

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

# NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de difusión de la **Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)**  
y de la **Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)**



## CONTENIDO

### FIBROSIS QUÍSTICA

- Diagnóstico clínico, tamizaje neonatal
- Estudio: Test del sudor, función pulmonar
- Tratamiento: Atención multidisciplinaria, kinesioterapia, antimicrobianos, trasplante pulmonar





## JORNADAS MES DE MAYO

---

# “Actualización en trastornos respiratorios del sueño en pediatría”

Invitada extranjera: Dra. Carole Marcus

---

Fecha: 27 y 28 de mayo

Hotel Plaza El Bosque Manquehue



# NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

ENERO 2016 VOLUMEN 11 NÚMERO 1 Páginas 1 - 59

Órgano oficial de difusión de la  
*Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)*  
y de la *Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)*

# NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

## EDITOR RESPONSABLE

### **Dra. Solange Caussade**

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias  
Profesor Asociado Adjunto  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Santiago, Chile

## CO-EDITOR

### **Dra. María Lina Boza**

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias  
Jefe Unidad Respiratorio Infantil  
Hospital San Borja – Arriarán  
Profesor Adjunto de Pediatría  
Universidad de Chile  
Santiago, Chile

## COMITÉ EDITORIAL

### **Dr. Claudio Castaños**

Pediatra Neumonólogo  
Jefe Servicio de Neumonología  
Hospital de Pediatría  
Juan Pedro Garrahan  
Docente Universidad Nacional  
de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

### **Dr. Pablo Jorquera**

Pediatra Especialista en  
Enfermedades Respiratorias  
Hospital Dr. Sótero del Río  
Santiago, Chile

### **Dr. Agustín León**

Pediatra Especialista en  
Enfermedades Respiratorias  
Clínica Santa María  
Santiago, Chile

### **Dra. Marcela Linares**

Pediatra Especialista en  
Enfermedades Respiratorias  
Clínica Indisa  
Docente  
Universidad Finis Terrae  
Santiago, Chile

### **Dr. Iván Stand**

Pediatra Neumólogo  
Clínica Portoazul  
Docente Post-Grado  
Universidad Metropolitana  
Barranquilla, Colombia

# NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

ENERO 2016 VOLUMEN 11 NÚMERO 1 Páginas 1 - 59

## CONTENIDO / CONTENTS

### EDITORIAL

Dra. María Lina Boza / Dra. Solange Caussade ..... 4

### ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- **Implementación de atención multidisciplinaria del paciente con fibrosis quística**  
Implementation of multidisciplinary care for patients with cystic fibrosis  
Dr. Héctor Gutiérrez ..... 5-9
- **Fibrosis quística y tamizaje neonatal**  
Newborn screening and cystic fibrosis  
Dra. María Lina Boza ..... 10-14
- **Test del sudor en rango intermedio: desafío diagnóstico**  
Intermediate sweat chloride values: a diagnostic challenge  
Dr. Pablo Jorquera ..... 15-18
- **Test del sudor, técnica y errores**  
Sweat test, technique and errors  
Dr. Oscar Fielbaum ..... 19-22
- **Farmacocinética y farmacodinamia de antibióticos usados en pacientes pediátricos con fibrosis quística**  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics used in pediatric patients with cystic fibrosis  
QF Rubén Hernández ..... 23-27
- **Kinesiología en pacientes con Fibrosis Quística en Atención Primaria de Salud**  
Physiotherapy for cystic fibrosis patients in primary health care  
Klgo. Felipe Rojas ..... 28-32
- **Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis quística**  
Lung transplantation in cystic fibrosis patients  
Dr. Joel Melo ..... 33-37
- **Tratamiento de la fibrosis quística, pasado y presente**  
Cystic fibrosis treatment, past and present  
Dra. Tatiana Espinoza, Dra. María Ester Pizarro ..... 38-43

### CASO CLÍNICO

- **Fibrosis quística atípica y enfermedad del CFTR: a propósito de un caso de traqueobroncopatía osteocondroplástica**  
Atypical cystic fibrosis and cystic fibrosis related disease. A case of osteochondroplastic tracheobronchopathy  
Dra. María Genoveva Parra, Dr. Rodrigo Bozzo, Dra. María Angélica Palomino ..... 44-48

### SERIES FUNCIÓN PULMONAR

- **Índice de aclaramiento pulmonar en pediatría**  
Lung clearance index  
Dra. María Ester Pizarro, Dr. Felix Ratjen ..... 49-52

Estimados socios y amigos de SOCHINEP

La fibrosis quística es en general una enfermedad multisistémica, crónica y en la mayoría de los casos progresiva y letal. El daño pulmonar se inicia precozmente y se puede demostrar compromiso funcional pulmonar desde el periodo de recién nacido, de aquí la importancia de hacer un diagnóstico precoz. La sobrevida depende fundamentalmente del tratamiento multidisciplinario, con énfasis en los aspectos nutricionales y el manejo de la infección pulmonar.

Desde la publicación dedicada a esta enfermedad en nuestra revista el año 2010, se han concretado varios avances en aspectos diagnósticos y terapéuticos. Así, nuestro país ha iniciado el tamizaje neonatal como proyecto piloto, mediante la medición de tripsinógeno inmunoreactivo, para en una segunda etapa integrarlo legalmente. A esta edad también ya se ha establecido la utilidad de la medición de aire atrapado mediante la técnica de lavado pulmonar (LCI) detectando muy precozmente el compromiso de vía aérea pequeña.

Hasta la fecha se han identificado cerca de 2000 mutaciones relacionadas con la fibrosis quística. Algunas de estas determinan una enfermedad menos agresiva, a veces con manifestaciones en un solo sistema u órgano, lo que dificulta el diagnóstico. Estos fenotipos tienen confirmación diagnóstica tardía ya sea porque los electrolitos en sudor son normales o sus valores están en rango intermedio, no concluyentes.

En los últimos años se han demostrado buenos resultados con la terapia dirigida a la corrección del canal de membrana (CFTR) para algunos genotipos, sin embargo el trasplante pulmonar aún es la única medida terapéutica en los pacientes que alcanzan enfermedad respiratoria terminal.

En esta edición se presentan diversos aspectos de esta enfermedad: diagnóstico, clínico y de laboratorio, tratamiento antimicrobiano y kinésico, trasplante pulmonar, función pulmonar, e implementación de los centros de tratamiento multidisciplinario.

Dra. María Lina Boza  
Dra. Solange Caussade

Santiago, enero de 2016

# IMPLEMENTACIÓN DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

## IMPLEMENTATION OF MULTIDISCIPLINARY CARE FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Dr. Héctor H. Gutiérrez

Profesor Titular

Departamento de Pediatría

Universidad de Alabama at Birmingham

Birmingham, Alabama, USA

### IMPLEMENTATION OF MULTIDISCIPLINARY CARE FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis (CF) is the most common recessive genetic disease in the Caucasian population. Unanimously, all CF care guidelines in developed countries require that management be provided by a network of specialized CF care centers that cover the entire population of patients, pediatric and adult. The establishment of such centers of excellence requires a level of experience that is achieved only by the conformation of a multidisciplinary team of trained and experienced health professionals, caring for a sufficient number (critical mass) of patients to achieve the best clinical outcomes and survival rates at a lower cost which is achieved by distributing health resources to this small network of centers of excellence. The experience of the health team of the Hospital San Borja Arriaran participating in the project promoted by the COA/UAB CF Center in Birmingham, Alabama in the United States shows that it is possible to transfer knowledge and quality management know-how, creating a cutting-edge, world-class, "CF Center" which performs a multidisciplinary care management of high quality, that is finally reflected in significant improvements in nutritional parameters and lung function of the patients.

**Keywords:** cystic fibrosis; care coordination; health care utilization; multidisciplinary center

### RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética recesiva más común en la población caucásica. De manera unánime todas las normativas de cuidado de FQ de países desarrollados requieren que el manejo sea dado por una red de centros especializados de cuidado en FQ que cubra toda la población de pacientes, pediátricos y adultos. El establecimiento de dichos centros de excelencia requiere de un nivel de experiencia que se logra solo por la constitución de un equipo multidisciplinario entrenado y experimentado de profesionales de la salud, a cargo de un número suficiente (masa crítica) de pacientes para lograr los mejores resultados de sobrevida, a un costo menor, lo cual se logra al distribuir los recursos de salud a un número reducido de centros de excelencia. La experiencia del equipo de salud del Hospital San Borja Arriarán en el proyecto impulsado por el COA/UAB CF Center de Birmingham, Alabama de Estados Unidos, demuestra que es posible la transferencia de conocimientos y de gestión de calidad, formando un "Centro FQ" de vanguardia y de categoría mundial, que realiza un manejo multidisciplinario de primera calidad, reflejado en la mejoría nutricional y de función pulmonar.

**Palabras clave:** fibrosis quística, prestación de atención de salud, centro multidisciplinario

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es el desorden genético recesivo más común en la población caucásica. El tratamiento de esta enfermedad ha mejorado significativamente en las últimas décadas. Esto ha llevado a una sobrevida más prolongada de los pacientes, especialmente en los países desarrollados, alcanzando ya los 40 años (Figura 1) (1). Desafortunadamente, en Chile ésta aún llega a los 30 años. La causa de muerte por FQ se debe a complicaciones pulmonares en más del 90% de los casos. Sin embargo, existe gran variabilidad en la severidad y progresión de ésta. Existen diversos factores que influyen la severidad de la enfermedad y la sobrevida. Estos se agrupan en tres categorías: a) genéticos, que incluye aquellos factores biológicos intrínsecos al paciente; b) ambientales, que incluye

factores socioeconómicos, educacionales y demográficos; y c) los relacionados a la prestación de salud, que incluye las intervenciones médicas y la adherencia del paciente a éstas (2). Aunque existen muchas enfermedades cuyo tratamiento es incierto, hay otras tantas condiciones en que aspectos específicos tienen un manejo terapéutico óptimo identificado ya sea por evidencia o por consenso de expertos. En estos casos, la estandarización del cuidado que emana del uso de regímenes apoyados en protocolos científicos y basados en evidencia facilita la prestación de tratamientos de cuidado óptimos y reducen la variabilidad de prestación a prestación, culminando en mejores resultados clínicos (3).

En los últimos 50 años, en los países desarrollados ha evolucionado un sistema de manejo clínico y de seguimiento de los pacientes con FQ, constituido por una red de centros especializados de FQ que atienden una masa crítica de pacientes (1-5). Esta red de centros especializados ("Centros FQ") ofrece la mejor manera de organizar equipos multidisciplinarios que intercambian conocimientos, aprenden uno del otro, desarrollan, adaptan y optimizan los diferentes protocolos de tratamiento y resultan en mejor pronóstico y sobrevida (6). Estos centros clínicos de excelencia tienen en común un sistema de manejo clínico altamente desarrollado y óptimamente adaptado a las condiciones locales permitiendo así la aplicación metódica y

### Correspondencia:

Héctor H. Gutiérrez, MD

Division of Pediatric Pulmonary and Sleep Medicine

1600 7th Avenue South

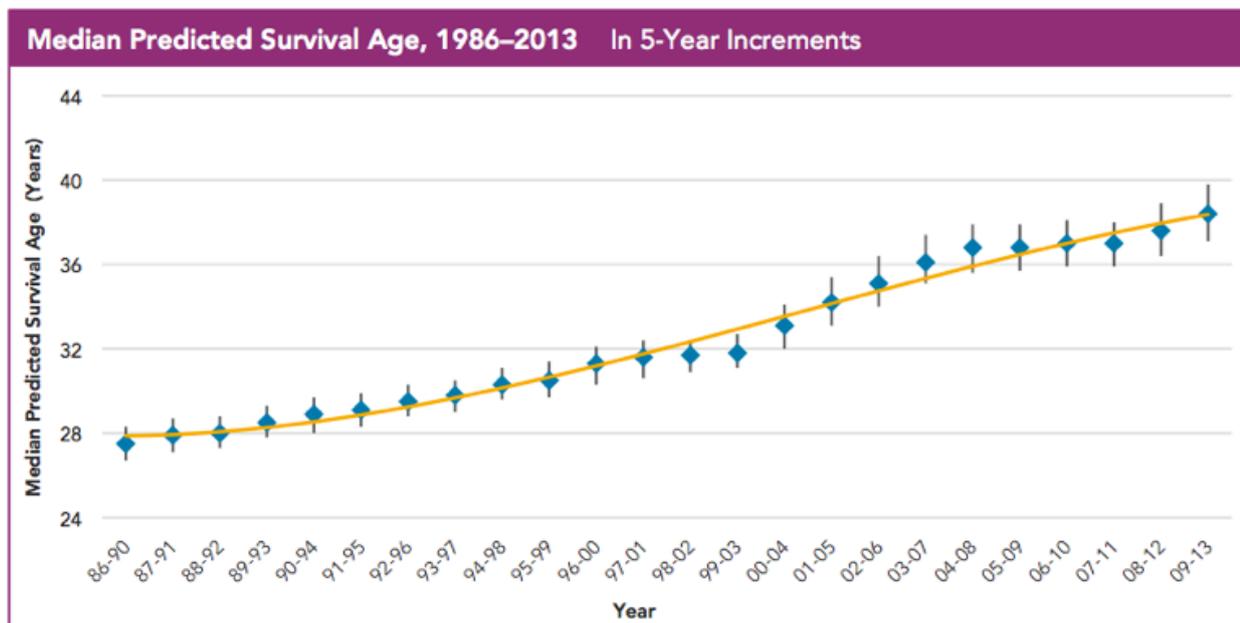
Lowder 620

Birmingham, AL 35233; USA

Tel: 1.205.638.9583

Email: hgutierrez@peds.uab.edu

**Figura 1.** Edad promedio de sobrevivida de los pacientes en el Registro Nacional de Fibrosis Quística de la CFF de Estados Unidos desde 1986 a 2013, en incrementos de 5 años



La sobrevivida media predictiva para el periodo 2009 – 2013 es 38,4 años (intervalo de confianza 95%: 37,1 – 39,8 años). Tomado de Cystic Fibrosis Foundation "CFF" Patient Registry; 2013 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD, USA. Usado con permiso de la CFF.

consistente de aquellas terapias y tratamientos basados en la mejor evidencia disponible (7).

