 4-5 años de la determinación inicial.

	Mediana	IQR
Inicial (n = 83)	8,94	7,53 – 10,36
6-12 meses (n = 28)	9,23	8,62 – 10,90
1-2 años (n = 35)	9,36	7,47 – 10,47
2-3 años (n = 20)	8,26	7,51 – 9,25
3-4 años (n = 16)	7,85	7,16 – 8,59
4-5 años (n = 13)	6,78	6,43 – 7,45

En la figura 25, podemos observar que en nuestra cohorte el LCI no se deteriora con el tiempo. Constatamos una tendencia a la mejoría a los de 4-5 años, seguramente distorsionado por el pequeño tamaño muestral y por incluir distintos pacientes en cada grupo.

Figura 25. Evolución de los valores de LCI durante el periodo de estudio de los pacientes incluidos. Determinaciones realizadas en situación de estabilidad clínica.



Para poder comparar de una forma más adecuada si el valor de LCI se mantuvo estable a lo largo del tiempo, hemos seleccionado aquellos casos en los que repitió la determinación en los mismos pacientes en que se había realizado la determinación inicial. El resultado se muestra en la tabla 23, donde se observa que en este grupo de pacientes el LCI se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, sin observar diferencias significativas

Tabla 23. Comparación entre el LCI basal y el LCI realizado de forma longitudinal en los mismos pacientes en los que se realizó la determinación inicial.

LCI	Mediana (IQR)	P
Basal (n = 19)	9,25 (8,01 – 10,49)	0,338
6-12 meses (n =19)	9,82 (8,62 – 11,02)	

LCI	Mediana (IQR)	P
Basal (n = 21)	9,87 (8,76 – 11,02)	0,395
1-2 años (n = 21)	9,36 (8,17 – 10,41)	

LCI	Mediana (IQR)	P
Basal (n = 14)	7,71 (7,22 – 8,91)	0,363
2-3 años (n = 14)	7,95 (7,56 – 8,99)	

6.4.2. Relación entre los valores de LCI realizados durante el seguimiento de los pacientes y las diferentes variables del estudio: edad, parámetros de la espirometría forzada y colonización bacteriana.

No existió una correlación significativa entre la edad de los pacientes y el resultado del LCI: $R^2 = 0,1$; (-0,04 – 0,23); $p = 0,155$.

Tampoco se detectó un empeoramiento de los parámetros espirométricos en relación con la edad de los pacientes (tabla 24).

Tabla 24. Relación entre la edad y los parámetros de la espirometría forzada en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 204) durante el seguimiento longitudinal.

	R ²	IC 95%	P
FVC (z-score)	0,08	-0,08 – 0,22	0,329
FEV₁ (z-score)	-0,05	-0,20 – 0,10	0,494
MMEF (z-score)	0,14	-0,01 – 0,28	0,075

Al ampliar el número de exploraciones realizadas en el seguimiento longitudinal, se observó que se mantuvo el mismo patrón de relación entre el LCI y los parámetros de la espirometría que el observado en la determinación inicial: correlación negativa baja entre el LCI y el FVC y correlación negativa en grado moderado con FEV₁ y MMEF expresados en z-score (tabla 25).

Tabla 25. Relación entre los valores de LCI y los parámetros de la espirometría forzada realizada el mismo día que el LCI en pacientes con fibrosis quística estables clínicamente (n = 201) durante el seguimiento longitudinal.

	R ²	IC 95%	P
FVC (%)	-0,23	-0,36 – -0,08	0,003
FVC (z-score)	-0,10	-0,05 – 0,25	0,174
FEV₁ (%)	-0,37	-0,50 – -0,24	<0,001
FEV₁ (z-score)	-0,56	-0,65 – -0,45	<0,001
MMEF (%)	-0,45	-0,56 - -0,32	<0,001
MMEF (z-score)	-0,48	-0,59 - -0,36	<0,001

De la misma manera que ocurrió con el LCI, los valores de la espirometría forzada se mantuvieron estables a lo largo del tiempo sin observarse diferencias significativas ($p > 0,051$; tabla 26).

Tabla 26. Seguimiento longitudinal de la espirometría forzada en los pacientes con fibrosis quística en situación de estabilidad clínica (valores expresados como mediana y rango intercuartil).

FVC	% teórico	z-score
Basal (n = 72)	103,0 (93,5 – 111,5)	0,21 (-0,56 – 0,79)
6-12 meses (n = 19)	107,0 (101,5 – 113,0)	0,88 (0,27 – 1,70)
1-2 años (n = 22)	102,5 (93,0 – 114,0)	0,74 (-0,03 – 1,31)
2-3 años (n = 16)	109,0 (97,0 – 113,5)	0,24 (-0,29 – 0,85)
3-4 años (n = 15)	106,0 (95,3 – 110,5)	0,49 (-0,41 – 0,86)
4-5 años (n = 13)	108,0 (97,0 – 113,0)	0,38 (-0,11 – 0,92)

FEV ₁	% teórico	z-score
Basal (n = 72)	97,6 (86,0 – 107,0)	-0,11 (-0,91 – 0,43)
6-12 meses (n = 19)	99,0 (91,3 – 107,0)	0,16 (-0,55 – 0,81)
1-2 años (n = 22)	105,0 (86,0 – 110,0)	0,12 (-1,01 – 0,87)
2-3 años (n = 16)	101,0 (90,0 – 109,5)	-0,03 (-0,83 – 0,70)
3-4 años (n = 15)	107,0 (90,3 – 115,0)	0,86 (-0,55 – 1,27)
4-5 años (n = 13)	107,0 (97,3 – 113,0)	0,56 (-0,26 – 1,02)

MMEF	% teórico	z-score
Basal (n = 68)	83,5 (70,5 – 102,0)	-0,56 (-1,31 – 0,32)
6-12 meses (n = 18)	91,0 (68,0 – 115,0)	-0,40 (-1,82 – 0,03)
1-2 años (n = 22)	86,5 (71,0 – 114,0)	-0,69 (-1,30 – 0,12)
2-3 años (n = 16)	96,5 (66,0-108,5)	-0,24 (-1,38 – 1,41)
3-4 años (n = 15)	112,0 (76,8 – 143,5)	0,52 (-1,01 – 1,67)
4-5 años (n = 13)	111,0 (102,5 – 126,3)	0,32 (-0,38 – 0,99)

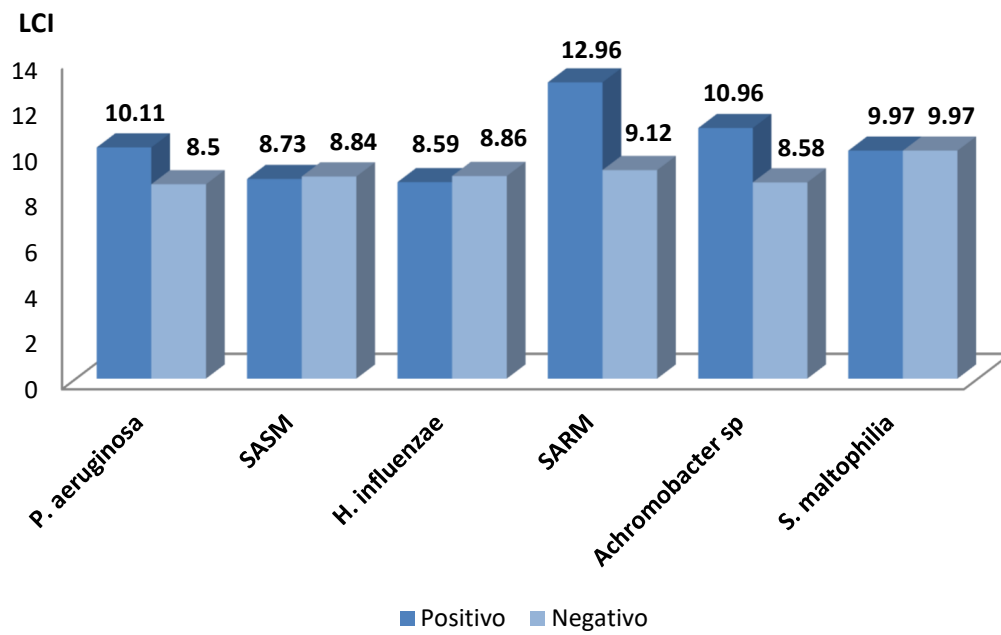
Existió una relación significativa entre la presencia de valores más elevados de LCI y la colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Achromobacter sp.*, y *Stenotrophomonas maltophilia* (tabla 27). No existió relación con la colonización por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, ni con *Haemphilus influenzae* (tabla 27).