### MODELO DE CUIDADO EN FIBROSIS QUÍSTICA

La sobrevivida de los pacientes con FQ ha aumentado significativamente como resultado de tratamientos más efectivos, pero especialmente debido a que la mayor parte de los pacientes son atendidos en Centros FQ. Se ha demostrado que pacientes bajo el cuidado de estos Centros FQ tienen mejores resultados clínicos, con mejor nutrición y función pulmonar que aquellos pacientes que no asisten a este tipo de centros (8-10). Así, el modelo estándar de cuidado óptimo de pacientes con FQ es recibir todo el cuidado que la enfermedad amerita, en el Centro FQ (11-13). Concentrar el cuidado de pacientes pediátricos y adultos con FQ en Centros FQ asegura que el equipo multidisciplinario verá un número suficiente de pacientes para ser capaz de mantener la experiencia en el manejo efectivo, reconocer manifestaciones infrecuentes y demorar el inicio de complicaciones multi-orgánicas asociadas a la enfermedad (1). El número considerado mínimo para que se constituya un Centro FQ en la mayoría de los países desarrollados es 50 pacientes (1,2,5,8). Además, estos centros conforman una red establecida de cuidado permitiendo al paciente recibir cuidado óptimo en alguno de los centros distribuidos geográficamente.

En el contexto de este modelo de cuidado, los pacientes son evaluados por los diferentes profesionales en cada visita ambulatoria y durante hospitalizaciones. Este

cuidado multidisciplinario optimiza el manejo. Además permite una interacción con todos los miembros del equipo del Centro FQ lográndose un manejo comprehensivo, centrado en la familia y paciente, promoviendo una relación de confianza de largo plazo necesaria al requerir FQ un manejo durante toda la vida del paciente.

La implementación y desarrollo de la red de Centros FQ en Estados Unidos ha sido instrumental en el avance de prácticas de cuidado basado en evidencia y la diseminación de nuevo conocimiento de la enfermedad (12).

Las actuales guías clínicas con recomendaciones basadas en evidencia para las prácticas de atención específicas e intervenciones terapéuticas en el cuidado de pacientes con FQ también se esfuerzan por definir las mejores prácticas para la formación de equipos expertos que dan servicios en los Centros FQ. Sin embargo, la adopción y aplicación de estas directrices de atención pueden ser un reto para algunos países de Europa (14) y ciertamente en América Latina y otras regiones del mundo (15) donde los recursos son limitados. Programas terapéuticos deben adaptarse a entornos geográficos, sociales y políticas específicas donde la pobreza, la falta de comprensión del valor de la atención multidisciplinaria y barreras geográficas puede dificultar el acceso al cuidado de FQ. Sin embargo, la centralización del cuidado, organizado en base a Centros FQ y la creación de registros nacionales de datos representan pasos importantes que pueden conducir a una mejora de la supervivencia. Gutiérrez et al (15) sugieren que la clave para mejorar los resultados de FQ en América Latina es mejorando la experiencia y el acceso a la atención especializada de FQ.

Del mismo modo, Colombo y Littlewood (16) sugieren que los países europeos deben tener a lo menos un Centro FQ con personal adecuado, con mejoras en el financiamiento del cuidado, y existencia de tamizaje neonatal, registro nacionales de pacientes y la formación de organizaciones nacionales de padres y pacientes con FQ.

## EL CENTRO DE FIBROSIS QUÍSTICA

### Equipo Especializado en el Manejo de FQ

Tiene a su cargo un número suficiente de pacientes (mínimo 50) bajo la estructura de un Centro FQ. El nivel de experiencia requerido para tratar FQ, una enfermedad compleja, con múltiples sistemas afectados y susceptibles de complicaciones, solo puede ser adquirido por un equipo profesional de la salud multidisciplinario, entrenado, con experiencia y especializado (1,2,5,8,16).

### Miembros del Equipo Multidisciplinario (1,2,5,8)

Profesionales:

1. Médico especialista (Director Médico)
2. Médico especialista (Sub-Director Médico)
3. Enfermería (Coordinación y Clínica)
4. Asistencia Social
5. Nutrición
6. Kinesiología

Además, se recomienda apoyo activo de profesionales de Química y Farmacia, Psicología, Terapia Física, y de personal de secretaría.

### Tiempo de Dedicación Exclusiva Mínimo Necesario

La Tabla 1 representa los tiempos de dedicación exclusiva mínimos necesarios para mantener un nivel efectivo de trabajo multidisciplinario por cada profesional del equipo de salud, basado en las recomendaciones de Estados Unidos (8), Europa (6), Australia (5), y del Reino Unido (4), para un centro al cuidado de 50-75 pacientes.

Estos valores pueden variar de acuerdo a la organización de modelo de salud poblacional, factores geográficos y variaciones regionales. Asimismo, los porcentajes deben reflejar el modelo de cuidado que adopta el Centro FQ, considerando los tiempos que cada disciplina toma en la evaluación y manejo rutinario, ambulatorio y hospitalizado.

### Infraestructura y Servicios

El centro debe tener acceso a diversos servicios y facilidades para el óptimo manejo de los pacientes. Entre estos:

1. Servicio de hospitalización, incluyendo acceso a unidades de cuidado intensivo, cirugía y otras especialidades.
2. Servicio de cuidado ambulatorio que cumpla con requisitos de prevención de infecciones.
3. Laboratorio diagnóstico, incluyendo:
  - a. Test del Sudor usando la técnica iontoforesis cuantitativa de pilocarpina (técnica de Gibson & Cook), siguiendo la guía técnica del Clinical & Laboratory Standards Institute, de los Estados Unidos (CLSI) (18).
  - b. Pruebas de función pulmonar, incluyendo medición

de volúmenes pulmonares.

c. Disponibilidad permanente y continua de:

- i. Microbiología
- ii. Química de sangre
- iii. Hematología
- iv. Radiología

4. Servicio de kinesiología respiratoria permanente y continuo.

Asimismo, los pacientes y familias deben tener acceso al Centro FQ para consejo y cuidados de rutina y de emergencia.

**Tabla 1.** Tiempo dedicación exclusiva de profesionales pertenecientes a Centro de Fibrosis Quística

Profesional	Equivalente Dedicación Exclusiva (44 hrs. = 1.0)
Director Médico (Médico Cirujano)	0.5
Sub-Director Médico (Médico Cirujano)	0.3
Enfermera Coordinadora	1.0
Enfermera Clínica	0.5
Nutricionista	0.5
Kinesiólogo	0.75
Otras disciplinas	0.3 - 0.4 (cada uno)

### Educación Continua y Entrenamiento Adicional

La educación y el entrenamiento permanente de los miembros del equipo profesional es crítico para el continuo desarrollo de su experiencia en el manejo de pacientes con FQ. Como mínimo, el Centro FQ debe conducir o participar en actividades de entrenamiento y educación tales como: diseminación del manejo de FQ a los diferentes profesionales de la salud en lo pertinente a sus respectivas disciplinas; participar en la confección de materiales educacionales, guías clínicas de cuidado, colaborar con organizaciones médicas como sociedades, prestadores de salud, gubernamentales, etc.

### EXPERIENCIA EN LA FORMACION Y GESTION DE UN CENTRO FQ EN CHILE

A inicios del 2014, el Centro FQ Pediátrico (COA/UAB CF Center), del Children's Hospital y University of Alabama at Birmingham, en Alabama, Estados Unidos, centro acreditado por la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos (CFF, en sus siglas en inglés), y que maneja mas de 300 pacientes menores de 22 años, comienza un proyecto piloto de creación de un Centro FQ en Santiago de Chile, siguiendo los estándares establecidos por la CFF.

El proyecto tiene como objetivos:

1. Implementar un centro de cuidado de FQ multidisciplinario, de vanguardia y de categoría mundial en Santiago de Chile.
2. Entrenar al equipo de salud multidisciplinario del Hospital San Borja Arriarán (HSBA). El entrenamiento incluye visitas periódicas y supervisión continua del equipo de salud de COA/UAB CF Center, tanto en Chile como en Estados Unidos.
3. Mejorar los resultados clínicos nutricionales y de función pulmonar de los pacientes que se controlan por el equipo del HSBA.

En los primeros 18 meses del proyecto, el equipo del HSBA realizó primero una visita de entrenamiento en Birmingham donde recibe extensa exposición y educación en el manejo ambulatorio y hospitalizado de pacientes con FQ. Se pone especial énfasis en trabajo multidisciplinario, uso de protocolos de tratamiento, adquisición de datos para evaluar progreso clínico, herramientas de laboratorio, y revisión crítica de las Guías Clínicas de Cuidado del Paciente con FQ de la CFF. En cuatro visitas subsecuentes del equipo de COA/UAB a Santiago, se realiza una evaluación en profundidad y en conjunto de la totalidad de los pacientes que maneja el equipo del HSBA. Se hacen notar las diferencias en el manejo de los pacientes locales, se destacan los aspectos positivos y se mejoran aquellos deficitarios.

### Cambios en el manejo nutricional

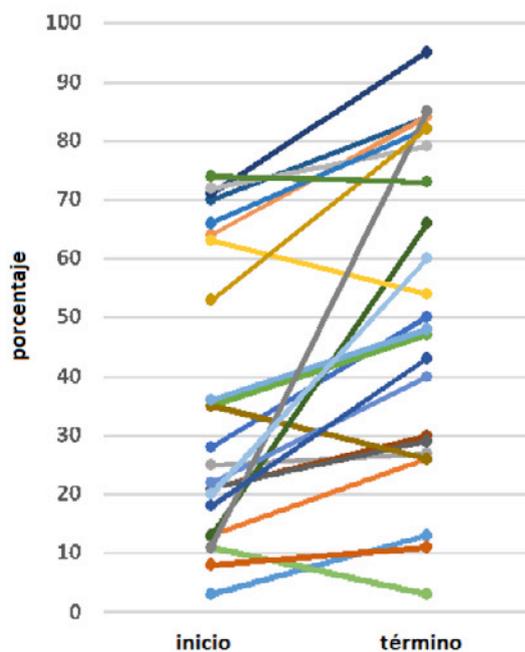
El manejo nutricional en el HSBA antes de comenzar el entrenamiento se caracterizaba por: a) todos los pacientes-pancreáticos insuficientes estaban recibiendo menos de 50% de la dosis recomendada de enzimas pancreáticas. La mayoría de ellos aún presentaban signos y síntomas de malabsorción; b) ajuste por parte de los padres a una dieta baja en grasa debido a que al ingerir más de ellas, los síntomas de malabsorción empeoraban; c) el esquema de administración de enzimas era rígido y complicado; d) creencia generalizada por parte de los padres de que el aumentar la dosificación de enzimas significaba que había habido un empeoramiento de la enfermedad; e) tiempo insuficiente para educar a las familias sobre temas nutricionales, con ideas erróneas generalizadas sobre la nutrición y FQ; f) uso infrecuente de suplementos nutricionales y de recomendación de gastrostomía en aquellos pacientes que lo ameritaban en base a las guías clínicas de la CFF; g) poco énfasis en el autocuidado del paciente y de empoderamiento de los padres en el cuidado de sus hijos.

Varios aspectos se corrigieron. Entre estos: a) entrenamiento intensivo de la nutricionista en anamnesis nutricional, aspectos de autocuidado del paciente, reconocimiento de cambios clínicos sutiles que requerían intervención, seguimiento enfocado a la mejoría del estado nutricional, etc.; b) aumento de dosis de enzimas pancreáticas a la totalidad de los pacientes (62% de aumento promedio, con un rango de 10% a 117%); c) aumento de ingesta calórica en un 40% promedio; d) educación nutricional, eliminación de inexactitudes sobre el significado en aumentar la dosificación de enzimas pancreáticas; d) simplificación de la administración de enzimas pancreáticas.

Esta mejora significativa en los resultados nutricionales se logró en un período relativamente corto de tiempo. El

consenso general de los dos equipos multidisciplinarios fue que tutoría intensiva, en terreno, práctica, y con retroalimentación periódica fue muy eficaz en la transformación de la lógica de las intervenciones nutricionales y muchos aspectos de educación familiar (Figura 2).

**Figura 2.** Cambios en el índice de masa corporal (IMC), Hospital San Borja - Arriarán



Cambios en el índice de masa corporal (IMC) de 25 de 38 pacientes evaluados en el Centro FQ del HSBA en un periodo de 18 meses. En promedio el IMC subió del 28% al 50% en la población bajo cuidado del HSBA.

### Cambios en el Manejo Respiratorio

El manejo respiratorio en el HSBA antes de comenzar el entrenamiento se caracterizaba por: a) poco énfasis en la importancia de la fisioterapia respiratoria; b) tiempo insuficiente para educar a las familias sobre temas respiratorios y FQ; c) dependencia casi exclusiva de kinesiterapia respiratoria a ser realizada por profesionales; d) falta de entrenamiento a los padres sobre la realización de kinesiterapia respiratoria; e) evaluación irregular de la función pulmonar.

Una vez que se inicia el trabajo en conjunto, se introducen cambios significativos, reflejando el modelo y estilo de atención dispensada en el Centro FQ de Birmingham. Entre estos: a) aumento del tiempo para la educación y la reevaluación de las intervenciones de salud pulmonar en cada visita clínica; b) enseñanza de las técnicas de kinesiterapia respiratoria a realizar por los cuidadores; c) énfasis en realizar kinesiterapia respiratoria en el hogar, por los padres, en lugar de recibirla en el policlínico, realizada por un profesional; d) re-evaluación y reforzamiento de la técnica de kinesiterapia respiratoria en cada visita ambulatoria; e) empoderamiento de los cuidadores para

realizar kinesiterapia respiratoria durante las hospitalizaciones de su hijo.

Los cambios implementados llevan a una mejora significativa en la función pulmonar en un período relativamente corto de tiempo. El porcentaje del volumen expiratorio forzado del primer segundo (VEF1%) mejoró en más de 10 puntos porcentuales. El traspaso de la realización de kinesiterapia respiratoria a los padres fue el cambio más significativo y presentó un alto grado de satisfacción por parte de los padres y del equipo de salud.

## CONCLUSIONES

Para lograr los mejores resultados clínicos en el manejo de pacientes con fibrosis quística es necesario que estos sean vistos por equipos multidisciplinarios especializados y con gran experiencia viendo un número significativo de pacientes. Estos equipos se deben conformar como Centros de Fibrosis Quística de excelencia y conformar una red especializada de atención a lo largo del país. Los centros tienen la responsabilidad y desafío de buscar las mejores terapias y modalidades de tratamiento basado en evidencias, perfeccionarse de manera continua, compartir información y diseminar públicamente sus resultados clínicos. La red de Centros FQ de Estados Unidos y de otros países desarrollados es el modelo a seguir, adaptados a la realidad local. Chile tal vez necesita de una media docena de estos centros distribuidos a lo largo del territorio. La experiencia piloto mostrada de manera breve en esta comunicación, demuestra que es posible la transferencia de gestión de calidad y de mejores prácticas, replicando entonces lo que constituye un Centro FQ.

**El autor declara no presentar conflicto de intereses**

## REFERENCIAS

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD, USA; 2013
2. Wolfenden LL, Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 32-36
3. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, Edwards WH, Hocker J, Kantak AD, Lewallen P, Lewis W, Lewit E, McCarroll CJ, Mjuscic D, Payne NR, Shiono P, Soll RF, Leahy K, Carpenter JH. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatr* 2001; 107: 14-22
4. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011
5. Bell SC, Robinson PJ. Cystic fibrosis standards of care Australia. In: Fitzgerald DS, editor. Sydney, NSW: Cystic Fibrosis Australia; 2008
6. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, Maryland, USA; 1997
7. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Dřevínek P, Foweraker J, Havermans T et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2014; 13 Suppl 1, S3-22
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2014;13 Suppl 1: S23-42
9. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl MEB. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest*, 2003;123: 20-27
10. Criteria for center and program accreditation. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD, USA; 2015.
11. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D. Clinical outcome in relation to care in Centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-1775.
12. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center-based analysis. *Chest* 2003;123:20-27
13. Gutierrez HH, Mogayzel PJ. ESCF care guidelines beyond Europe. *J Cystic Fibros* 2014;13, 359-360
14. Mogayzel P J, Dunitz, J, Marrow L C, Hazle L A. Improving chronic care delivery and outcomes: the impact of the cystic fibrosis Care Center Network. *BMJ Qual Saf* 2014;23 Suppl 1: i3-i8
15. Gutierrez, H H, Sanchez I, Schidlow DV. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulmon Med* 2009;15: 632-637
16. 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
17. Schechter MS, Gutierrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 296-301
18. CLSI. Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document C34-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009

# FIBROSIS QUÍSTICA Y TAMIZAJE NEONATAL

## NEWBORN SCREENING (NBS) AND CYSTIC FIBROSIS

**Dra. María Lina Boza**

Neumóloga pediatra. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago  
 Profesor Adjunto Pediatría Universidad de Chile  
 Referente Técnico para Fibrosis Quística, Ministerio de Salud, Chile

### NEWBORN SCREENING (NBS) AND CYSTIC FIBROSIS

Newborn screening for cystic fibrosis is a public health strategy that has been associated with early improved nutrition and survival, and the potential for preventing severe health problems. Various protocols have been employed, being the measurement of immunoreactive trypsinogen (IRT) in the first few days of life the first step in all of them. The second tier can include IRT/IRT, IRT/DNA, IRT/PAP (pancreatitis associated protein). Protocol selection depends on the priorities for each country but at present there is no optimal strategy.

**Keywords:** cystic fibrosis, newborn, screening, immunoreactive, trypsinogen

### RESUMEN

El tamizaje neonatal para fibrosis quística es una estrategia de salud pública que ha demostrado beneficios nutricionales, aumento de la sobrevivencia y potencialmente prevención de problemas severos de salud. En el mundo se usan variados protocolos, sin embargo en todos el primer paso es la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en sangre, tomado del talón del recién nacido. El segundo paso incluye la determinación de un segundo IRT o determinación de DNA o PAP (Proteína asociada a pancreatitis). La selección del protocolo a seguir depende de cada país pero hasta ahora no hay una estrategia óptima.

**Palabras clave:** fibrosis quística, tamizaje, neonatal, tripsinógeno, inmunorreactivo

### INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Se transmite genéticamente de manera autosómica recesiva, con incidencia reportada de 1/3500 en población caucásica y de 1/8000 en hispanos. Esta patología es un problema de salud pública de importancia, es una de las mayores fuentes de enfermedad pulmonar severa sumada a compromiso pan-sinusal, alteración exocrina y endocrina del páncreas, insuficiencia hepática, íleo meconial, prolapso rectal, compromiso óseo, articular, esterilidad masculina y embarazos de alto riesgo (1).

En la mayoría de los países desarrollados, el diagnóstico se realiza en etapas preclínicas a través de pesquisa neonatal a edades menores de 5 meses. Este diagnóstico pre sintomático, en conjunto con seguimiento y tratamiento precoz, ha resultado en una sobrevivencia mayor a los 40 años. La evidencia indica que incluir FQ en tamizaje neonatal resulta en un diagnóstico precoz y actualmente hay acuerdo mundial sobre sus beneficios.

Las primeras experiencias en tamizaje para FQ en Europa comenzaron en los años 70 con la medición de albúmina en meconio. El tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) elevado se describe por primera vez en 1979 con su introducción en Australia y algunos países europeos para diagnóstico. En 1989 se clona el gen de FQ en el brazo largo del cromosoma 7 y de allí en adelante se identifican mutaciones productoras de la

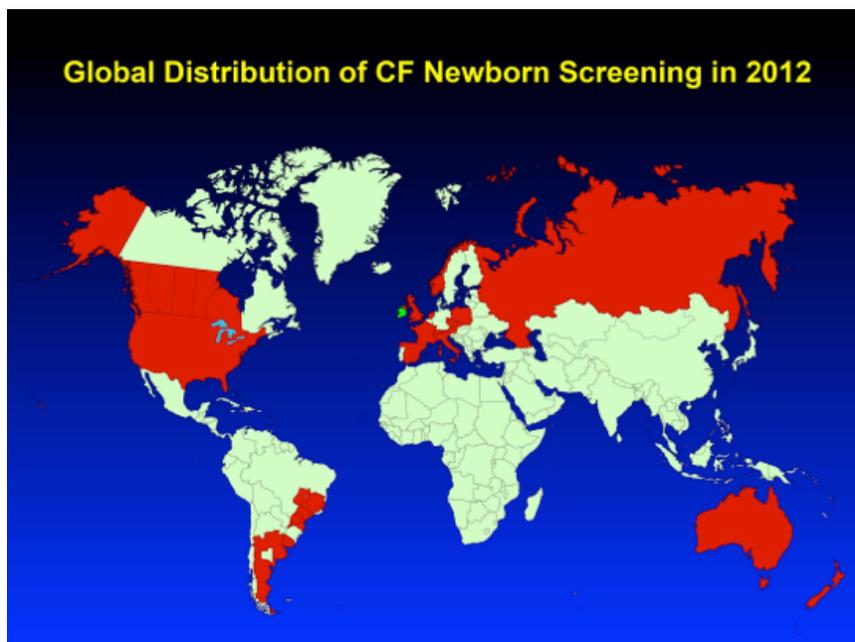
enfermedad que se incluyen en los protocolos de tamizaje (2-4). En 1985 se inicia en Wisconsin, Estados Unidos, la primera investigación prospectiva randomizada en 325.171 pacientes en un protocolo IRT/DNA a cargo del Dr. Philip Farrell, el cual posteriormente revela claros beneficios nutricionales (5) y de allí hasta la actualidad numerosos países tienen diversos protocolos para el diagnóstico neonatal en etapas preclínicas, a edades menores de 5 meses (6). Sin embargo han pasado décadas para su introducción en muchos países que demandaban costo efectividad para llevarlo adelante (Figura 1).

Previo a considerar la validez para iniciar tamizaje se deben revisar los criterios de Wilson Junger modificados por Petros (7), para establecer un puntaje cuantitativo usado para todas enfermedades susceptibles de incorporación a programas de tamizaje. Este debe cumplir varias premisas:

1. Estar inmerso en un sistema o estructura existente
2. El estrés para la familia debe reducirse o eliminarse
3. Los costos del tratamiento deben estar cubiertos, tanto en el ámbito público como privado
4. El tamizaje puede ser rechazado por la familia
5. Debe existir una organización para otorgar información y consejo para la familia
6. Poseer una infraestructura para el tamizaje, confirmación diagnóstica y las intervenciones necesarias
7. Proveer consejo genético
8. Proporcionar información completa sobre falsos positivos y negativos

### Correspondencia:

Dra. María Lina Boza  
 Hospital San Borja – Arriarán  
 Santa Rosa 1234 – Santiago  
 Correo electrónico: bozaml@gmail.com



**Figura 1.** Distribución tamizaje neonatal en el mundo.

At : Philip Farrell MD PhD. Cystic Fibrosis Foundation's facilitator nationwide implementation of cystic fibrosis newborn screening.

## BENEFICIOS DEL TAMIZAJE EN FQ

Son múltiples.

La presencia de malabsorción por insuficiencia pancreática puede ser corregida precozmente, antes de los 2 meses (8). Se ha demostrado un claro beneficio nutricional con efecto positivo en peso y talla, lo que ha resultado en aumento de supervivencia (5, 9), retraso en el compromiso pulmonar con mejor función pulmonar a largo plazo (10), menor número de hospitalizaciones con reducción de costos comparativos (11), reconocimiento precoz de infección por *Pseudomonas* y su tratamiento y erradicación, disminución del estrés familiar comparados con las familias de pacientes diagnosticados tardíamente (11).

### Aumento de la supervivencia

Un estudio australiano de seguimiento en 25 años comparando recién nacidos con tamizaje versus aquellos diagnosticados por síntomas antes de implementar programa de tamizaje neonatal demostró una marcada diferencia en la supervivencia de los pacientes (12). Adicionalmente provee consejo genético precoz, abre la posibilidad para el paciente de ser referido a centros especializados, asegura el diagnóstico desde el inicio de la enfermedad con el paciente "sano". Sin embargo, se deben considerar algunos aspectos negativos, los cuales se describen más adelante.

## FALSOS NEGATIVOS

El paciente con tamizaje negativo no necesariamente está sano y por lo tanto se debe estar alerta ante la posibilidad que presente síntomas y signos compatibles con FQ. Los niños diagnosticados precozmente corren el riesgo de infectarse con

*Pseudomonas* si asisten a control en centros ambulatorios de pacientes con FQ (5) y existe el potencial efecto discriminatorio en países con gran diversidad étnica (13). Se debe destacar que los programas de tamizaje no pretenden diagnosticar a todos los pacientes y se acepta un 5-10% de falsos negativos.

## PROTOCOLOS

El diseño del protocolo a usar debe reflejar las características de la población, la prevalencia de la enfermedad, condiciones socioeconómicas, mutaciones encontradas, capacidad instalada para hacer el seguimiento luego del diagnóstico y de aportar el tratamiento necesario.

La planificación sistemática de un programa de tamizaje tiene numerosos componentes y se han establecido guías especiales que se deben consultar previamente antes de iniciar un programa (13,14).

## ESTRATEGIA PARA TAMIZAJE

### Primer paso

IRT (tripsinógeno inmunorreactivo) como prueba diagnóstica temprana con determinación de los valores de corte para la población a estudiar y replicación en duplicado en resultados positivos o valores levemente menores al valor definido para cada población. La replicación de los resultados es importante para minimizar los efectos de diferencias en volumen de sangre tomados de la tarjeta, variación en la calibración diaria o contaminación.

El laboratorio debe mantener control de calidad con valores de corte para determinar la sensibilidad y especificidad del método en la población a estudiar con evaluación periódica.

Algunos laboratorios pueden elegir un valor absoluto de IRT y otros un porcentaje del valor diario (floating numbers), esto último evita las variaciones en los resultados por cambios de temperatura estacionales especialmente cuando el envío de la muestra al laboratorio puede estar sujeto a demora (14). En Chile el año 2013 en un plan piloto financiado por el Ministerio de Salud (MINSAL) se determinó en 3000 muestras de recién nacidos (RN) con técnica Autodelfia, un valor de corte fijo de 56.7 (99,5) con especificidad del 99% (15). Bajar el percentil a 95 reduce dramáticamente la especificidad y el valor predictivo positivo (PPV).

La determinación de IRT se realiza en una gota de sangre del talón del recién nacido que se coloca en un papel absorbente en una tarjeta especialmente diseñada (Tarjeta Guthrie) y se envía a un laboratorio previamente definido y validado para la técnica implementada.

Dado que los niveles de IRT disminuyen rápidamente después del nacimiento se recomienda que la muestra de sangre del talón en el RN sobre 37 semanas de gestación se deberá tomar entre 48 a 72 hrs. En RN de 36 a 37 semanas de gestación tomar muestra a los 7 días de edad y RN menor o igual a 35 semanas de gestación a los 7 días de edad y repetir a los 15 días (16).

**Causas de IRT elevado no FQ**

Trisomía 13 y 18, stress perinatal, infección congénita, insuficiencia renal, atresia intestinal, diabetes insípida nefrogénica (13).

**Situaciones especiales**

Los pacientes con ileo meconial por razones que no están claras, frecuentemente tienen IRT normal, es decir pueden ser falsos negativos y por tanto en todos debe realizarse test del sudor para confirmar el diagnóstico (13). Debe informarse de esta situación al laboratorio que realiza tamizaje.