Tabla 27. Relación entre los valores de LCI obtenidos durante el seguimiento longitudinal en pacientes con fibrosis quística estables y la presencia de colonización bacteriana.

	Mediana (IQR)	P
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Positivo (n = 23)	10,11 (8,96 – 13,03)	0,001
Negativo (n = 171)	8,50 (7,34 – 9,75)	
<i>Staphylococcus aureus sensible a la meticilina</i>		
Positivo (n = 42)	8,73 (7,48 – 9,67)	0,933
Negativo (n = 152)	8,84 (7,43 – 10,17)	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Positivo (n = 47)	8,59 (7,12 – 9,60)	0,099
Negativo (n = 147)	8,86 (7,52 – 10,19)	
<i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i>		
Positivo (n = 4)	12,96 (10,01 – 18,31)	0,032
Negativo (n = 244)	9,12 (7,64 – 11,03)	
<i>Achromobacter sp.</i>		
Positivo (n = 9)	10,96 (9,62 – 16,08)	0,001
Negativo (n = 185)	8,58 (7,43 – 9,90)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
Positivo (n = 8)	9,97 (8,70 – 16,30)	0,034
Negativo (n = 186)	8,63 (7,43 – 9,91)	

En la figura 26 hemos representado la variación de la mediana del LCI en función de la colonización bacteriana.

Figura 26. Índice de aclaramiento pulmonar en los pacientes con y sin colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, SASM, *Haemophilus influenzae*, SARM, *Achromobacter sp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*.



DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado para evaluar si la determinación del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) en pacientes de 3 a 18 años con fibrosis quística es adecuada para detectar precozmente las alteraciones pulmonares, su relación con otros indicadores de esta alteración (TAC pulmonar, espirometría) y la influencia de otros factores como la colonización microbiológica.

7.1. Factibilidad de la determinación del índice de aclaramiento pulmonar en la edad pediátrica

En este estudio hemos comprobado que la determinación del LCI es factible en la mayoría de los pacientes pediátricos de 3 a 18 años afectados de fibrosis quística. De hecho, 89 de las 93 pruebas realizadas a nivel basal, es decir, el 95,6% de las primeras determinaciones hechas en cada paciente fueron de buena calidad. Cuando ampliamos la muestra e incluimos también las sucesivas pruebas realizadas vimos que, de 298 determinaciones de LCI, 261 (87,6%) pasaron el control de calidad y, por lo tanto, se descartaron solo el 12,4%.

Estos resultados son similares a los publicados por O'Neill et al. con un 12% de pruebas no aceptables tras hacer la lectura en un laboratorio de función pulmonar centralizado⁶⁹ y son mejores que los resultados publicados por Jensen et al. y por Frauchiger et al. que rechazaron el 26,6% y el 25% de los test realizados^{68,71}. En el estudio de Jensen et al. el 60,8% de las pruebas se rechazaron debido a varios problemas técnicos y el 39,2% por patrón respiratorio inestable⁶⁸.

En nuestra cohorte, el motivo principal para rechazar las pruebas (37,8%) fue, también, la presencia de un patrón respiratorio inestable. Para la realización de esta prueba, es imperativo que el paciente respire a volumen corriente y con una frecuencia respiratoria dentro de la normalidad para su edad. En la edad pediátrica conseguir este patrón

respiratorio estable y mantenido durante todos los minutos que dura la prueba puede representar un reto.

El 62,2% restante de las pruebas rechazadas fue debido, por este orden, a fugas a nivel de la interfase, a no ser reproducibles o a fugas a nivel del tubo de nafion. Las fugas a nivel de la interfase bucal o nasobucal se producen por pequeños movimientos del paciente que imposibilitan el sellado con la interfase y causan la entrada de aire ambiente al circuito, con el consiguiente aumento de la concentración de nitrógeno analizado. La no reproducibilidad de las determinaciones puede ser por disponer solamente de una determinación o por una elevada variabilidad entre los valores obtenidos. Por último, encontramos las fugas a nivel del tubo de nafion, a través del cual circula el aire hasta el sensor de concentración de oxígeno del circuito. El tubo de nafion está formado por una membrana semipermeable altamente selectiva al vapor de agua. Debe estar en perfecto estado para que la concentración de oxígeno medida corresponda a la que realmente está en el sistema.

7.2. Valores del índice de aclaramiento pulmonar en nuestra población con fibrosis quística

Además de ser una técnica factible en pacientes pediátricos de 3 a 18 años, hemos observado que el LCI está elevado en los pacientes con fibrosis quística y que, por lo tanto, detecta la presencia de una ventilación heterogénea debido a la característica distribución de la obstrucción bronquial en la fibrosis quística. En nuestra cohorte, la mediana del valor de LCI realizado en aquellos pacientes que en la primera visita se encontraban en fase de estabilidad respiratoria fue de 8,94. Cuando ampliamos la muestra e incluimos todas las pruebas hechas en estabilidad respiratoria, el valor de LCI fue de 8,86.

No existen actualmente en la literatura unos valores de referencia aceptados universalmente como valores de normalidad en la población pediátrica. En estudios realizados en muestras de población pediátrica sana, el LCI osciló desde 5,5 (IQR 4,6 –

6,4)⁸⁰, 6,1 (DE 0,9)⁶³, 6,45 (DE 0,49)⁷⁵ hasta 6,8 (DE 0,3)⁷⁸, 6,96 (DE 0,45)⁶⁴. El grupo multicéntrico internacional *Global Lung Function Initiative* (GLI) está trabajando en la realización de unos valores de referencia que puedan ser utilizados de forma generalizada.

En diversos estudios realizados se han observado resultados bastantes dispares del valor del LCI en poblaciones pediátricas con fibrosis quística, en lo que puede haber influido las características de la población, el tipo de aparato y la técnica utilizada: 6,7 (DE 1,1)¹⁵², 6,67 (DE 0,35)¹⁴⁹, 7,2 (IQR 6,1 – 8,9)⁸⁰, 7,30 (DE 0,50)¹³¹, 7,6 (DE 0,6)⁷⁸, 8,0 (DE 1,9)¹⁵³, 8,9 (IQR 6,4 – 16,2)¹⁵⁴, 9,92 (DE 2,38)⁶⁴, 11,53 (DE 2,86)⁷⁵, 12,0 (DE 3,9)⁶³.

En reuniones de expertos se suele usar el valor 7,5 como punto de corte para referirse al valor de LCI considerado patológico en el paciente con FQ. Nuestros resultados aportan un valor para los pacientes con FQ superior a este punto de corte, de acuerdo con otros publicados en la literatura. Es necesario que se defina de una manera consensuada en la literatura a partir de qué valor se considera que el LCI está alterado en la población con FQ, unificando criterios de valoración, de control de calidad y aceptabilidad de las pruebas. Aun así, es posible que un único valor no pueda representar a todos los pacientes, sino que debamos de hablar de distintos puntos de corte en función del genotipo, del tratamiento que reciben y de la presencia de colonizaciones bacterianas y lesiones estructurales a nivel pulmonar.

En nuestra cohorte, observamos que el LCI varió en función del genotipo causante de la fibrosis quística: desde 10,13 para los homocigotos de la mutación F508del hasta 8,91 para los heterocigotos de la mutación F508del y 7,94 para los pacientes con otro genotipo, siendo más elevado en aquellos genotipos asociados a enfermedad pulmonar de mayor gravedad y peor evolución.

Desde el punto de vista del tratamiento, constatamos que aquellos pacientes con mayor carga de tratamiento presentaron una tendencia a tener valores de LCI más elevados. Es decir, se trata de pacientes con una enfermedad pulmonar más avanzada en los que se usan todas las opciones terapéuticas disponibles. Sin embargo, únicamente encontramos

significación estadística entre el LCI aumentado y el tratamiento con azitromicina y con dornasa alfa. En la literatura, Hardaker et al. también reportan LCI aumentado ($p = 0,023$) en el grupo de pacientes tratados con dornasa alfa¹⁰³.

Más allá de la importancia de poner un punto de corte general, a partir del cual consideramos que el LCI está elevado en los pacientes con fibrosis quística, es también importante establecer el valor inicial obtenido en un paciente como valor de referencia y estudiar su variación en el tiempo. De esta manera, sabiendo cuál es el LCI basal de cada paciente podremos interpretar y buscar causas a las posibles variaciones futuras: si el LCI aumenta pensaríamos en progresión de la enfermedad pulmonar, aparición de nuevas colonizaciones o una exacerbación respiratoria y, si disminuye, objetivaríamos la respuesta a nuevos tratamientos farmacológicos o de fisioterapia.

A pesar de tratarse de pacientes con una enfermedad pulmonar crónica y progresiva, en nuestra cohorte, observamos que el LCI no se deterioró con la edad y que, durante los 5 años de seguimiento realizado, se mantuvo en valores alrededor de 8-9. Esta estabilidad de los valores del LCI durante la edad pediátrica puede representar un indicador de buen control clínico de la enfermedad pulmonar en esta cohorte. Se trata de una serie de pacientes pediátricos, es decir, en etapas precoces de inflamación pulmonar, con menor daño estructural pulmonar y menor tasa de colonizaciones bacterianas respecto a la población adulta. Además, forman parte de una unidad especializada en fibrosis quística con seguimiento multidisciplinar por parte de las distintas especialidades implicadas en esta enfermedad. Son pacientes a los que se instauran precozmente todos los tratamientos necesarios para mantenerlos el máximo de estables y evitar que su enfermedad progrese.

En este sentido, reflejando este buen control clínico, nuestra población presentó datos antropométricos y espirométricos dentro de la normalidad con altura, peso, IMC, FVC, FEV₁, y MMEF cercanos al percentil 50 de la población sana de su edad y, además, mostró poca afectación a nivel radiológico: casi una cuarta parte de ellos (23,7%) tuvieron un TC normal y, el resto, presentaron una puntuación baja en la escala de Brody.

No obstante, encontramos una correlación, aunque baja, entre el LCI y el peso ($R^2 = -0,34$), la altura ($R^2 = -0,27$) y el IMC ($R^2 = -0,27$) de los pacientes, es decir, los pacientes con menor IMC, menor peso o menor altura tuvieron tendencia a tener un LCI más elevado. Los pacientes con peores datos antropométricos son aquellos que presentan un peor control de su enfermedad y, por lo tanto, mayor estado proinflamatorio.

Nuestros resultados son parecidos a los obtenidos por Svedberg et al. que publicaron que los cambios del LCI a los 12 meses respecto al valor basal en una población pediátrica de 6 a 17 años con fibrosis quística en situación de estabilidad clínica no fueron estadísticamente significativos¹⁵⁴.

Por otro lado, Aurora et al. encontraron una correlación estadística positiva baja entre el LCI y la edad de los pacientes, es decir, a mayor edad presentaron mayor LCI ($R^2 = 0,30$; $p = 0,008$)⁷⁵, y Stanojevic et al. describieron que el LCI aumentaba de promedio 0,4 puntos cada año⁶¹. Por lo tanto, existe controversia con los datos publicados en la literatura, respecto a la variación del LCI con la edad en los pacientes con fibrosis quística, seguramente debido a diferencias en las características de los pacientes incluidos. También en ello puede influir la variabilidad normal de las determinaciones de LCI en estos pacientes. Green et al. vieron que la variabilidad del LCI realizado mensualmente durante un periodo de 12 meses fue del 8,2%¹²⁶.

En nuestra cohorte, el LCI fue estadísticamente superior en aquellos pacientes con agudización respiratoria respecto a los pacientes que se encontraban en situación de estabilidad clínica ($p < 0,001$). También, Stanojevic et al. vieron que los pacientes con congestión nasal o tos y clasificados como exacerbación respiratoria presentaban un valor de LCI un punto superior a los pacientes no agudizados⁶¹.

7.3. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la espirometría

En este trabajo hemos analizado la correlación entre el LCI y las variables de la espirometría forzada FVC, FEV₁ y MMEF realizada el mismo día de la determinación inicial del LCI y en el seguimiento evolutivo. Hemos encontrado una correlación negativa moderada con el FEV₁ (R^2 entre -0,56 - -0,62) y con los mesoflujos (R^2 entre -0,48 y -0,62). La relación con el FVC ha sido menos intensa, con una correlación negativa baja (R^2 -0,26).

Por lo tanto, los niños que tuvieron un LCI más elevado presentaron un FEV₁ y mesoflujos (MMEF) disminuidos. Es decir, existe una tendencia a la disminución de las variables FEV₁ y MMEF de forma paralela al aumento del LCI que indica una ventilación heterogénea debido a la presencia de inflamación y obstrucción bronquial. Esta relación fue de una intensidad moderada, no disminuyendo los valores de la espirometría en todos los pacientes que aumentó el LCI.

Nuestros resultados concuerdan con los publicados en la literatura por Mulligan et al. que reportaron una correlación negativa alta ($R^2 = -0,71$)⁶⁴ entre el LCI y FEV₁ y por Aurora et al. que encontraron una correlación negativa moderada ($R^2 = 0,63$) entre el LCI y el FEV₁ y hacen hincapié al hecho de que solamente el 5% de su cohorte presentó un LCI normal, mientras que el 50% tenía un FEV₁ normal⁷⁵. También encontraron una correlación negativa entre el LCI y los mesoflujos ($R^2 = 0,46$) y vieron que el 54% de su cohorte presentaba mesoflujos dentro de la normalidad. Gustafsson et al. también reportaron que la mayoría de su población pediátrica presenta FEV₁ y mesoflujos dentro de la normalidad pero con LCI anormal⁹³. En nuestra serie, el 74,1% de los pacientes presentaron un valor de LCI elevado, mientras que en solo el 13,1% estuvo disminuido el FEV₁ y en el 18,4% el MMEF.

Al analizar la evolución de los parámetros espirométricos en nuestra cohorte no detectamos un empeoramiento a medida que pasa el tiempo. Los pacientes tenían una espirometría basal dentro de la normalidad con una mediana del z-score del FVC, FEV₁ y mesoflujos cercana a 0 que en el seguimiento a los 6-12 meses, 1-2 años, 2-3 años continuó en valores parecidos sin que encontráramos diferencias estadísticamente

significativas respecto al valor inicial. Creemos que estos resultados se pueden atribuir al buen control clínico que se consigue actualmente de los pacientes pediátricos con fibrosis quística. Sin embargo, el LCI basal estuvo elevado (LCI = 8,94) y se mantuvo así a los 6-12 meses, 1-2 años, 2-3 años sin cambios significativos. Es decir, nuestra población presenta una ventilación heterogénea detectada por LCI que no se puede objetivar con el uso de la espirometría. Por lo tanto, el LCI detecta la enfermedad e inflamación pulmonar más precozmente que la espirometría.

Además, cuando analizamos la proporción de LCI normal y alterado por franjas de edad (de los 3-6 años, 7-12 años y 13-18 años) observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas y que, por lo tanto, el daño pulmonar se instaura en etapas precoces de la enfermedad. De esta manera, implementar la determinación del LCI en la práctica clínica habitual ayudaría a detectar precozmente el daño generado por la inflamación bronquial.

Aurora et al. y Hardaker et al. van más allá y concluyen que el LCI elevado en la edad preescolar es un factor predictivo de FEV₁ alterado en la edad escolar^{97,103}. Nuestros resultados no apoyan esta afirmación puesto que nuestra población escolar sigue presentando una espirometría dentro de la normalidad.

7.4. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la tomografía computarizada

En este estudio, hemos analizado la relación entre el LCI y el TC. A pesar de partir de una población pediátrica con pocas lesiones estructurales a nivel pulmonar, con una puntuación en la escala de Brody baja, de 4 (rango entre 0 y 40,5), hemos encontrado una correlación importante entre el valor del LCI y el resultado de la escala de Brody.

Encontramos una correlación positiva alta ($R^2 = 0,82$) entre la puntuación obtenida en la escala de Brody y el resultado del LCI, en la determinación realizada en los pacientes con estabilidad clínica. Es decir, a mayor score de Brody obtenemos LCI más elevados.

Cuando en este análisis incluimos, además, los pacientes con agudización respiratoria observamos que esta correlación aumentaba a $R^2 = 0,88$. Por lo tanto, independientemente de si la causa de las alteraciones estructurales pulmonares es aguda o crónica, una puntuación aumentada en la escala de Brody se asocia a un LCI más elevado, expresión de una ventilación heterogénea.

Ramsey et al. encontraron que el LCI se correlacionaba con la presencia de lesión estructural pulmonar pero que presentaba un valor predictivo negativo bajo para la detección de bronquiectasias en la edad preescolar¹¹¹. Kongstad et al. y Ellemunter et al. describieron una correlación positiva moderada entre el LCI y el TC ($R^2 = 0,53$ y $0,54$ respectivamente)^{115,95}.