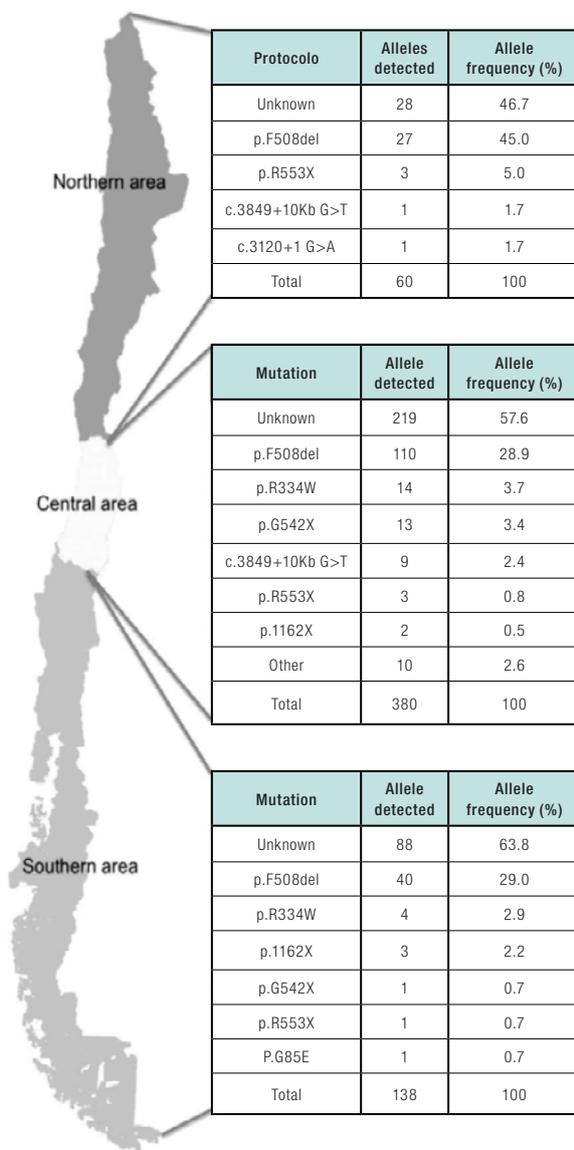
**Segundo paso**

Existen varias alternativas: IRT, DNA, PAP.

La alta tasa de falsos positivos del primer IRT (superior al 1%) (19) determina la necesidad de una segunda muestra, esta puede ser IRT, DNA o PAP. Si la muestra es un segundo IRT debe tomarse entre las 2 a 3 semanas de nacido, dado que la disminución del IRT en niños con FQ disminuye lentamente en relación al paciente sano (17). Cuando la elección es DNA o PAP se procesa en la misma primera muestra.

La mayoría de los protocolos están basados en una combinación de determinación de IRT seguido de análisis genético con un panel adaptado a la población a estudiar, incluyendo alelos que presentan las minorías étnicas. Esta última tecnología ha demostrado alta sensibilidad y especificidad con alto valor predictivo positivo. Sin embargo países como Chile en que los resultados positivos en los alelos estudiados en un panel de 36 mutaciones, revela que las deleciones mayores al 1% son deltaF508 (30.6%), p.R334W (3.3%), p.G542X (2.4%), c.3849+10Kb CNT(1.3%) p.R553X (1.2%) (18), acompañado de gran heterogeneidad geográfica (Figura 2). Esto determina que el protocolo a seguir en nuestro país deberá ser IRT/IRT o IRT/PAP.

**Figura 2.** Distribución de mutaciones en Chile (18)



**Algunos problemas de IRT/DNA (13)**

- Aumento de portadores sanos determina altos índices de ansiedad en los padres, depresión, disminución del apego al recién nacido y la apreciación de tener un niño sano pero “no tan sano”, lo que hace fundamental el seguimiento y apoyo, lo cual implica una infraestructura adicional de ayuda a la familia.
- Aumenta el número de niños con diagnóstico no concluyente definidos como “Síndrome metabólico relacionado al CFTR” (CRMS) en Estados Unidos y como “Diagnóstico tamizaje neonatal FQ no concluyente”, en Europa, los cuales deberán ser referidos al especialista en FQ. Los test ambiguos, en algunos casos se deben a una variante de FQ que más adelante presenta

los clásicos síntomas y signos, otros nunca expresarán la enfermedad, otros tendrán un fenotipo más leve (ej. esterilidad por obstrucción del vas deferens). En esta espera la familia puede experimentar gran ansiedad que debe ser apoyada por un equipo altamente calificado.

- Hay países en los cuales no se acepta el estudio genético (ej Alemania) dado que esto podría significar discriminación para aquellos pacientes que presentan la enfermedad.

- En los países donde el aborto es legal las familias pueden optar por el término del embarazo cuando hay diagnóstico genético prenatal, como se ha evidenciado en Escocia, donde se ha visto un descenso del 50% de neonatos con FQ (14).

- En lugares con diversidad étnica no es aconsejable la determinación de IRT/DNA.

#### Determinación de PAP

Estudios en pancreatitis aguda han demostrado que es posible usar una proteína conocida como PAP, la cual se encuentra elevada en casos de estrés pancreático. Se sintetiza en el páncreas de neonatos con FQ y se detecta en la sangre después del nacimiento. Los primeros estudios los ha realizado el Dr. Sarles en Francia (19) y posteriormente ha sido evaluado por otros grupos europeos.

La estrategia IRT-PAP es más eficiente que IRT-IRT, porque reduce el tiempo para la confirmación de la enfermedad en caso de pesquisa positiva, con la gran ventaja de eliminar la necesidad de una segunda muestra de sangre con la potencial pérdida de pacientes y en segundo lugar elimina el estrés familiar de la espera entre primera y segunda determinación. Solo se informa a los padres cuando las 2 muestras están positivas. Ambos proporcionan un valor predictivo positivo menor comparados con la determinación genética.

Para mejorar la especificidad, el grupo colaborativo de Dinamarca combinó IRT/PAP con determinación extendida de DNA como tercera muestra cuyos resultados determinaron un valor predictivo más alto (87%).

#### CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

La medición de cloro en sudor con técnica de Gibson y Cooke es considerada como *gold standard*.

La confirmación diagnóstica debe hacerse siempre, aún en pacientes con estudio de DNA con 1 o 2 alelos positivos. La determinación de cloro en sudor considerada como normal es menor a 30 meq/l al tercer día de nacido (estos valores deben mantenerse hasta las 6 semanas de vida). Cualquier valor entre 30 y 60 meq/l deberá repetirse 1 a 2 meses después. Los RN deber tener un peso sobre los 2 kg para la toma de la muestra de sudor y tener presente que la sudoración en pacientes de poco peso puede ser escasa, debiendo repetir la muestra. Los niños prematuros tienen frecuencias más altas de "muestra insuficiente".

Cada país donde se inicia tamizaje tiene varias alternativas para elegir (Tabla 1), con niveles de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo distinto (14). Una vez diagnosticado, el paciente debe continuar control en centros especializados siguiendo guías clínicas que incluyen aspectos generales, soporte nutricional, seguimiento, manejo de la enfermedad pulmonar y extrapulmonar, complicaciones y apoyo psicológico familiar (14).

**Tabla 1.** Alternativas para realizar tamizaje neonatal para Fibrosis Quística

Protocolo
IRT / IRT
IRT / DNA panel limitado
IRT / DNA panel extendido **
IRT / DNA / IRT *
IRT / IRT / DNA
IRT / PAP
IRT / PAP / DNA
IRT / PAP / DNA panel extendido #

IRT: tripsinógeno inmunoreactivo

PAP: proteína asociada a pancreatitis

\* Combinaciones de mayor sensibilidad

# Combinaciones de mayor especificidad

En Chile actualmente en un programa piloto en 110.00 RN se están evaluando distintos protocolos de tamizaje neonatal, IRT/IRT en 30.000 RN e IRT/PAP en 80.000 RN. El protocolo está en ejecución y se esperan resultados próximamente.

#### CONCLUSIÓN

El tamizaje neonatal en FQ en los países donde se ha implementado demuestra claros beneficios. Cada país debe elegir el protocolo a seguir.

#### El autor declara no presentar conflicto de intereses

#### REFERENCIAS

1. Elborn J. How can we prevent multisystemic complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:303-311
2. Prosser R, Owen H, Bull F, Parry B, Smerkinich J, Goodwin HA, Dathan J. Screening for cystic fibrosis by examination of meconium. *Arch Dis Child* 1974;49:597-601
3. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1:472-474
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-1065
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatr* 2001;107:1-13

6. Dijk, FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 220-225
7. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health of genetic screening? *Genet Med* 2012 ;14: 129-134
8. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, , Massie J, McKay K, Gruca M et al. Pancreatic phenotype in cystic fibrosis patients identified by mutation screening. *Arch Dis Child* 2007;92:842-846
9. Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001;18:306-315
10. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New SouthWales. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S47-50
11. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence of benefit. *Arch Dis Child* 2008;93:7-9
12. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax* 2012; 67:289-295
13. Castellani C, Southern K, Browlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153-173
14. Mehta A, Sommerburg O, Southern K. Newborn screening for cystic fibrosis : opportunities and remaining challenges. *ERS Monograph* 2014;64:65-76
15. Boza ML, Lobo G, Navarro S. Valores de tripsinógeno inmunreactivo en sangre seca para tamizaje neonatal en Chile. *Neumol Pediatr* 2012 ;7:86
16. Laboratory Standards and Guidelines for Population-based Cystic Fibrosis Carrier Screening. *Genet Med* 2001;3:149-154
17. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB. Neonatal screening for cystic fibrosis using immune reactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 1981;113:111-121
18. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto G et al. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common gene mutations. *J Cyst Fibros* 2011; 1:66-70
19. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC, Roussey M . Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP . *J Cyst Fibros* 2014;13:384-390

# TEST DE SUDOR EN RANGO INTERMEDIO: DESAFÍO DIAGNÓSTICO

## INTERMEDIATE SWEAT CHLORIDE VALUES: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Dr. Pablo R. Jorquera P.

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias  
Unidad de Broncopulmonar Infantil  
Complejo Asistencial Sótero del Río

### INTERMEDIATE SWEAT CHLORIDE VALUES: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

There is a group of patients with sweat test values at intermediate range (30-59 mmol / l chloride) whose diagnosis is difficult to be classified, especially after the introduction of neonatal screening for cystic fibrosis in some countries. This has introduced new terminology and panels of experts from the United States and Europe have created guidelines for the evaluation and management of these individuals. There are few studies on the evolution of these patients, however all of them agree on a more benign evolution than for those who have altered sweat test (sweat chloride higher to 60 mmol / l). The clinical monitoring is essential to obtain a proper diagnosis.

**Keywords:** sweat test, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

### RESUMEN

Existe un grupo de pacientes con valores de test de sudor en rango intermedio (30-59 mmol/l de cloro) cuyo diagnóstico es difícil de catalogar, especialmente luego de la introducción en algunos países del tamizaje neonatal para fibrosis quística. Se ha introducido nueva terminología y paneles de expertos de Estados Unidos y Europa han creado guías para la evaluación y manejo de estos individuos. Existen escasas descripciones sobre la evolución de estos pacientes aunque coinciden en una evolución más benigna que en aquellos que tienen test de sudor alterado (cloro mayor a 60 mmol/l). El seguimiento clínico es fundamental para llegar a un diagnóstico adecuado.

**Palabras clave:** prueba del sudor, regulador de conductancia de membrana de fibrosis quística

### INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una de las enfermedades que más comúnmente compromete la vida. Su incidencia varía según el grupo étnico: en Estados Unidos se calcula una incidencia de 1/3200 nacidos vivos en caucásicos, 1/15000 en afroamericanos y 1/31000 entre americanos de origen asiático (1). En Chile se estima una incidencia de 1/8000 a 1/10000 recién nacidos vivos (2).

Es en esencia una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la alteración del canal regulador de transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), determinando una falla en el transporte de electrolitos través de la membrana celular epitelial (3). Se han descrito alrededor de 1700 mutaciones y polimorfismos del gen CFTR asociados a un amplio espectro de fenotipos.

La prueba diagnóstica *gold standard* es el test de sudor, considerándose como diagnóstico valores de Cloro mayores 60 mmol/l, valores intermedios entre 30-59 mmol/l en menores de 6 meses y entre 40-59 mmol/l a partir de los 6 meses, y se consideran normales valores menores a 30 mmol/l en menores de 6 meses y menores de 40 mmol/l a partir de los 6 meses (1,4,5).

Clásicamente el cuadro clínico se caracteriza por

enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática, malabsorción intestinal, malnutrición, ileo meconial, sinusitis y poliposis nasal. Existen sin embargo individuos que presentan síntomas menos severos o disfunción en un solo sistema; estos pacientes pueden permanecer sin diagnóstico por años, incluso diagnosticarse en la edad adulta, pudiendo tener o no valores elevados de test de sudor (1,6). Por otro lado el tamizaje neonatal, el cual permite realizar el diagnóstico en niños aún asintomáticos, introduce una nueva complejidad y en ocasiones un dilema diagnóstico: los recién nacidos con pruebas anormales de tamizaje pero con resultados no concluyentes en test del sudor y/o estudio genético (7).

Esta situación ha introducido una nueva terminología. El presente artículo tiene como objetivo presentar la nomenclatura actualmente utilizada y describir la información existente con respecto a la evolución de los pacientes con test del sudor en rango intermedio.

### NOMENCLATURA

- Fibrosis Quística No Clásica: enfermedad similar a FQ en por lo menos un sistema de órganos y falla en detectar las 2 mutaciones (4).
- Fibrosis Quística Atípica: usualmente tienen una mutación severa y otra menos frecuente, o repetición de trinucleótidos en el otro gen. Es una forma leve de FQ, pueden tener disfunción en un solo órgano, las manifestaciones clínicas pueden variar en el tiempo y el test del sudor puede o no estar alterado (6).
- Síndrome Metabólico Asociado a CFTR (CRMS):

### Correspondencia:

Dr. Pablo R. Jorquera P.  
Unidad Broncopulmonar Infantil  
Complejo Asistencial Sótero del Río  
Avenida Concha y Toro 3459, Puente Alto  
Santiago, Chile.  
Correo electrónico: pablojorquera@vtr.net

lactantes con niveles elevados de IRT (tripsinógeno inmunoreactivo) pero con test de sudor y estudio genético no concluyentes. Este término debe ser usado para un niño asintomático y con hipertripsinogenemia, en 2 situaciones:

- con cloro entre 30-59 en menores de 6 meses o 40-59 mmol/l en mayores de 6 meses en al menos 2 ocasiones con 0 o 1 mutación positiva
- concentración de cloro menor a 30 mmol/l en menores de 6 meses y menores de 40 mmol/l a partir de los 6 meses con 2 mutaciones del CFTR en trans, en que no más de una se conoce por ser causante de enfermedad (7,8).