Dado que el LCI es una herramienta no invasiva y factible desde la edad preescolar y que, en cambio, la realización del TC tiene el inconveniente de la irradiación de los pacientes, establecer una monitorización basal a través del LCI podría orientar al clínico sobre la necesidad de realizar una prueba de imagen y, así, indicar las exploraciones de forma individual. De esta manera, un paciente con LCI estable respecto a su basal podría alargar el tiempo entre exploraciones radiológicas y, un paciente en el que se detecta un aumento progresivo del LCI, podría requerir la realización del TC pulmonar.

Las limitaciones encontradas por Ramsey et al., en el sentido de la no detección precoz de bronquiectasias mediante la determinación del LCI, podrían apoyar esta propuesta de adaptar los protocolos sin sustituir totalmente la realización del TC. Además, se suman a otras limitaciones que puede tener el LCI en relación al TC y a aspectos que no conocemos como, por ejemplo, de qué tipo de lesión estructural pulmonar se trata – atrapamiento aéreo, bronquiectasias, taponamiento de moco, engrosamientos peribronquiales o lesiones en el parénquima-, qué extensión indica un LCI elevado, qué combinación de lesiones estructurales producen dicho aumento o qué significa un LCI aumentado sin lesiones estructurales.

Por otro lado, hemos encontrado una correlación negativa baja entre la escala de Brody y FVC (z-score), FEV₁ (%) y mesoflujos (z-score), con $R^2 = -0,27$, $-0,42$ y $-0,48$ respectivamente. Es decir, a medida que progresa la enfermedad estructural pulmonar

obtenemos mayor puntuación del score de Brody y existe una tendencia, solo discreta, a tener peores valores en la espirometría. De esta manera, la espirometría refleja peor que la determinación del LCI la progresión de la enfermedad pulmonar, detectada por el desarrollo de alteraciones estructurales en el TC pulmonar.

Nuestros resultados están de acuerdo con los hallazgos de Gustafsson et al., que encontraron también una mayor correlación entre el TC y el LCI ($R^2 = 0,85$) que con FEV_1 ($R^2 = -0,62$) y con mesoflujos ($R^2 = -0,66$)¹¹², y Owens et al., que encontraron una correlación entre el score de Brody y el LCI ($R^2 = 0,77$) superior a la correlación entre el score de Brody y la espirometría ($R^2 = -0,43$)¹⁵⁵. Incluso algunos autores no han encontrado una correlación entre el TC y el FEV_1 ⁹⁵.

Sin embargo, como hemos comentado, la correlación entre el resultado del LCI y el TC no es perfecta y, en determinados pacientes, no reflejará de forma adecuada la presencia de alteración pulmonar por lo que, seguramente, será el uso conjunto de todas las herramientas disponibles lo que permitirá llevar a cabo una mejor monitorización de esta enfermedad.

7.5. Relación entre el índice de aclaramiento pulmonar y la colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos

Determinar la relación entre el LCI y el estado de colonización bacteriana en niños con fibrosis quística es importante para poder entender todas las implicaciones del resultado de esta prueba de función pulmonar. En nuestra cohorte, existió una relación estadísticamente significativa entre la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y el LCI, siendo este más elevado en pacientes con cultivo positivo a *Pseudomonas aeruginosa*. Lo mismo ocurrió con los cultivos positivos a *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, *Achromobacter sp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es decir, la colonización bacteriana por estos microorganismos agrava el estado inflamatorio crónico propio de la fibrosis quística resultando en LCI más elevados.

Varios autores han encontrado resultados similares, asociando la elevación del LCI a la colonización bacteriana y proponiendo el LCI como herramienta que permite detectar tempranamente cambios en el estado microbiológico de esta enfermedad^{92,129,128,150}. Además, erradicar el estado de portador de determinadas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* tiene un importante impacto en la progresión de la enfermedad pulmonar, por lo que su prevención y su tratamiento precoz siempre han sido prioritarios en el seguimiento de estos pacientes. Disponer de nuevas herramientas para monitorizar el efecto de las colonizaciones podría ayudar a mejorar su erradicación.

De acuerdo con Vermeulen et al., el LCI no solamente aumenta ante la presencia de colonizaciones o infecciones bacterianas¹³¹, sino que disminuye como respuesta a su tratamiento. Asimismo, Vanderhelst et al. demostraron una disminución estadísticamente significativa del LCI ($p = 0,014$) tras la erradicación del *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*¹³².

Cuando analizamos los datos de la literatura respecto a la evolución del LCI tras el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares observamos datos heterogéneos¹⁵⁶: Rayment et al. publicaron que el LCI empeora respecto al basal del paciente ante la presencia de síntomas y que, tras el tratamiento antibiótico, vuelve a su estado basal¹³³. Robinson et al. encontraron que el LCI al alta fue de forma estadísticamente significativa ($p = 0,03$) menor respecto al LCI al ingreso en aquellos pacientes hospitalizados para recibir tratamiento intravenoso por una exacerbación respiratoria⁹⁹. Hatziagorou et al. comunicaron los mismos resultados con disminución del LCI ($p = 0,0001$) realizado un mes después de recibir antibioterapia intravenosa, como tratamiento de una exacerbación pulmonar, respecto al LCI realizado en el diagnóstico de la exacerbación¹³⁰. Sin embargo, Welsh et al. no encontraron mejoría del LCI al alta respecto al LCI al ingreso en pacientes hospitalizados por una exacerbación pulmonar¹³⁴. Refieren que puede ser debido a que, inmediatamente después del tratamiento antibiótico y, juntamente con el aumento de la fisioterapia respiratoria durante la hospitalización, los pacientes pueden reclutar áreas de ventilación, aumentando la heterogeneidad. Una vez establecido el potencial uso del LCI como monitorización de la respuesta al tratamiento de las exacerbaciones pulmonares, es

necesario protocolizar en qué momento es adecuado realizar las determinaciones y cómo interpretarlas.

Para concluir, el LCI es una prueba de función pulmonar cuya realización es factible en niños mayores de 3 años con fibrosis quística y que indica falta de homogeneidad en la ventilación pulmonar debida a la presencia de obstrucción bronquial secundaria a la inflamación. Su implementación en la práctica clínica no solamente complementaría la información que disponemos en la actualidad sino que, además, aportaría datos para instaurar estrategias terapéuticas y de seguimiento de forma temprana. Sin embargo, existen numerosas limitaciones para realizar una correcta interpretación, seguramente impuestas por la tradición de protocolizar puntos de corte estándares para todos los pacientes con fibrosis quística.

Probablemente, la instauración de la medición del LCI implica un cambio en este paradigma y requiere una interpretación individualizada teniendo en cuenta de qué LCI basal partimos, de qué espirometría, qué colonizaciones, qué tipo y extensión de lesiones estructurales, qué tratamientos recibe y cuál es la sintomatología actual. Este enfoque individualizado se hace más necesario hoy en día cuando, no solamente la mayoría de pacientes con fibrosis quística se diagnostican a través del cribado neonatal y en una etapa muy temprana de su enfermedad sino que, además, muchos de ellos tienen acceso a tratamientos moduladores que disminuyen drásticamente la presencia de inflamación y alargan su esperanza de vida. Es por este motivo que el futuro inmediato requiere herramientas sensibles para la detección precoz de la progresión de la enfermedad pulmonar que no sean invasivas ni perjudiciales para el paciente.

CONCLUSIONES

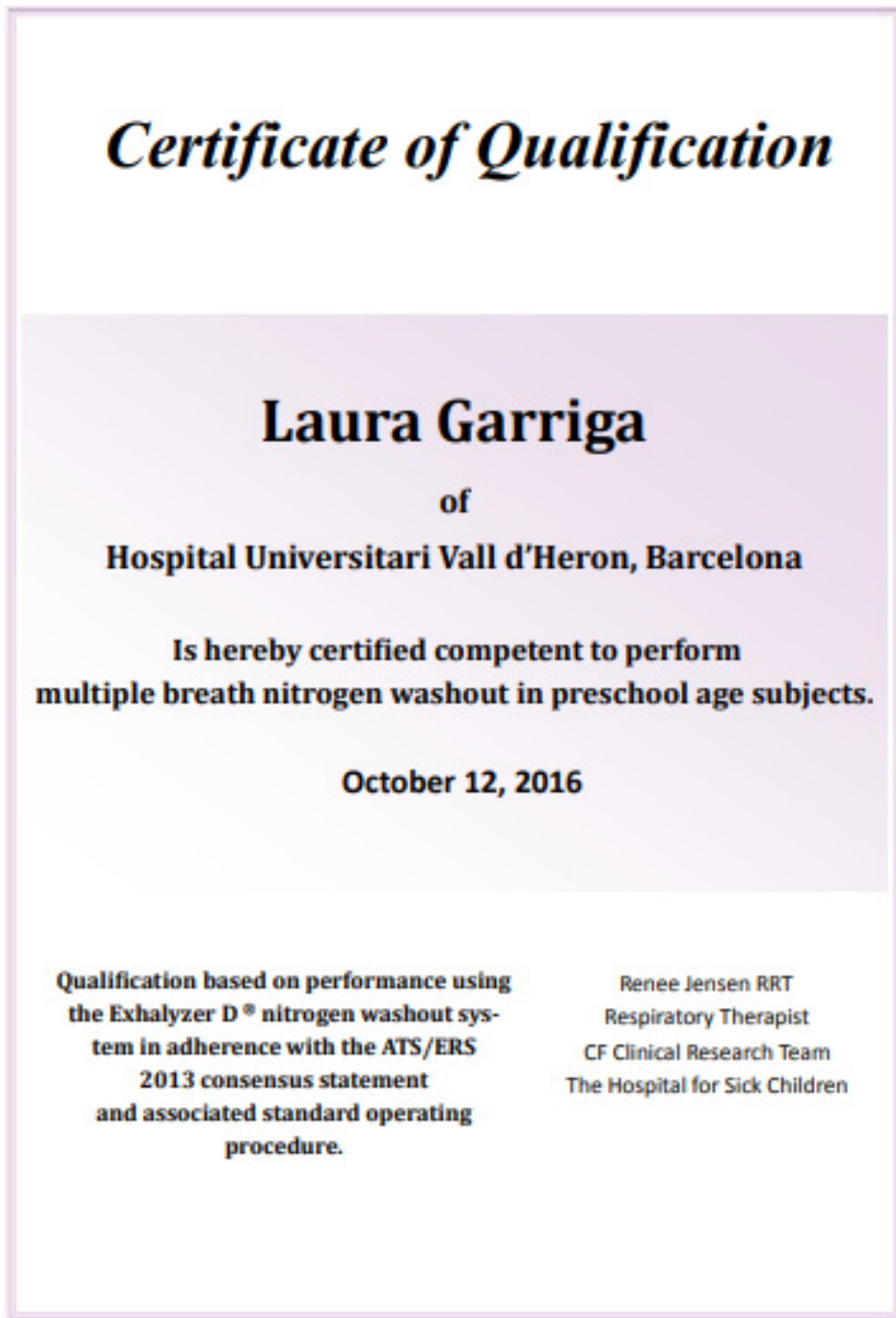
8. CONCLUSIONES

1. La determinación del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) mediante la técnica del lavado pulmonar con respiraciones múltiples es factible en pacientes pediátricos de 3 a 18 años afectados de fibrosis quística y es una herramienta útil para monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar.
2. La mayoría de los niños con fibrosis quística presentan una distribución de la ventilación heterogénea puesta de manifiesto por la determinación del LCI, pero tienen una espirometría dentro de la normalidad.
3. Las variables de la espirometría FEV₁ y MMEF (mesoflujos) disminuyen ante la presencia de heterogeneidad pulmonar detectada a través del LCI aumentado, pero la correlación entre ambas técnicas es solo moderada.
4. El LCI se correlaciona mejor que la espirometría con la presencia de lesiones estructurales pulmonares, presentando una correlación elevada con el resultado de la escala de Brody de valoración del TC pulmonar.
5. Las lesiones pulmonares propias de la fibrosis quística están presentes antes de que se puedan detectar a través de las pruebas de función pulmonar habitualmente usadas como la espirometría. Instaurar la determinación del LCI en la práctica clínica habitual ayudaría a su detección precoz.
6. El LCI se encuentra más elevado en los pacientes con exacerbación respiratoria o con determinadas colonizaciones bacterianas y puede ser una herramienta adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Anexo I. Certificación a través del Hospital Sick Children para la realización del índice de aclaramiento pulmonar a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones



9.2. Anexo II. Certificación a través del Hospital Royal Brompton y de la ECFS-CTN para la realización del índice de aclaramiento pulmonar a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones



9.3. Anexo III. Aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitari Vall d'Hebron



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 440 el pasado 12/06/2020 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)64/2020, con fecha 05/02/2020, titulado “*Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar.*” que tiene como investigador principal a la Dra. LAURA GARRIGA GRIMAU del Servicio de Neumología Pediátrica de nuestro Centro.

Versión de documentos:

Memoria de Proyecto	Versión 2 del 30 mayo 2020
HIP/CI	Versión 2 del 30 mayo 2020

El resultado de la evaluación fue el siguiente: **Aprobado**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

- **Presidente:**
SOLEDAD GALLEGO MELCÓN - Médico

**Vicepresidente:**

- JOAN SEGARRA SARRIES - Abogado

Secretario:

- MIREIA NAVARRO SEBASTIAN - Química

Vocales:

- LLUIS ARMADANS GIL - Médico
- FERNANDO AZPIROZ VIDAUR - Médico
- VALENTINA BALASSO - Médico
- INES M DE TORRES RAMÍREZ - Médico
- ELADIO FERNÁNDEZ LIZ - Farmacéutico Atención Primaria
- INMACULADA FUENTES CAMPS - Médico Farmacólogo
- JAUME GUARDIA MASSÓ - Médico
- JUAN CARLOS HORTAL IBARRA - Profesor de Universidad
- MARIA LUJAN IAVECCHIA - Médico Farmacólogo
- ALEXIS RODRIGUEZ GALLEGO - Médico Farmacólogo
- JUDITH SANCHEZ RAYA - Médico
- MARTA SOLÉ ORSOLA - Personal de Enfermería
- PILAR SUÑÉ MARTÍN - Farmacéutica Hospital
- VÍCTOR VARGAS BLASCO - Médico
- ESTHER CUCURULL FOLGUERA - Médico Farmacólogo
- GLORIA GÁLVEZ HERNANDO - Personal de Enfermería
- ORIOL ROCA GAS - Médico
- ESPERANZA ZURIGUEL PEREZ - Personal de Enfermería
- ANA BELÉN ESTÉVEZ RODRÍGUEZ - Abogada experta en protección de datos

En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Firmado digitalmente por
 MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
 Fecha: 2020.06.16 11:02:18
 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria técnica CEIM HUVH

9.4. Anexo IV. Hoja de Información al paciente menor de edad que sea mayor de 12 años para participar en un proyecto de investigación

Proyecto de investigación titulado: Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar (LCI).

Investigador principal Dra. Laura Garriga

Servicio Neumología pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es validar la técnica de medición del LCI en pacientes pediátricos afectados de FQ y en controles sanos estableciendo valores de normalidad por edad.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la validación de la técnica de medición del LCI y sus valores de normalidad por edad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que sufren Fibrosis Quística y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Procedimientos del estudio

El Índice de Aclaramiento Pulmonar o Lung Clearance Index (LCI) es una prueba que mide si el aire que respiramos se distribuye bien en los dos pulmones o si existe alguna

zona a la que no llega bien por estar obstruida. Para hacer la prueba los niños o niñas tienen solamente que respirar de forma tranquila a través de una mascarilla.

Si decide participar se le realizará una historia clínica, una exploración física y se medirá el índice de aclaramiento pulmonar. El LCI se realiza a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones. Para la realización de esta prueba solo tendrá que respirar de forma normal y tranquila a través de una boquilla que estará conectada al aparato, durante aproximadamente 3-5 minutos. Repetiremos la prueba 3 veces consecutivas. Durante la prueba le pondremos un video que usted podrá elegir para que esté entretenido respirando tranquilamente. La realización del índice de aclaramiento pulmonar se llevará a cabo en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Molestias y posibles riesgos derivados de su participación en el estudio:

La realización del índice de aclaramiento pulmonar puede provocar una sensación de sequedad a nivel de la faringe que desaparece bebiendo un poco de agua.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio.

En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la Unidad de Fibrosis Quística, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con los derechos que le confiere la normativa vigente en Protección de datos de Carácter Personal podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, limitación de tratamiento, supresión, portabilidad y oposición, dirigiendo su petición al investigador principal del estudio o al Delegado de protección de datos (dpd@ticsalutsocial.cat).

Desde la Unidad Legal de la Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron resolveremos todas las dudas, quejas, aclaraciones, sugerencias y atenderemos al ejercicio de los derechos a través del correo electrónico: lopd@vhir.org , o por correo postal a: Paseo Vall d'Hebron 119-129, Edificio Mediterránea 2ª Planta, -08035 Barcelona-. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Participación voluntaria y derecho de revocación del consentimiento:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Laura Garriga del Servicio de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. Tel. 934893171

9.5. Anexo V. Hoja de Información a los padres/tutores del paciente para participar en un proyecto de investigación

Proyecto de investigación titulado: Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar (LCI).