Aunque claramente no se trata de una enfermedad metabólica, y no fue aceptada en Europa, el objetivo de esta denominación es lograr introducirla en la clasificación internacional de enfermedades (7).

- Tamizaje positivo para Fibrosis Quística, Diagnóstico no concluyente (CFSPID: Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis): término utilizado en Europa para los casos de lactantes con test de sudor normal (< 30 mmol/l) y 2 mutaciones CFTR, por lo menos una de ellas con consecuencias fenotípicas inciertas, o con test de sudor en rango intermedio con hallazgo de una o ninguna mutación del CFTR (7).

- Fibrosis Quística de diagnóstico tardío: son los pacientes que inicialmente tenían valores intermedios en el test del sudor y que posteriormente cumplen criterios diagnósticos de FQ. Debido a la existencia de estos casos se debe destacar la importancia del seguimiento de los niños con valores intermedios (7,8).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TEST DE SUDOR INTERMEDIO

Los datos clínicos de pacientes con test de sudor intermedio son limitados (8). Pueden haber pacientes que desarrollan síntomas mínimos, otros que desarrollan síntomas relacionados con el defecto del CFTR en órganos no respiratorios (ej: pancreatitis, infertilidad masculina) (3) y otros son tardíamente diagnosticados formalmente como FQ (8,9). Un elemento que hace difícil caracterizar este grupo de pacientes es el subdiagnóstico, confundiendo con otras enfermedades del aparato respiratorio como el asma.

Gobau et al (10) reportan las características fenotípicas de pacientes europeos con test de sudor con valor intermedio. Es un estudio multicéntrico retrospectivo que compara 4 grupos: 59 pacientes con disfunción CFTR, 46 con valores de test de sudor en rango intermedio pero sin disfunción de CFTR (FQ improbable), 103 pacientes con FQ y suficiencia pancreática y 62 pacientes con FQ e insuficiencia pancreática. Al comparar pacientes con disfunción CFTR con aquellos con FQ improbable los primeros tenían mayor proporción de dedos en palillo de tambor, infecciones respiratorias recurrentes y aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Estafilococo dorado*. Cuando se comparó los pacientes con disfunción CFTR con aquellos con diagnóstico de FQ y suficiencia pancreática los primeros tenían menos colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, mayor mediana de VEF 1 (89 vs 83%), también era menos frecuente el ileo meconial, el síndrome de obstrucción intestinal distal y la enfermedad hepática.

Ren et al (11) describen en forma retrospectiva las características de pacientes con CRMS diagnosticados luego de tamizaje neonatal en un centro de referencia en Nueva York entre los años 2002 a 2010. Identifican 12 pacientes y los comparan con 27 pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el mismo periodo. Ninguno de ellos presentaba insuficiencia pancreática y tenían menos cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*. El número de pacientes con exacerbaciones respiratorias que requirieron hospitalización durante el periodo fue menor en el grupo con CRMS.

Groves et al (8) revisan en forma retrospectiva la experiencia de 15 años (1996-2010) de tamizaje neonatal en un centro de referencia de Sydney, Australia, identificando durante el periodo 29 pacientes con tamizaje positivo que presentaron test de sudor en rango intermedio, 14 sujetos (48%) fueron posteriormente diagnosticados como FQ ya sea por elevación de los niveles de cloro, pruebas de insuficiencia pancreática o infección respiratoria recurrente por *Pseudomonas* o *Estafilococo dorado*, siendo todos estos pacientes heterocigotos para deltaF508. Al comparar estos pacientes con los 28 sujetos con FQ diagnosticados durante el periodo de tamizaje se observó una mejor función pulmonar a los 10 años y menor incidencia de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* no mucóide, sin evidenciar diferencias en el estado nutricional ni en el aislamiento de *Estafilococo dorado*. Este estudio sin embargo muestra una mayor proporción que la observada en un estudio realizado en Victoria, USA, en el cual se diagnostica la enfermedad en 4/27 (15%), correspondiendo a FQ de diagnóstico tardío (8,9). Lamentablemente este estudio no describe seguimiento.

## EVALUACIÓN Y MANEJO INICIAL DE PACIENTES CON SCREENING NEONATAL POSITIVO Y TEST DE SUDOR DE VALOR INTERMEDIO

El tamizaje neonatal identifica niños con alto riesgo de fibrosis quística (12). Aquellos que tienen test de sudor con cloro mayor a 60 mmol/l o 2 mutaciones de CFTR causantes de fibrosis quística no provocan problema diagnóstico, a diferencia de los casos cuyos valores de cloro están entre 30-59 mmol/l. Para orientar la evaluación y manejo de estos niños tanto en Estados Unidos como en Europa se ha intentado protocolizar los controles, exámenes y medidas terapéuticas (12,13).

El año 2009 el panel de expertos de Estados Unidos propone guías para el manejo de niños con Síndrome Metabólico relacionado a CFTR (CRMS) (12). Estas guías recomiendan que al paciente con tamizaje neonatal positivo, con test de sudor realizado entre las 2 a 4 semanas de edad, con resultado entre 30-59 mmol/l de Cloro, este examen se debe repetir a los 2 meses. En muchos casos se define el diagnóstico, pero si el valor permanece en rango intermedio se debe realizar estudio genético, evaluación clínica y consejo genético en un centro de FQ. Debiera realizarse un tercer test de sudor a los 6 meses (12). En el centro de FQ se recomienda que la evaluación sea en un lugar físico separado de los pacientes con diagnóstico confirmado con objeto de disminuir el riesgo de infecciones cruzadas. Además se sugiere toma de cultivo orofaríngeo y pruebas de medición de la suficiencia pancreática incluida elastasa fecal. No se recomienda de rutina realizar hemograma, pruebas hepáticas, albumina y niveles de vitaminas A y E; la radiografía de tórax es recomendada sólo si hay síntomas respiratorios. No se recomienda en forma rutinaria suplementos de

vitaminas, como tampoco medidas de clearance respiratorio. Los niños que persistan asintomáticos deben ser controlados por lo menos 2 veces al año hasta los 2 años y una vez al año a partir de esa edad (12).

El año 2009 un grupo de expertos pertenecientes a diversos países europeos también generó un consenso para la evaluación u manejo de pacientes con tamizaje positivo y test de sudor con valores de Cloro entre 30-59 mmol/l (13). El consenso europeo recomienda que los niños con tamizaje positivo y test de sudor con valores en rango intermedio sean evaluados en un centro especializado en FQ donde debe repetirse el test de sudor. Si es normal el individuo no requiere más evaluaciones, sin embargo si repite el resultado intermedio y presenta una o ninguna mutación al panel local, debe realizarse un análisis genético extendido. Se recomienda realizar a todos estos niños elastasa fecal, cultivos de vía aérea y radiografía de tórax, pero otros exámenes más complejos (como tomografía computada y broncoscopia) estaría indicada sólo si la situación clínica lo amerita. Si no hay evidencia clínica de FQ el test de sudor debe ser repetido entre los 6 a 12 meses de edad. Si aparece evidencia clínica de la enfermedad o del defecto en el transporte de iones debe continuar seguimiento regular en el centro especializado. Aquellos individuos en quienes el resultado del test de sudor permanezca intermedio y no tengan evidencia clínica de enfermedad debería ser considerado para investigación dirigida al defecto fisiológico: potencial nasal, biopsia rectal o de intestino delgado para medir transporte transepitelial de iones. Sin embargo el consenso advierte que ninguno de estos métodos posee la validez del test de sudor.

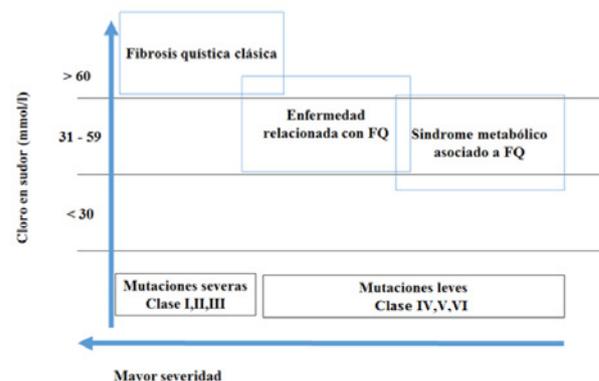
## DISCUSIÓN

Desde la introducción de la metodología estandarizada del test de sudor la definición de normalidad, valores intermedios y anormalidad ha sido aplicada universalmente (5). Estos valores se basaron en 7200 test de sudor realizados entre 1959 y 1966, determinando un rango que si bien tiene limitaciones ha probado ser satisfactorio ya que según el registro de pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística del año 2005 sólo un 3,5 % de los pacientes diagnosticados con FQ en Estados Unidos tenían test de sudor con cloro menor a 60 mmol/l y 1,2 % bajo 40 mmol/l (5).

Estos valores sin embargo no son representativos en neonatos y lactantes pequeños lo cual es de alta trascendencia considerando que al contarse con un programa de tamizaje neonatal se requiere de un diagnóstico adecuado. El reporte del comité de consenso recomienda que para menores de 6 meses los valores menores o iguales de 29 mmol/l hacen el diagnóstico poco probable, mayor o igual a 60 mmol/l son diagnósticos y entre 30-59 mmol/l se consideran en rango intermedio, agregándose la recomendación que estos pacientes sean derivados a un centro especializado en fibrosis quística y el test de sudor sea repetido (5).

Al aplicar las guías de diagnóstico mencionadas anteriormente, muchos pacientes, incluso luego de repetido el test de sudor y realizado estudio genético persisten sin poder ser diagnosticados con FQ pero tampoco podemos considerarlos como sanos. Nos encontramos entonces frente a la necesidad de considerar una nueva categoría dentro del espectro de severidad de la enfermedad. La Figura 1 describe la sobreposición entre algunas de las categorías diagnósticas mencionadas (14).

**Figura 1.** Espectro de manifestaciones clínicas de la fibrosis quística



Defecto en mutaciones severas:  
 Clase I: síntesis de CFTR  
 Clase II: procesamiento de CFTR  
 Clase III: apertura canal  
 Defecto en mutaciones leves  
 Clase IV: conductancia del canal  
 Clase V: disminución producción CFTR  
 Clase VI: aumento eliminación CFTR en superficie celular

La variedad de definiciones y el escaso número de trabajos relacionados con este grupo específico de pacientes hace difícil hacerse una correcta idea de la prevalencia de esta situación y de sus consecuencias clínicas. Es probable que exista subdiagnóstico ya que los datos disponibles corresponden fundamentalmente a países donde se han instalado programas de diagnóstico prenatal. Algunos autores han mostrado que en pacientes con tamizaje neonatal positivo la relación fibrosis quística / CRMS sería de 2/1 (15).

En Chile por el momento no se cuenta con una conducta única para pacientes con test de sudor en valores intermedios, definir su evaluación y manejo será un importante desafío a medida que el tamizaje neonatal se extiende y sea garantizado como un derecho. Es necesario crear guías y consensos validados por la experiencia nacional y luego una adecuada difusión. En países donde se cuenta con claras guías al respecto, se ha demostrado un bajo cumplimiento de estas, como mostró un estudio realizado en Estados Unidos en 77 centros de referencia de FQ donde se evidenció gran variabilidad en procedimientos de test de sudor, niveles diagnósticos y terminología aplicada para estos pacientes (16).

Debemos tener presente que existen casos de difícil definición, especialmente en lactantes asintomáticos con tamizaje positivo, en ellos aún en ausencia de un consenso para su manejo, el seguimiento cuidadoso para detectar cambios clínicos es fundamental para llegar a un diagnóstico correcto.

En esta edición, Parra y cols describen un caso clínico de FQ atípica, complementando la información del presente artículo (17).

**El autor declara no presentar conflicto de intereses**

## REFERENCIAS

1. Paranjape S, Zeitlin P. Atypical Cystic Fibrosis and CFTR-Related Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 35:116-123
2. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística Unidad de Salud Respiratoria, Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud, Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento. 2012
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E. et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *Cyst Fibros* 2011; 10 suppl 2: s86-s102
4. Bush A. Diagnóstico de fibrosis quística. Lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Neumol Pediatr* 2010; 5: 15-22
5. Farrell P, Rosenstein B, White T, Accurso F, Castellani C, Cutting G et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns Through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008 ; 153:s4-s14
6. Schram C. Atypical Cystic Fibrosis . Identification in the primary care setting. *Can Fam Physician* 2012 ;58:1341-1345
7. Levy H, Farrell P. New Challenges in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2015; 166:1337-1340
8. Groves T, Robinson P, Willey V, Fitzgerald D. Long Term Outcomes of Children with Intermediate Sweat Chloride Values in Infancy. *J Pediatr* 2015;166:1469-1474
9. Massie J, Clements B and the Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of Cystic Fibrosis After Newborn Screening: The Australasian Experience-Twenty Years and Five Million Babies Later: A Consensus Statement From the Australasian Paediatric Group. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 440-446
10. Goubau C, Wilschanski, Skalincka V, Lebecque P, Southern K, Sermet I et al. Phenotypic characterization of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 683-691
11. Ren C, Desai H, Platt M, Dixon M. Clinical Outcomes in Infants With CysticFibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Related Metabolic Syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1079-1084
12. Borowitz D, Parad R, Sharp J, Sadosky K, Robinson K, Rock M et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. *J Pediatr* 2009; 155: s 106-s116
13. Mayell S, Munck A, Craig J, Sermet I, Brownlee K, Schwarz M, Castellani C, Southern K. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:71-78
14. Brodlye M, Haq IJ , Roberts K , Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Gen Med* 2015; 7:101-116
15. Temme R, Roggenbuck J, McNamara J. CF versus CRMS :Diagnostic Challenges in Cystic Fibrosis. *Minn Med*2012; 10 : 42-44
16. Megan N, Adamski C, Tluczek A. Clinical practices for intermediate sweat tests following abnormal cystic fibrosis newborn screens. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 460-465
17. Parra G, Bozzo R, Palomino MA. Fibrosis quística y enfermedad del CFTR: a propósito de un caso de traqueobroncopatía osteocondroplástica. *Neumol Pediatr* 2016;11:45-49

# TEST DEL SUDOR, TÉCNICA Y ERRORES

## SWEAT TEST, TECHNIQUE AND ERRORS

Dr. Oscar D. Fielbaum C.

Jefe Departamento de Pediatría y Centro de Fibrosis Quística  
Clínica Las Condes

### SWEAT TEST, TECHNIQUE AND ERRORS

The quantitative measurement of the sweat electrolytes continue being the gold standard for cystic fibrosis diagnosis. It is very important that centers dedicated to diagnosis and treatment of the disease, have trained personnel in order to measure chloride sweat with the accepted technique in international literature. This paper reviews the main aspects and steps of the quantitative measurement of the sweat chloride concentration, obtained with pilocarpine iontophoresis and the common mistakes committed when realizing it.

**Keywords:** sweat test, cystic fibrosis

### RESUMEN

La medición cuantitativa de los electrolitos en sudor continúa siendo el examen diagnóstico de la fibrosis quística. Por ello es fundamental que los centros dedicados al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, cuenten con laboratorios con personal entrenado y capacitado para medir el cloro en el sudor con la técnica aceptada en la literatura. Este artículo revisa los principales aspectos y etapas de la medición cuantitativa de la concentración de cloro en el sudor obtenido con iontoforesis de pilocarpina y los errores más comunes que se cometen al realizarlo.

**Palabras clave:** test del sudor, fibrosis quística

### INTRODUCCIÓN

El test del sudor es el examen "estándar de oro" para el diagnóstico de la fibrosis quística (FQ). La técnica de iontoforesis de pilocarpina cuantitativa para la medición de la concentración de cloro en el sudor, requiere de una metodología rigurosa para su realización, para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos.

Por ello, la Fundación para la FQ (Estados Unidos) ha desarrollado una guía muy precisa y rigurosa (1), a la que tienen que adherir los laboratorios que realizan el examen, para ser acreditados a través de un estricto programa de inspección por lista de cotejo, que está descrita en el documento "Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), sweat testing document C34-A2" (2).

En este artículo resumiremos las principales recomendaciones de esta guía, para la obtención de test del sudor confiables.

### HISTORIA DEL TEST DEL SUDOR

Debemos el examen diagnóstico de la FQ al Dr. Paul A. Di Sant'Agnese, hijo de padre médico y madre pianista, graduado

"magna cum laude" en la Escuela de Medicina de la Universidad de Roma en 1938, y Doctor en Medicina de la Universidad de Columbia en Nueva York en 1948.

En 1938 Dorothy Andersen describió la "Fibrosis Quística del Páncreas" en autopsias de niños fallecidos por presunta Enfermedad Celíaca. En 1952 junto a Kessler muestran que el 50% de los niños hospitalizados por deshidratación y colapso vasomotor debido a la ola de calor en Nueva York en agosto de 1948 padecían de fibrosis quística.

Mientras trabajaba en el Hospital de niños Presbiteriano de Manhattan (1948 -1959), y a propósito de esta publicación, Paul Di Sant'Agnese planteó que estos enfermos podrían tener un trastorno de la función de las glándulas sudoríparas, publicando su trabajo en mayo de 1953. Se demostró así, por primera vez, que los niños con FQ secretaban un sudor con alta concentración de iones de cloro y sodio en comparación con los controles, hecho que explicaba la labilidad de los pacientes al efecto del calor, y que podía utilizarse como método diagnóstico de la enfermedad (3). El Dr. Di Sant'Agnese estimuló la producción de sudor en la piel del abdomen de 43 pacientes con fibrosis quística y 50 controles, de 2 a 16 años, mediante la estadía en una sala a 32,2° C de temperatura y 50% de humedad por 1 a 2 horas, y recolectó el sudor en una gasa de 12 cm<sup>2</sup> sellada con plástico y tela adhesiva impermeables. La técnica era engorrosa y desagradable para los pacientes, quienes tenían que someterse a la tensión del calor ambiental (3). Posteriormente, en 1959, Lewis Gibson y Robert Cooke describen la técnica de iontoforesis con pilocarpina para estimular la producción de sudor, que conocemos hoy como el "test del sudor" (4).

### Correspondencia:

Dr. Oscar D. Fielbaum  
Clínica Las Condes  
Lo Fontecilla 441, Las Condes  
Santiago de Chile  
Correo electrónico: ofielbaum@clc.cl

## ETAPAS PARA REALIZACIÓN DEL TEST DEL SUDOR (1,2)

El test del sudor cuantitativo consta de 4 pasos básicos:

1. Estimulación de la producción de sudor mediante iontoforesis con pilocarpina
2. Recolección del sudor mediante: gasa, papel filtro (Gibson y Cooke) o espiral (Macroduct®)
3. Evaluación de la cantidad recolectada en peso (mg) o volumen (ml)
4. Medición de la concentración de cloro en el sudor

### Iontoforesis con pilocarpina

Consiste en introducir en la superficie de la piel nitrato de pilocarpina, droga colinérgica, que estimula la producción de sudor por las glándulas sudoríparas. Esto se logra mediante

el paso de corriente de bajo amperaje producida por un electroestimulador (Figura 1), a través de electrodos de cobre o acero inoxidable. Después de limpiar la piel con agua destilada o desionizada (Figura 2), se instala el electrodo positivo con pilocarpina en el antebrazo, y el electrodo negativo con solución electrolítica en el brazo (Figura 3).

Si la recolección se realiza mediante la técnica de Gibson y Cooke, con gasa o papel filtro, se utiliza una concentración de pilocarpina de 14,7 mmol/L (4g/L). Si la recolección es con espiral Macroduct®, se usan discos de Pilogel 18,4 mmol/L (5g/L). El electrodo negativo puede tener una solución de 0,05 mol/L de sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) o 0,01 mol/L de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ). Los electrodos deben ser colocados sobre piel sana, libre de heridas, exantemas o inflamación. Como alternativa se puede usar la piel del muslo. El electroestimulador debe operar con baterías, y aplicar una corriente de 4 mA como máximo, durante 5 minutos. La edad mínima para realizar el test son 48 horas de vida, considerando que en las primeras 4 semanas es más difícil obtener una muestra de sudor adecuada. Por ello, se recomienda realizar el examen en recién nacidos asintomáticos (sospecha por tamizaje neonatal o hermano de FQ) a las 2 semanas de vida, y con un mínimo de 2 kilos de peso.

Figura 1. Equipo electroestimulador y electrodos



Figura 2. Preparación de la piel del antebrazo



Figura 3. Instalación de electrodos



### Recolección de sudor

Si se recolecta con gasa o papel filtro, el área a estimular debe ser de 25 cm<sup>2</sup>, y el electrodo ocupar el 50% de dicha área. La recolección se realiza donde estuvo el electrodo positivo, con pilocarpina. La muestra mínima a obtener después de 30 minutos de recolección es de 75 mg. Si se recolecta con espiral Macroduct® (Figura 4), la muestra mínima aceptable es de 15 µL a los 30 minutos.

Figura 4. Recolección del sudor con espiral



La exigencia de una muestra mínima aceptable es fundamental para obtener un resultado válido, ya que la concentración de electrolitos en el sudor es directamente proporcional a la tasa de sudor producido. A bajas tasas, la concentración disminuye, y la posibilidad de evaporación de la muestra aumenta. La tasa de producción de sudor debiera exceder 1g/m<sup>2</sup>/ por minuto. Recolectar por más de 30 minutos sólo aumenta el riesgo de evaporación de la muestra. La incidencia de muestras insuficientes no debiera superar el 5% de pacientes mayores de 3 meses. Si lo supera, se debe revisar la correcta aplicación de las normas.

Los factores que influyen en la cantidad de muestra incluyen la edad, el peso, la etnia y la condición de la piel. Pacientes que pesan menos de 2 kg, o de menos de 38 semanas de edad gestacional, o de raza afroamericana tienen mayor probabilidad de obtener muestras insuficientes.

#### Evaluación de la cantidad recolectada

Se debe pesar (gasa o papel filtro) o medir el volumen (espiral Macroduct®) (Figura 5) para decidir si es una muestra suficiente para evaluar la concentración de cloro. El sudor recolectado en gasa o papel, una vez pesado, puede guardarse en frasco sellado por hasta 3 días a temperatura de refrigerador. Para Macroduct® no hay estudios publicados de almacenaje.

Figura 5. Medición de sudor recolectado en espiral



No se deben sumar muestras pareadas y una muestra pareada (hecha en el mismo día) no constituye el segundo test del sudor para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico se confirma con un nuevo test del sudor realizado en un día distinto.

#### Medición de la concentración de cloro

Sólo se acepta como válida la medición cuantitativa de la concentración de cloro en una muestra de peso o volumen suficiente, mediante cualquiera de los siguientes métodos:

- Titulación coulombiométrica, usando un Cloridómetro (Figura 6)
- Titulación manual, método de Schales y Schales con nitrato de mercurio
- Analizadores automáticos, usando electrodos ion-selectivos, que debe ser validado sistemáticamente con alguno de los dos métodos anteriores (a y b)

El valor límite inferior de detección debiera ser menor a 10 mmol/L y el límite superior no puede superar los 160 mmol/L. Cifras superiores a 160 mmol/L son fisiológicamente imposibles, y deben considerarse error del laboratorio.

Figura 6. Titulación de Cloro (Cloridrómetro)



#### VALORES DE REFERENCIA (5)

En lactantes menores de 6 meses, se considera:  
 < 30 mmol/L: negativo  
 30 a 59 mmol/L: indeterminado, "border line"  
 > 60 mmol/L: positivo, consistente con el diagnóstico de FQ

En mayores de 6 meses, se considera:  
 < 40 mmol/L: negativo  
 40 a 59 mmol/L: indeterminado, "border line"  
 > 60 mmol/L: positivo, consistente con el diagnóstico de FQ

#### INFORME DEL TEST DEL SUDOR

El informe final debe incluir :

- La técnica de recolección del sudor; gasa, papel filtro o espiral Macroduct®
- La cantidad de sudor en mg o  $\mu$ L
- El valor de la concentración de cloro en mmol/L
- La técnica de medición del cloro

En Chile muchos laboratorios utilizan la técnica de medición indirecta del cloro a través de la conductividad eléctrica de la muestra ("Webcor Macroduct Sweat Chek"), sin embargo sólo es aceptado por la Fundación de FQ como un método de screening y no puede ser usado para establecer el diagnóstico de la enfermedad (6,7). Valores mayores a 50 mmol/L por conductividad se consideran sospechosos, y se debe indicar el test del sudor por medición cuantitativa.

No es apropiado realizar el test del sudor utilizando:

- a. Aplicación directa del electrodo para cloro sobre la piel del paciente.
- b. Reacción de precipitación de cloro colocando el parche directamente en la piel del paciente
- c. Medición sólo sodio o potasio
- d. Medición de osmolalidad

## REQUISITOS DEL LABORATORIO PARA REALIZAR EL TEST DEL SUDOR (2)

El laboratorio acreditado para realizar el examen debe disponer del documento "Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), sweat testing document C34-A2" de 2009 para su revisión y chequeo permanente. El examen debe ser realizado a un número suficiente de pacientes y por un número limitado de personal de laboratorio bien entrenado y con experiencia, quienes deben pasar por un test de competencia periódico, cada 6 meses en el primer año, y luego anualmente. El test del sudor debiera estar disponible para realizar un mínimo de 2 veces por semana, y el tiempo de espera ante la solicitud no debiera ser superior a las 2 semanas, tanto para obtener un diagnóstico a tiempo, como para disminuir la ansiedad de los padres frente a la espera de un resultado tan importante.

## CONCLUSIÓN

El test del sudor con la técnica de iontoforesis con pilocarpina para la medición de la concentración de cloro sigue siendo el examen estándar de oro para el diagnóstico de la FQ. Los centros que se dedican al manejo de la enfermedad se deben preocupar de contar con el examen cuantitativo confiable, ceñido a las normas establecidas internacionalmente.

El cumplimiento de estas normas se hace especialmente importante en la medida que el tamizaje neonatal para FQ se ha ido extendiendo y en un futuro cercano abarcará la totalidad de los recién nacidos en nuestro país. En ese momento deberemos contar con laboratorios entrenados y acreditados para realizar el test del sudor adecuada y oportunamente en todo el país.

**El autor declara no presentar conflicto de intereses**

## REFERENCIAS

1. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quitell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr* 2007; 151:85-9
2. Wayne PA. CLSI. Sweat testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C34-A3: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009
3. Di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal Electrolyte Composition of Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatr* 1953;12:549-622
4. Gibson LE, Cooke RE. A Test for Concentration of Electrolytes in Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas utilising Pilocarpine Electrophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-49
5. Farrell P, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report *Pediatr*. 2008; 153: S4-S146
6. Cinel G, Dođru D, Yalçın E, Özçelik U, Gürçan N, Kiper N. Sweat conductivity test: can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis? *Turk J Pediatr* 2012; 54: 576-5827
7. Sánchez I, Perret C, Kolbach M, Schwerter MT, Quiroga T. Comparación entre dos métodos de determinación del test del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr* 1999;70:281-287

# FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

## PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Rubén A. Hernández M.

Químico Farmacéutico

CR Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán

### PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Pulmonary exacerbations are one of the major complications in patients with cystic fibrosis. These are associated with a progressive increase in morbidity and mortality. The treatment is selected depending on the isolated microorganism. Antibiotics such as  $\beta$ -lactam, amikacin and vancomycin are usually prescribed. These antimicrobial agents present a series of pharmacokinetic changes in these patients by determining the need to adopt strategies such as pharmacokinetic / pharmacodynamic models including the use of prolonged infusions and monitoring with plasma levels, to increase their efficiency and reduce their adverse effects.