Investigador principal Dra. Laura Garriga

Servicio Neumología pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística

Objetivos:

Le solicitamos la participación de su hijo o hija en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es validar la técnica de medición del LCI en pacientes pediátricos afectados de FQ y en controles sanos estableciendo valores de normalidad por edad.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no que su hijo o hija participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Beneficios:

Es posible que de la participación de su hijo o hija en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la validación de la técnica de medición del LCI y sus valores de normalidad por edad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que sufren Fibrosis Quística y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Procedimientos del estudio

El Índice de Aclaramiento Pulmonar o Lung Clearance Index (LCI) es una prueba que mide si el aire que respiramos se distribuye bien en los dos pulmones o si existe alguna

zona a la que no llega bien por estar obstruida. Para hacer la prueba los niños o niñas solamente tienen que respirar de forma tranquila a través de una mascarilla. Si decide que su hijo o hija participe en este estudio se le realizará una historia clínica, una exploración física y se medirá el índice de aclaramiento pulmonar a su hijo o hija. El LCI se realiza a través de la técnica del lavado pulmonar de múltiples respiraciones. Para la realización de esta prueba su hijo o hija solo tendrá que respirar de forma normal y tranquila a través de una boquilla o de una mascarilla puesta en su cara que estará conectada al aparato, durante aproximadamente 3-5 minutos. Repetiremos la prueba 3 veces consecutivas. Durante la prueba pondremos un vídeo de dibujos animados que podrán elegir para que esté entretenido respirando tranquilamente. La realización del índice de aclaramiento pulmonar se llevará a cabo en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Molestias y posibles riesgos derivados de su participación en el estudio:

La realización del índice de aclaramiento pulmonar puede provocar una sensación de sequedad a nivel de la faringe que desaparece bebiendo un poco de agua.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio.

En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre de su hijo o hija. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad de su hijo o hija no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la Unidad de Fibrosis Quística, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con los derechos que le confiere la normativa vigente en Protección de datos de Carácter Personal podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, limitación de tratamiento, supresión, portabilidad y oposición, dirigiendo su petición al investigador principal del estudio o al Delegado de protección de datos (dpd@ticsalutsocial.cat).

Desde la Unidad Legal de la Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron resolveremos todas las dudas, quejas, aclaraciones, sugerencias y atenderemos al ejercicio de los derechos a través del correo electrónico: lopd@vhir.org , o por correo postal a: Paseo Vall d'Hebron 119-129, Edificio Mediterránea 2ª Planta, -08035 Barcelona-. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque su hijo o hija deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque su hijo o hija deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para la salud de su hijo o hija que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Participación voluntaria y derecho de revocación del consentimiento:

Debe saber que la participación de su hijo o hija en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Laura Garriga del Servicio de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. Tel. 934893171

9.6. Anexo VI. Consentimiento informado para menores de 12 años

Título del estudio: **Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar (LCI).**

Yo, _____ (Nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que se puede retirar del estudio: 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que _____, (nombre y apellido del participante) de quien soy representante legal, participe en el estudio.

Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno para añadir nuevos datos a los recogidos: Si No

Fecha y firma

Fecha y firma

del padre/tutor

del investigador

9.7. Anexo VII. Consentimiento informado para mayores de 12 años

<p>Título del estudio: Alteración funcional respiratoria en niños con fibrosis quística. El papel del índice de aclaramiento pulmonar (LCI).</p>		
<p>Yo, _____ (Nombre y apellidos del participante) En presencia de mis padres o representantes legales,</p>		
<p>_____ (Nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)</p>		
<p>He leído la hoja de información que se me ha entregado.</p>		
<p>He podido hacer preguntas sobre el estudio.</p>		
<p>He hablado con: _____ (nombre del investigador).</p>		
<p>Comprendo que mi participación es voluntaria.</p>		
<p>Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos</p>		
<p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.</p>		
<p>Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno para añadir nuevos datos a los recogidos: Si No</p>		
Fecha y firma	Fecha y firma	Fecha y firma
del participante	del padre/tutor	del investigador

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatría*. 2019;90(4):251.e1-251.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2018.11.009
2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(5):893-899. doi:10.1111/apa.15155
3. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(4):146-150. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.013
4. Barrio Gómez De Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, et al. Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis. *An Pediatr*. 2009;71(3):250-264. doi:10.1016/j.anpedi.2009.06.020
5. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):86-102. doi:10.1016/S1569-1993(11)60014-3
6. Antos NJ, Savant AP. Cystic fibrosis year in review 2020: Section 2 pulmonary disease, infections, and inflammation. *Pediatr Pulmonol*. 2021;(April). doi:10.1002/ppul.25459
7. Davies G, Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(1):21-28. doi:10.1080/17476348.2017.1269604
8. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-173. doi:10.1016/j.jcf.2009.01.004

9. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 SUPPL.):S73-S93. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.001
10. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):323-329. doi:10.1016/j.jcf.2010.04.008
11. Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015;14(6):706-713. doi:10.1016/j.jcf.2015.01.001
12. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(3). doi:10.1002/14651858.CD001127.pub5
13. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-689. doi:10.1164/rccm.201207-1160OE
14. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016;137(4). doi:10.1542/peds.2015-1784
15. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline pharmacologic approaches to prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-1650. doi:10.1513/AnnalsATS.201404-166OC
16. Pressler T, Bohmova C, Conway S, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S75-S78. doi:10.1016/S1569-1993(11)60011-8

17. Cantón R, Máiz L, Escribano A, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):140-150. doi:10.1016/j.arbres.2014.09.021
18. Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, et al. A case of phage therapy against pandrug-resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-year-old lung-transplanted cystic fibrosis patient. *Viruses*. 2021;13(1). doi:10.3390/v13010060
19. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of Aerosolized Recombinant Human DNase on Exacerbations of Respiratory Symptoms and on Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. doi:10.1056/NEJM199409083311003
20. Bilton D, Canny G, Conway S, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S79-S81. doi:10.1016/S1569-1993(11)60012-X
21. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-216. doi:10.1183/09059180.00006512
22. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68(7):643-651. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202342
23. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. A systematic cochrane review of corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II gene variants (most commonly F508DEL)[1]. *Paediatr Respir Rev*. Published online 2021. doi:10.1016/j.prrv.2021.03.001

24. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185
25. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1219-1225. doi:10.1164/rccm.201301-0153OC
26. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):902-910. doi:10.1016/S2213-2600(14)70218-8
27. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: Patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13(1):1-9. doi:10.1186/s12955-015-0293-6
28. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, et al. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2–5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):838-843. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.009
29. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):545-553. doi:10.1016/S2213-2600(18)30202-9
30. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-231. doi:10.1056/NEJMoa1409547

31. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107-118. doi:10.1016/S2213-2600(16)30427-1
32. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):617-626. doi:10.1016/S2213-2600(16)30121-7
33. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):325-335. doi:10.1016/S2213-2600(18)30460-0
34. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013-2023. doi:10.1056/nejmoa1709846
35. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2024-2035. doi:10.1056/NEJMoa1709847
36. Walker S, Flume P, McNamara J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(5):708-713. doi:10.1016/j.jcf.2019.06.009

37. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8

38. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/nejmoa1908639

39. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele . *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1522-1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509oc

40. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S7-S15. doi:10.1016/S1569-1993(11)60003-9

41. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S29-S36. doi:10.1016/S1569-1993(11)60006-4

42. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S24-S28. doi:10.1016/S1569-1993(11)60005-2

43. Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: Interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S45-S52. doi:10.1016/S1569-1993(11)60008-8

44. Mędza A, Kaźmierska K, Wielgomas B, et al. Deltaf508 cfr hetero-and homozygous paediatric patients with cystic fibrosis do not differ with regard to nutritional status. *Nutrients*. 2021;13(5). doi:10.3390/nu13051402
45. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Pulmonary complications: Hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):298-306. doi:10.1164/rccm.201002-0157OC
46. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(2):285-292. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01612.x
47. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):S37-S44. doi:10.1016/S1569-1993(11)60007-6
48. Goetz D, Ren CL. Review of cystic fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154-e161. doi:10.3928/19382359-20190327-01
49. Subbarao P, Milla C, Aurora P, et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis: A cystic fibrosis foundation workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):932-939. doi:10.1513/AnnalsATS.201501-021FR
50. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and singlebreath tests. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-522. doi:10.1183/09031936.00069712
51. Subbarao P, Milla C, Aurora P, et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis: A cystic fibrosis foundation workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):932-939. doi:10.1513/AnnalsATS.201501-021FR