**Keywords:** cystic fibrosis, antimicrobial agents, disease exacerbation, pharmacokinetics, pharmacodynamics

### RESUMEN

Las exacerbaciones pulmonares son una de las mayores complicaciones en los pacientes con fibrosis quística. Estas se asocian con un progresivo aumento en la morbilidad y mortalidad. El tratamiento se realiza dependiendo del microorganismo aislado pero, generalmente se usan antibióticos  $\beta$ -lactámicos, amikacina y vancomicina. Estos antimicrobianos presentan una serie de cambios farmacocinéticos en estos pacientes determinando la necesidad de ocupar estrategias como los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que incluyen la utilización de infusiones prolongadas y monitorización con niveles plasmáticos, para aumentar su eficacia y reducir sus efectos adversos.

**Palabras clave:** fibrosis quística, exacerbación respiratoria, farmacocinética, farmacodinámica, antimicrobianos

### INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria que se transmite de manera autosómica recesiva, llegando en Chile a tener una incidencia probable de 1/8000 a 1/10000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 30 casos nuevos anuales (1). Esta enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. Los defectos en esta proteína inducen un trastorno en el transporte de cloro y sodio en las células epiteliales, generándose un espesamiento de las secreciones, lo que en el largo plazo provoca daño en los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas e hígado (2).

El espesamiento de las secreciones a nivel pulmonar favorece la colonización con bacterias, entre las que destacan el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales generan exacerbaciones pulmonares impactando de forma negativa en la morbi-mortalidad de los pacientes con FQ (3). El principal tratamiento de las exacerbaciones pulmonares consiste en la administración de antibióticos ya sea por vía endovenosa, oral

o inhalatoria. El uso prolongado de antimicrobianos genera como efecto deletéreo un aumento en la resistencia de las bacterias, situación que se ve favorecida por la escasa penetración de la mayoría de los antibióticos en el tejido pulmonar. En el último tiempo se han creado modelos denominados farmacocinéticos/farmacodinámicos, los que pretenden optimizar la terapia antibiótica, con el fin de aumentar la eficacia clínica, disminuir los efectos adversos y reducir la resistencia a los antimicrobianos.

### MODELOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS

La farmacocinética es una herramienta empleada para describir y predecir las concentraciones de un medicamento en los diferentes fluidos biológicos, principalmente en el plasma, que combinada con la información farmacodinámica representada por la sensibilidad de los microorganismos a un grupo de antibióticos (representada a través de la concentración inhibitoria mínima (CIM), contribuyen al desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que tienen como objetivo promover el uso racional de los antimicrobianos (4,5).

Con estos modelos se intenta predecir y comprender la evolución de las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano durante el tiempo y relacionarlas con el efecto clínico deseado. En resumen, los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos integran una serie de variables clínicas con el fin de individualizar y maximizar la eficacia de los regímenes terapéuticos.

### Correspondencia:

Rubén Hernández Mazurek

Hospital Clínico San Borja Arriarán

Santa Rosa 1234 - Santiago

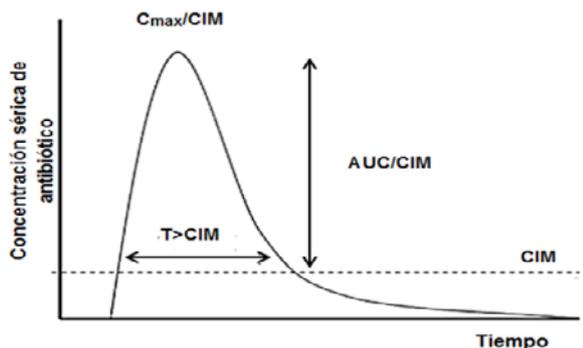
E-mail: rthernan@uc.cl

## CLASIFICACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos clasifican a los antimicrobianos en tres tipos (Figura 1):

- **Concentración dependiente (C<sub>max</sub>/CIM)**  
Para estos antibióticos su eficacia clínica se maximiza entre mayores sean las concentraciones plasmáticas en relación a la CIM del patógeno causante de la infección. A este grupo pertenecen los aminoglucósidos (6).
- **Tiempo dependiente (T>CIM)**  
El efecto del antibiótico aumenta cuando es mayor el tiempo en que la concentración del antimicrobiano supera al menos 4 veces el valor de la CIM dentro del intervalo de dosificación. Los β-lactámicos siguen este modelo de optimización (6).
- **Concentración dependiente según el tiempo (ABC/CIM)**  
En estos casos el efecto clínico del antimicrobiano depende de las concentraciones plasmáticas y del tiempo que se supere la CIM de la bacteria. A esta clasificación corresponden la vancomicina, las fluoroquinolonas y el trimetopim/sulfametoxazol (6).

**Figura 1.** Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de antibióticos



C<sub>max</sub>: Concentración máxima, T: Tiempo, CIM: Concentración inhibitoria mínima, AUC: Área bajo la curva. Copia y adaptación autorizadas por Escobar L. Pharmacokinetic considerations in critically ill patients. Rev Med Chile 2012; 140: 780-788.

## CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

En los pacientes pediátricos ocurren una serie de cambios farmacocinéticos, situación que genera una dificultad a la hora de dosificar los medicamentos en especial los antimicrobianos, en los cuales la obtención de concentraciones subterapéuticas favorece la aparición de cepas bacterianas multiresistentes (7,8). Dentro de los cambios farmacocinéticos en pacientes pediátricos destacan:

- **Distribución**

La distribución del fármaco en el organismo viene determinada por las propiedades físico-químicas de éste y por los factores fisiológicos específicos del paciente. Durante los 2 primeros años de vida y desde el inicio del desarrollo fetal, el porcentaje relativo de agua corporal va declinando, esto implica que el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los antimicrobianos betalactámicos, amikacina y vancomicina, será más elevado en los neonatos y lactantes que en los niños pequeños y adultos. La traducción de estos conceptos a la práctica clínica implica la administración de dosis más elevadas de antimicrobianos, para obtener concentraciones plasmáticas bactericidas (9).

- **Metabolismo**

El metabolismo de los medicamentos puede variar en cuanto a velocidad y vía metabólica empleada, en función de la edad gestacional, postnatal y por algunas patologías. El aclaramiento plasmático de aquellos medicamentos que poseen un amplio metabolismo hepático, por ejemplo amoxicilina con ácido clavulánico, estará disminuido en los neonatos e irá incrementando progresivamente con la edad, es por ello, que en esta población es necesario ajustar la dosis de los antimicrobianos que sufran un extenso metabolismo hepático (10).

- **Excreción**

El riñón además de sus funciones fisiológicas es el órgano encargado de eliminar los medicamentos ya sea en forma inalterada, como metabolitos activos o inactivos. Los fármacos se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa, siguiendo los mismos pasos y mecanismos de los productos del metabolismo (7,11). El filtrado glomerular de un medicamento depende de la unión a proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. Por todas las variables mencionadas anteriormente recién entre los 8 y 12 meses la velocidad de filtración glomerular alcanza los valores del adulto; aunque por sobre el año de vida los valores de filtración glomerular en niños superan los valores de la adultez (8,12). El cambio permanente de la función renal durante la etapa pediátrica genera una alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas de los antibióticos dado que un gran porcentaje de éstos se eliminan por vía renal.

En lo que respecta a los pacientes FQ, todos los cambios farmacocinéticos planteados anteriormente son más notorios. Por ejemplo, la ceftazidima tiene un aclaramiento renal en promedio de 125 ml/minutos en pacientes FQ versus los 100 ml/minutos en pacientes sanos (13,14). Otro ejemplo es la vida media de amikacina, en pacientes con fibrosis quística tiene un valor promedio de 55 minutos, valor menor a los 100 minutos de promedio en pacientes sanos (15). Además, en la fibrosis quística existe alteración de la distribución por la hipoalbuminemia e hipogamaglobulinemia existente, ya que la disfunción hepática reduce la producción de proteínas. El aclaramiento hepático de muchos fármacos está alterado por el incremento del flujo circulatorio hepático y por el incremento de la actividad de algunas enzimas hepáticas.

## APLICACIÓN CLÍNICA DE LA FARMACOCINÉTICA/ FARMACODINAMIA DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Para poder aplicar de manera óptima los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos se debe conocer la CIM de la bacteria y los puntos de corte para la sensibilidad de los antimicrobianos más utilizados en pacientes con fibrosis quística. Por ejemplo, el punto de corte de sensibilidad de una *Pseudomona aeruginosa* para ceftazidima es 8 µg/ml, por lo cual, no es lo mismo tener en nuestro antibiograma una CIM para ceftazidima de 2 µg/ml u de 8 µg/ml; en ambos casos aparecerá la ceftazidima sensible pero en el segundo caso debemos usar dosis mayores para alcanzar éxito terapéutico, ya que la CIM está justo en el punto de corte de sensibilidad (16).

A continuación, se detallaran las aplicaciones clínicas de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos:

### • β-lactámicos

Como se vió anteriormente este grupo de antimicrobianos son tiempo dependientes. Se plantea como óptimo una concentración 4-5 veces el valor de la CIM y que éstas permanezcan además un 70% del intervalo de dosificación sobre la CIM para el caso de las cefalosporinas, un 50% para las penicilinas y un 40% para los carbapenémicos (17).

Sin tener disponible en Chile la medición de niveles séricos de β-lactámicos, la forma de optimizar estos antimicrobianos consiste en utilizar infusiones prolongadas, herramienta terapéutica que tiene un mayor número de estudios clínicos para aquellos β-lactámicos con actividad contra *Pseudomona aeruginosa*. Una situación a tener en cuenta al momento de implementar las infusiones prolongadas es la estabilidad de estos antimicrobianos en los distintos sueros que son diluidos antes de su administración al paciente, se debe mencionar que la estabilidad del antimicrobiano está relacionada

también con la marca y excipientes del producto (13,17).

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones respecto a la dosis, la posología y el tiempo de infusión de los β-lactámicos antipseudomónicos más utilizados en la práctica clínica. Además, se agrega a la tabla la estabilidad de estos antibióticos a temperatura ambiente. Con respecto a esto se debe mencionar que tanto imipenem como meropenem son inestables en solución glucosada al 5%, por lo tanto, su administración por infusión prolongada no es compatible con este tipo de suero.

### Aminoglucósidos

Son uno de los grupos terapéuticos de elección en pacientes con fibrosis quística que sufren de exacerbaciones pulmonares, debido a su excelente acción sobre *Pseudomona aeruginosa* (18).

Para el caso de amikacina y del resto de aminoglucósidos existe la posibilidad de monitorizar niveles *peak*, lo cual corresponde a la concentración lograda 30 minutos después de finalizada la infusión y valle que son aquellos obtenidos antes de una nueva dosis de antimicrobiano. Los niveles *peak* se asocian con la eficacia clínica del antimicrobiano y se ha establecido como óptimo cuando la concentración plasmática es 10 veces el valor de la CIM. Por ejemplo, si la CIM de la *Pseudomona aeruginosa* es 4 µg/ml el valor del nivel *peak* debe ser mayor a 40 µg/ml. A la hora de analizar la relación entre la concentración *peak* y la CIM se debe tener en cuenta que solo cerca de un 40% de la concentración en sangre del aminoglucósido llega al pulmón (19,20).

En relación a los niveles valle, estos se correlacionan con la seguridad de amikacina, en especial la aparición de daño renal. Se ha establecido como óptimas concentraciones valle menores a 1 µg/ml (21).

Un estudio en pacientes con FQ seguidos durante 10 años reveló que los aminoglucósidos son el grupo terapéutico al cual primero adquiriría resistencia la *Pseudomona aeruginosa*. Por esta razón, la monitorización mediante niveles plasmáticos

**Tabla 1.** Recomendaciones para el uso de β-lactámicos en infusión prolongadas en pacientes con fibrosis quística.

| Antimicrobianos β-Lactámicos     |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Piperacilina/Tazobactam      | 300-400* mg/kg/día           | 4 dosis                      | 16 gramos Penicilina         | 3-4 horas                    | 24 horas<br>En SG 5%* o SF 0.9%# |
| Cefepime                     | 150-200 mg/kg/día            | 3 dosis                      | 6 gramos                     | 3-4 horas                    | 24 horas<br>En SG 5%* o SF 0.9%  |
| Ceftazidima                  | 150-200 mg/kg/día            | 3 dosis                      | 6 gramos                     | 3-4 horas                    | 24 horas<br>En SG 5%* o SF 0.9%  |
| Meropenem                    | 120 mg/kg/día                | 3 dosis                      | 6 gramos                     | 3 horas                      | 6 horas<br>En SF 0.9%            |
| Imipenem                     | 100 mg/kg/día                | 4 dosis                      | 2 gramos                     | 3 horas                      | 4 horas<br>En SF 0.9%            |

\* En base a Piperacilina

\* SG5%: Suero glucosado al 5%, #SF: Suero fisiológico al 0,9%

es relevante para evaluar si se están cumpliendo los parámetros planteados anteriormente, y así evitar la selección de cepas resistentes. Las concentraciones *peak* y valle de amikacina pueden ser tomadas después del segundo día de tratamiento (22). Para finalizar con los aminoglicósidos, en nuestro centro se está llevando a cabo una investigación para evaluar las concentraciones *peak* y valle obtenidos con dosis de 30 mg/kg/día de amikacina en niños con fibrosis quística. Hasta la fecha se han obtenido como promedio concentraciones *peak* de 55,1 µg/ml y todos los niveles valle han sido menor a 1 µg/ml. El ocupar dosis más altas nos permite alcanzar mejores concentraciones a nivel pulmonar favoreciendo la posibilidad de tener éxito en la erradicación de *Pseudomona aeruginosa*.

### Vancomicina

Es un antimicrobiano bactericida usado como tratamiento de primera línea en exacerbaciones pulmonares por *Staphylococcus aureus* metilcilino resistente (SAMR). A pesar de su excelente actividad como antimicrobiano posee un estrecho margen terapéutico, además de reacciones adversas como el síndrome de cuello rojo y la nefrotoxicidad. Por estas razones se recomienda la monitorización con niveles séricos para optimizar la terapia con vancomicina (23,24).