52. Yammine S, Singer F, Gustafsson P, Latzin P. Impact of different breathing protocols on multiple-breath washout outcomes in children. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):190-197. doi:10.1016/j.jcf.2013.08.010
53. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, et al. Preschool multiple-breath washout testing an official American thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(5):e1-e19. doi:10.1164/rccm.201801-0074ST
54. Poncin W, Lebecque P. Lung clearance index in cystic fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2019;36(3):377-395. doi:10.1016/j.rmr.2018.03.007
55. Motta-Ribeiro GC, Jandre FC, Wrigge H, Giannella-Neto A. Generalized estimation of the ventilatory distribution from the multiple-breath washout: A bench evaluation study. *Biomed Eng Online.* 2018;17(1):1-12. doi:10.1186/s12938-018-0442-3
56. Verger N, Arigliani M, Raywood E, et al. Limitations of regional ventilation inhomogeneity indices in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(9):2315-2322. doi:10.1002/ppul.24863
57. Nyilas S, Bigler A, Yammine S, et al. Alternate gas washout indices: Assessment of ventilation inhomogeneity in mild to moderate pediatric cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(11):1485-1491. doi:10.1002/ppul.24149
58. Isaac SM, Jensen R, Anagnostopoulou P, et al. Evaluation of a multiple breath nitrogen washout system in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):2108-2114. doi:10.1002/ppul.24862
59. Jensen R, Stanojevic S, Gibney K, et al. Multiple Breath Nitrogen Washout: A Feasible Alternative to Mass Spectrometry. *PLoS One.* 2013;8(2):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0056868

60. Downing B, Irving S, Bingham Y, Fleming L, Bush A, Saglani S. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1074-1080. doi:10.1183/13993003.00374-2016
61. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-1225. doi:10.1164/rccm.201610-2158OC
62. Foong RE, Harper AJ, Skoric B, et al. The clinical utility of lung clearance index in early cystic fibrosis lung disease is not impacted by the number of multiple-breath washout trials. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00094-02017. doi:10.1183/23120541.00094-2017
63. Singer F, Kieninger E, Abbas C, et al. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(8):739-746. doi:10.1002/ppul.22651
64. Mulligan M, Collins L, Dunne CP, Keane L, Linnane B. Determination of the lung clearance index (LCI) in a paediatric cystic fibrosis cohort. *Ir Med J*. 2017;110(9):629.
65. Lenherr N, Ramsey KA, Jost K, et al. Leaks during multiple-breath washout: characterisation and influence on outcomes. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00012-02017. doi:10.1183/23120541.00012-2017
66. Whitfield CA, Jensen OE, Horsley A. Effect of intermittent inspiratory leaks on measurement of lung clearance index using nitrogen and sulfur hexafluoride. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00132-02018. doi:10.1183/23120541.00132-2018
67. Nielsen JG. Impact of leaks in sulfur hexafluoride and nitrogen multiple-breath washout systems. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00119-02018. doi:10.1183/23120541.00119-2018

68. Jensen R, Stanojevic S, Klingel M, et al. A systematic approach to multiple breath nitrogen washout test quality. *PLoS One*. 2016;11(6):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0157523
69. O'Neill K, Lakshmipathy GR, Ferguson K, et al. Quality control for multiple breath washout tests in multicentre bronchiectasis studies: Experiences from the BRONCH-UK clinimetrics study. *Respir Med*. 2018;145(November 2018):206-211. doi:10.1016/j.rmed.2018.10.030
70. Yamine S, Summermatter S, Singer F, Lauener R, Latzin P. Feasibility of nitrogen multiple-breath washout in inexperienced children younger than 7 years. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1183-1190. doi:10.1002/ppul.23431
71. Frauchiger BS, Carlens J, Herger A, Moeller A, Latzin P, Ramsey KA. Multiple breath washout quality control in the clinical setting. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):105-112. doi:10.1002/ppul.25119
72. Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, et al. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. *Eur Respir J*. 2020;55(4). doi:10.1183/13993003.01302-2019
73. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: Normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-1185. doi:10.1002/ppul.21093
74. Bakker EM, van der Meijden JC, Nieuwhof EM, Hop WCJ, Tiddens HAWM. Determining presence of lung disease in young children with cystic fibrosis: Lung clearance index, oxygen saturation and cough frequency. *J Cyst Fibros*. 2012;11(3):223-230. doi:10.1016/j.jcf.2011.12.003
75. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-1073. doi:10.1136/thx.2004.022590

76. Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: Clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(4):264-270. doi:10.1016/j.prrv.2011.05.001
77. Koucký V, Skalická V, Pohunek P. Nitrogen multiple breath washout test for infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2018;52(2):9-11. doi:10.1183/13993003.00015-2018
78. Stahl M, Joachim C, Blessing K, et al. Multiple breath washout is feasible in the clinical setting and detects abnormal lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respiration.* 2014;87(5):357-363. doi:10.1159/000357075
79. Stahl M, Graeber SY, Joachim C, et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):249-255. doi:10.1016/j.jcf.2017.08.001
80. Kieninger E, Singer F, Fuchs O, et al. Long-term course of lung clearance index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros.* 2011;10(6):487-490. doi:10.1016/j.jcf.2011.07.006
81. Egger B, Jost K, Anagnostopoulou P, et al. Lung clearance index and moment ratios at different cut-off values in infant multiple-breath washout measurements. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(12):1373-1381. doi:10.1002/ppul.23483
82. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: Multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax.* 2007;62(4):341-347. doi:10.1136/thx.2006.068262
83. Saunders C, Bayfield K, Irving S, Short C, Bush A, Davies JC. Current Medical Research and Opinion Developments in multiple breath washout testing in children with cystic fibrosis Developments in multiple breath washout testing in children with cystic fibrosis. 2017;33(4):1-28. doi:10.1080/03007995.2016.1268999

84. Kent L, Reix P, Innes JA, et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):123-138. doi:10.1016/j.jcf.2013.09.005
85. Oude Engberink E, Ratjen F, Davis SD, Retsch-Bogart G, Amin R, Stanojevic S. Inter-test reproducibility of the lung clearance index measured by multiple breath washout. *Eur Respir J*. 2017;50(4). doi:10.1183/13993003.00433-2017
86. Davies G, Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(1):21-28. doi:10.1080/17476348.2017.1269604
87. Kieninger E, Yammine S, Korten I, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1-11. doi:10.1183/13993003.00580-2017
88. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TTD, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-881. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201747
89. Vilozni D, Bentur L, Efrati O, et al. Spirometry in early childhood in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2007;131(2):356-361. doi:10.1378/chest.06-1351
90. Bakker EM, Borsboom GJJM, Van Der Wiel-Kooij EC, Caudri D, Rosenfeld M, Tiddens HAWM. Small airway involvement in cystic fibrosis lung disease: Routine spirometry as an early and sensitive marker. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1081-1088. doi:10.1002/ppul.22777
91. Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):67-71. doi:10.1164/rccm.200111-056OC

92. Walicka-Serzysko K, Postek M, Milczewska J, Sands D. Change in lung clearance index with microbiological status in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):729-736. doi:10.1002/ppul.24278
93. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003;22(6):972-979. doi:10.1183/09031936.03.00049502
94. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-140. doi:10.1136/thx.2007.082628
95. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early cf lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-1842. doi:10.1016/j.rmed.2010.06.010
96. Fuchs SI, Sturz J, Junge S, Ballmann M, Gappa M. A novel sidestream ultrasonic flow sensor for multiple breath washout in children. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(8):731-738. doi:10.1002/ppul.20825
97. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-758. doi:10.1164/rccm.200911-1646OC
98. Lombardi E, Gambazza S, Pradal U, Braggion C. Lung clearance index in subjects with cystic fibrosis in Italy. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):1-8. doi:10.1186/s13052-019-0647-5
99. Robinson PD, Cooper P, Van Asperen P, Fitzgerald D, Selvadurai H. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):733-742. doi:10.1002/ppul.20956

100. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: Theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009;78(3):339-355. doi:10.1159/000225373
101. Kasi AS, Wee CP, Keens TG, Salinas DB. Abnormal Lung Clearance Index in Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) Children with Otherwise Normal FEV1. *Lung*. 2020;198(1):163-167. doi:10.1007/s00408-019-00307-3
102. Papale M, Parisi GF, Spicuzza L, et al. Lung clearance index evaluation in detecting nocturnal hypoxemia in cystic fibrosis patients: Toward a new diagnostic tool. *Respir Med*. 2020;164(November 2019). doi:10.1016/j.rmed.2020.105906
103. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):721-727. doi:10.1016/j.jcf.2019.02.007
104. Au JWY, McDonald R, Stanojevic S, Ratjen F. Does the multiple-breath washout test need to be measured before spirometry? *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00230-02018. doi:10.1183/23120541.00230-2018
105. Subbarao P, Lu Z, Kowalik K, et al. Changes in multiple breath washout measures after raised volume rapid thoracoabdominal compression maneuvers in infants. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):183-188. doi:10.1002/ppul.23220
106. Fuchs SI, Toussaint S, Edlhaime B, Ballmann M, Gappa M. Short-term effect of physiotherapy on variability of the lung clearance index in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(3):301-306. doi:10.1002/ppul.21180

107. Grosse-Onnebrink J, Mellies U, Olivier M, Werner C, Stehling F. Chest physiotherapy can affect the lung clearance index in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(5):625-631. doi:10.1002/ppul.23670
108. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: Distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr.* 2004;145(1):32-38. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.038
109. De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61(1):80-85. doi:10.1136/thx.2005.045146
110. *The Correlation of Brody High Resolution Computed Tomography Scoring System with Clinical Status and Pulmonary Function Test in Patients with Cystic Fibrosis.*
111. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, et al. Lung clearance index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):60-67. doi:10.1164/rccm.201507-1409OC
112. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):129-134. doi:10.1136/thx.2007.077784
113. Fretzayas A, Douros K, Moustaki M, Loukou I. Applications of lung clearance index in monitoring children with cystic fibrosis. *World J Clin Pediatr.* 2019;8(2):15-22. doi:10.5409/wjcp.v8.i2.15
114. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-488. doi:10.1136/thx.2010.150375

115. Kongstad T, Green K, Buchvald F, Skov M, Pressler T, Nielsen KG. Association between spirometry controlled chest CT scores using computer-animated biofeedback and clinical markers of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1). doi:10.1080/20018525.2017.1318027
116. Rosenow T, Ramsey K, Turkovic L, et al. Air trapping in early cystic fibrosis lung disease—Does CT tell the full story? *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(9):1150-1156. doi:10.1002/ppul.23754
117. Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One*. 2011;6(8). doi:10.1371/journal.pone.0023932
118. Verbanck S, King GG, Zhou W, et al. The quantitative link of lung clearance index to bronchial segments affected by bronchiectasis. *Thorax*. 2018;73(1):82-84. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210496
119. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med*. 2014;108(6):865-874. doi:10.1016/j.rmed.2014.03.011
120. Perrem L, Rayment JH, Ratjen F. The lung clearance index as a monitoring tool in cystic fibrosis: ready for the clinic? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):579-585. doi:10.1097/MCP.0000000000000515
121. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, et al. Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):349-359. doi:10.1164/rccm.201604-0893OC

122. Smith LJ, Collier GJ, Marshall H, et al. Patterns of regional lung physiology in cystic fibrosis using ventilation magnetic resonance imaging and multiple-breath washout. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1-12. doi:10.1183/13993003.00821-2018
123. Nyilas S, Bauman G, Pusterla O, et al. Ventilation and perfusion assessed by functional MRI in children with CF: reproducibility in comparison to lung function. *J Cyst Fibros*. 2019;18(4):543-550. doi:10.1016/j.jcf.2018.10.003
124. Singer F, Casaulta C, Latzin P. How to monitor early cystic fibrosis lung disease: By multiple-breath washout, chest computed tomography, or both? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):7-8. doi:10.1164/rccm.201509-1862ED
125. Svedberg M, Gustafsson PM, Robinson PD, Rosberg M, Lindblad A. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):236-241. doi:10.1016/j.jcf.2017.08.004
126. Green K, Kongstad T, Skov M, et al. Variability of monthly nitrogen multiple-breath washout during one year in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):242-248. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.007
127. O'Neill K, Bradley JM, Johnston E, et al. Reduced bacterial colony count of anaerobic bacteria is associated with a worsening in lung clearance index and inflammation in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0126980
128. Simpson SJ, Ranganathan S, Park J, et al. Progressive ventilation inhomogeneity in infants with cystic fibrosis after pulmonary infection. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1680-1690. doi:10.1183/13993003.00622-2015
129. Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, et al. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):862-873. doi:10.1164/rccm.201109-1631OC

130. Hatziagorou E, Avramidou V, Kirvassilis F, Tsanakas J. Use of lung clearance index to assess the response to intravenous treatment in cystic fibrosis. *Hippokratia*. 2015;19(1):47-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435647><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4574587>
131. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203807
132. Vanderhelst E, de Wachter E, Willekens J, et al. Increase in ventilated air spaces after eradication of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis patients. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2015;70(1):30-33. doi:10.1179/2295333714Y.0000000079
133. Rayment JH, Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Ratjen F. Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(5):451-458. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210979
134. Welsh L, Nesci C, Tran H, Tomai M, Ranganathan S. Lung clearance index during hospital admission in school-age children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):687-691. doi:10.1016/j.jcf.2014.05.012
135. Sonneveld N, Stanojevic S, Amin R, et al. Lung clearance index in cystic fibrosis subjects treated for pulmonary exacerbations. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1055-1064. doi:10.1183/09031936.00211914
136. Yammine S, Bigler A, Casaulta C, Singer F, Latzin P. Reasons for heterogeneous change in LCI in children with cystic fibrosis after antibiotic treatment. *Thorax*. 2014;69(2):183. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204283

137. Horsley A. Author's response: Heterogeneity of change in LCI in patients with cystic fibrosis following antibiotic treatment. *Thorax*. 2014;69(2):184. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204359
138. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):456-460. doi:10.1164/rccm.201302-0219OC
139. Saunders C, Jensen R, Robinson PD, et al. Integrating the multiple breath washout test into international multicentre trials. *J Cyst Fibros*. 2020;19(4):602-607. doi:10.1016/j.jcf.2019.11.006
140. Fuchs SI, Ellemunter H, Eder J, et al. Feasibility and variability of measuring the lung clearance index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):649-657. doi:10.1002/ppul.21610
141. Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010;65(5):379-383. doi:10.1136/thx.2009.125831
142. Ellemunter H, Eder J, Fuchs S, Gappa M, Steinkamp G. Long-term improvement of lung clearance index in patients with mild cystic fibrosis lung disease: Does hypertonic saline play a role? *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):123-126. doi:10.1016/j.jcf.2015.06.009
143. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806-812. doi:10.1183/09031936.00072510

144. Ellemunter H, Steinkamp G. Lung clearance index to detect the efficacy of Aztreonam lysine inhalation in patients with cystic fibrosis and near normal spirometry – A single-centre feasibility study. *PLoS One*. 2019;14(9):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0221673
145. Davies J, Sheridan H, Bell N, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):630-638. doi:10.1016/S2213-2600(13)70182-6
146. Laube BL, Carson KA, Evans CM, et al. Changes in mucociliary clearance over time in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2307-2314. doi:10.1002/ppul.24858
147. O'Neill K, Tunney MM, Johnston E, et al. Lung Clearance Index in Adults and Children With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2016;150(6):1323-1332. doi:10.1016/j.chest.2016.06.029
148. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):E70-E88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
149. Gustafsson PM, Robinson PD, Gilljam M, Lindblad A, Houlitz BK. Slow and fast lung compartments in cystic fibrosis measured by nitrogen multiple-breath washout. *J Appl Physiol*. 2014;117(7):720-729. doi:10.1152/jappphysiol.01274.2013
150. Ramsey KA, Foong RE, Grdosic J, et al. Multiple-breath washout outcomes are sensitive to inflammation and infection in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1436-1442. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-935OC

151. Hannon D, Bradley JM, Bradbury I, Bell N, Stuart Elborn J, O'Neill K. Shortened lung clearance index is a repeatable and sensitive test in children and adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2016;1(1):1-7. doi:10.1136/bmjresp-2014-000031
152. Singer F, Stern G, Thamrin C, et al. A new double-tracer gas single-breath washout to assess early cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2013;41(2):339-345. doi:10.1183/09031936.00044312
153. O'Neill K, Tunney MM, Johnston E, et al. Lung Clearance Index in Adults and Children With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2016;150(6):1323-1332. doi:10.1016/j.chest.2016.06.029
154. Svedberg M, Gustafsson PM, Robinson PD, Rosberg M, Lindblad A. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):236-241. doi:10.1016/j.jcf.2017.08.004
155. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-488. doi:10.1136/thx.2010.150375
156. Sonneveld N, Stanojevic S, Amin R, et al. Lung clearance index in cystic fibrosis subjects treated for pulmonary exacerbations. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1055-1064. doi:10.1183/09031936.00211914