La vancomicina es un fármaco concentración dependiente según el tiempo o área bajo la curva dependiente (ABC/CIM). Investigaciones han establecido que una relación ABC/CIM mayor a 400 se asocia con un mayor éxito terapéutico en infecciones generadas por SAMR. En la práctica clínica la medición del área bajo la curva es muy compleja debido a que se necesitan una serie de concentraciones plasmáticas, por esta razón, se utiliza la medición de niveles valle de vancomicina que se correlacionan con el ABC (24,25). En el caso de pacientes pediátricos se ha establecido como rango terapéutico niveles valle entre 10-20 µg/ml, ya que con estas concentraciones valle se cumple un ABC/CIM mayor a 400 siempre que la CIM del SAMR sea menor o igual a 1 µg/ml. Para el caso de las CIM comprendidas entre 1-2 µg/ml (punto de corte para la sensibilidad de vancomicina) se recomienda obtener niveles valle entre 15-20 µg/ml (24,26). Es importante tener en cuenta que concentraciones valle sobre 20 µg/ml aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por vancomicina (24).

Actualmente no existe un consenso con respecto a la dosificación correcta de vancomicina en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Esta situación se ve reflejada en un artículo publicado por Zobel et al, en el cual se realizó una encuesta sobre la dosis utilizada de vancomicina en centros que atendían pacientes con fibrosis quística. En promedio la dosis ocupada fluctuó entre 20-200 mg/kg/día. Se recomienda utilizar en un inicio dosis de 60 mg/kg/día (fraccionado en 4 dosis) y monitorizar con niveles valle tras dos días de terapia (23,27).

### Ciprofloxacino

Antimicrobiano perteneciente a la familia de las quinolonas, que dentro de su espectro de acción destaca su actividad contra *Staphylococcus aureus* metilcilino sensible y *Pseudomona aeruginosa*.

Al igual que a vancomicina es un fármaco concentración dependiente según el tiempo o área bajo la curva dependiente

(ABC/CIM). Investigaciones han establecido que una relación ABC/CIM mayor a 125 se asocia con una mayor tasa de eficacia clínica. El problema radica en que actualmente en nuestro país no se cuentan con niveles plasmáticos de ciprofloxacino, situación que dificulta la optimización de este antimicrobiano (6).

Un estudio evaluó la probabilidad de alcanzar un ABC/CIM mayor a 125 con diferentes esquemas de dosificación y CIM de *Pseudomona aeruginosa*. Se concluyó que para CIM iguales o menores a 0,125 µg/ml un esquema posológico de 30 mg/kg/día fraccionado en tres dosis vía endovenosa cumplía el objetivo propuesto; para el caso de las CIM con valor de 0,25 µg/ml solo con dosis mayores a 40 mg/kg/día fraccionado en tres dosis vía endovenosa se cumplía el objetivo propuesto. Además, el estudio recomienda que para las CIM de 0,5 µg/ml (punto de corte de sensibilidad para *Pseudomona aeruginosa*) no usar ciprofloxacino ya que las dosis necesarias son poco seguras (28,30).

### CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos con fibrosis quística poseen una serie de cambios farmacocinéticos que alteran la eficacia de los antimicrobianos, por esta razón es recomendado aplicar los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos en conjunto con la monitorización de niveles séricos con el fin de individualizar la terapia antimicrobiana para aumentar las probabilidades de éxito clínico y disminuir la resistencia bacteriana.

### El autor declara no presentar conflicto de intereses

### AGRADECIMIENTOS

Dra. Lina Boza y Dra. Hortensia Barrientos, por la invitación a publicar en esta revista y por el apoyo en la aplicación de lo discutido en este artículo a nuestros pacientes con fibrosis quística.

Dr. Luis Delpiano, Dra. Carmen Luz Avilés y Dra. Eloísa Vizueta, por el apoyo a la labor del Farmacéutico Clínico desde su llegada al servicio.

QF. Jorge Amador y QF. Juan Pablo Carrasco, por su recepción y posterior formación del equipo de Farmacia Clínica del Hospital San Borja Arriarán.

### REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento MINSAL 2012
2. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros* 2015; [Epub ahead of print]
3. Olivera A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Microbiological diagnosis of bronchopulmonary colonization-infection in cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 89-104

4. Khan DD, Lagerbäck P, Cao S, Lustig U, Nielsen EI, Cars O et al. A mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model allows prediction of antibiotic killing from MIC values for WT and mutants. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3051-3060
5. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:886-893
6. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015; 21:319-329
7. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157-1167
8. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Pediatric drugs pharmacokinetics. *Rev Chil Pediatr* 2008;79: 249-258
9. Kearns GL. Pharmacokinetics in infants and children. *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4:104-5
10. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 3-10
11. Salem F, Johnson TN, Barter ZE, Leeder JS, Rostami-Hodjegan A. Age related changes in fractional elimination pathways for drugs: assessing the impact of variable ontogeny on metabolic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol* 2013; 53:857-65
12. Thomson AH. Individualization of drug dosage--past, present and future. *Med Monatsschr Pharm* 2003; 26: 150-152.
13. Zobell J, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin C et al. Optimization of Anti-pseudomonal Antibiotics for Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: II. Cephalosporins and Penicillins. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:107-122
14. Kercksmar CM, Stern RC, Reed MD, Myers CM, Murdell D, Blumer JL. Ceftazidime in cystic fibrosis: pharmacokinetics and therapeutic response. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:289-295
15. Grenier B, Autret E, Marchand S, Thompson R. Kinetic parameters of amikacin in cystic fibrosis children. *Infection* 1987; 15: 295-299
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and diameters. Version 3.1, EUCAST, (2013)
17. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:412-20
18. Langan KM, Kotsimpos T, Peleg AY. Managing *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:547-56
19. Pajot O, Burdet C, Couffignal C, Massias L, Armand-Lefevre L, Foucrier A, Da Silva D, et al. Impact of imipenem and amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters on microbiological outcome of Gram-negative bacilli ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1487-1494
20. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1047-61
21. Contreras AM, Gamba G, Cortés J, Santiago Y, Nares F, Jimenez-Sanchez G, Bobadilla J, et al. Serial trough and peak amikacin levels in plasma as predictors of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33:973-976
22. Raidt L, Idelevich EA, Dübbers A, Küster P, Drevinek P, Peters G, Kahl BC. Increased Prevalence and Resistance of Important Pathogens Recovered from Respiratory Specimens of Cystic Fibrosis Patients During a Decade. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:700-5
23. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, Chin MJ et al . Utilization of Antibiotics for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 552-559
24. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:82-98
25. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-942
26. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L, Kraft T, Vanderkooi OG. Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:416-422
27. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, Noyes BE, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2013;33:1288-1296
28. Guillot E, Sermet I, Ferroni A, Chhun S, Pons G, Zahar JR, Jullien V. Suboptimal ciprofloxacin dosing as a potential cause of decreased *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30:1252-1258
29. Schaefer HG, Stass H, Wedgwood J, Hampel B, Fischer C, Kuhlmann J, Schaad UB. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:29-34.
30. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:211-220.

# KINESIOLOGÍA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

## PHYSIOTHERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN PRIMARY HEALTH CARE

**Klgo. Felipe E. Rojas S.**

Licenciado en Kinesiología

Subdirector Centro de Salud Familiar Padre Pierre Dubois

### PHYSIOTHERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN PRIMARY HEALTH CARE

Physiotherapy is a mainstay treatment of cystic fibrosis (CF) patients. It has been adapted to the greater survival of patients and is partly responsible for this achievement.

The scope of the physiotherapist in this condition should not focus only on “bronchial hygiene”, because as CF is a systemic disease. It must consider the individual as a whole, and therefore include: education and use of aerosol therapy, encouragement and advice in general physical activity and sports, posture and mobility, noninvasive ventilatory assistance, rehabilitation and transplantation.

The physiotherapist must be highly trained, have deep knowledge of the disease and the ability to integrate a multidisciplinary team to determine the best therapeutic actions required by each patient.

This article shows the physiotherapist's main actions, as part of a multidisciplinary team to treat CF patients. However, no reference is made to post transplant physiotherapy, situation that requires a particular approach that is beyond the scope of this manuscript.

**Keywords:** Physiotherapy, cystic fibrosis

### RESUMEN

La kinesiología respiratoria se ha constituido un pilar fundamental del tratamiento y manejo de la enfermedad, la cual se ha adaptado a los cambios que ha implicado la mayor sobrevivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ) y en parte es responsable de este logro.

El campo de acción del kinesiólogo en esta patología no sólo debe estar enfocando en la “higiene bronquial”, ya que como se trata de una patología sistémica debe considerar al individuo en su totalidad, por lo el enfoque debe incluir también: educación y uso de la aerosolterapia, incentivo y asesoramiento de en la actividad física general y deportes, postura y movilidad, asistencia ventilatoria no invasiva, rehabilitación y trasplante. El kinesiólogo que trate paciente con fibrosis quística, debe ser un profesional altamente capacitado, con conocimientos profundos de la enfermedad con la capacidad de integrar un equipo multidisciplinario que determine las mejores actuaciones terapéuticas requeridas por cada paciente en forma particular.

En este artículo se han abordado las principales actuaciones del profesional Kinesiólogo integrante de un equipo multidisciplinario requerido para el tratamiento de los paciente con FQ, sin embargo no se ha abordado el manejo kinésico en paciente trasplantado que requiere un enfoque particular que escapa a la intención de esta publicación.

**Palabras clave:** kinesioterapia, fibrosis quística

### INTRODUCCIÓN

Los avances en la comprensión de la patogenia de la Fibrosis Quística (FQ), permiten hoy calificarla como una enfermedad multisistémica, en la cual la alteración respiratoria marca el pronóstico por su carga en morbilidad y deterioro de la función pulmonar.

En la vía aérea de los pacientes con FQ, la falla del canal del cloro determina que este se acumule a nivel

intracelular, produciéndose un desequilibrio con reabsorción marcada del sodio intraluminal, arrastrando agua. Esto lleva a una disminución del líquido en la superficie epitelial, con mal funcionamiento de los cilios y el consecuente daño al transporte mucociliar. La consecuencia es la producción de una secreción deshidratada, altamente viscosa que se adhiere a los bronquiolos y bronquios, obstruyéndolos progresivamente (1). Esta alteración es producto de una mutación genética en el cromosoma 7, que codifica una proteína de membrana conocida como “Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”, CFTR.

Las características anormales de las secreciones bronquiales predisponen a obstrucción de la vía aérea, colonización bacteriana e inflamación crónica.

La mejor comprensión de las alteraciones que se producen en la FQ significó un cambio importante en el diagnóstico y manejo de la enfermedad, generando

### Correspondencia:

Felipe E Rojas S

Centro de Salud Familiar Padre Dubois

Los Comandos 4772 – Pedro Aguirre Cerda

Santiago

Correo electrónico felipe.eduardo2007@gmail.com

necesariamente un cambio en el equipo multiprofesional y específicamente en la kinesiología que debe emplearse. Desde las primeras descripciones de la enfermedad, década 1930-1940, la fisioterapia diaria está consensuada y con un objetivo central de permeabilizar vía aérea. Los últimos 25 años con la aparición de nuevos fármacos y la mejoría en manejo nutricional con suplementos alimenticios y la reorganización del control y seguimiento de estos enfermos permitió aumentos significativos de la esperanza de vida, recreando la necesidad de crear seguimientos y control en los Servicios de adultos (2,3). Todo lo anterior significó que la estrategia y las actividades de la kinesiología se modificaran. El mejor resultado dependerá de la anticipación al daño, por lo que todo enfermo con cuadros a repetición de neumonía y atelectasia, Síndrome Bronquial Obstructivo Refractario a tratamiento o persistente en control en Atención Primaria, APS, deba ser considerado para examen de electrolitos en sudor, e idealmente toma de muestra para cultivo microbiológico de esputo, acceso a radiografía y exámenes funcionales respiratorios. Todo ello radicado en la Sala IRA de la APS (4). El propósito de estas medidas es mejorar la pesquisa y búsqueda centrada en la puerta de entrada del Sistema Público, cuyo actor relevante es el Kinesiólogo

La necesidad de administración de fármacos B2 adenérgicos y corticoides, DNasa (Desoxiribonucleasa recombinante humana o Alfa-Dornasa), tobramicina y oxigenoterapia ha significado un cambio en la secuencia y ejecución específica de equipos nebulizadores, con mayor exigencia técnica y una gradualidad distinta de la Kinesiología con técnicas ventilatorias para lograr mayor difusión y penetración de los fármacos, control y manejo de la disnea con aplicación de oxígeno suplementario.

En todas ellas se incorpora una estrategia educativa y preventiva con el propósito de retrasar la colonización con bacterias difíciles de erradicar con el consiguiente deterioro de la función pulmonar, siendo esta la causa principal de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad.

En todas estas modalidades y estrategias está incorporada la Fisioterapia Respiratoria, además el uso de nuevas terapias implicó capacitación de tratantes, padres y enfermos. Así, existen entonces nuevas responsabilidades de los Kinesiólogos, quienes deben incorporar el concepto de "Calidad de vida", siendo la sicomotricidad y el deporte actividades fundamentales.

El campo de acción del kinesiólogo en esta patología no sólo debe estar enfocando en la "higiene bronquial", ya que como se trata de una patología sistémica debe considerar al individuo en su totalidad, por lo cual el enfoque debe incluir también educación y uso de la aerosolterapia, incentivo y asesoramiento de en la actividad física general y deportes, postura y movilidad, asistencia ventilatoria no invasiva, rehabilitación y trasplante. El kinesiólogo que trate pacientes con fibrosis quística, debe ser un profesional altamente capacitado, con conocimientos profundos de la enfermedad, con la capacidad de integrar un equipo multidisciplinario que determine las mejores actuaciones terapéuticas requeridas por cada paciente en forma particular. Las técnicas de "higiene bronquial" en conjunto con la inhaloterapia son piezas angulares del tratamiento a largo plazo, sin embargo existe una gran variedad de técnicas

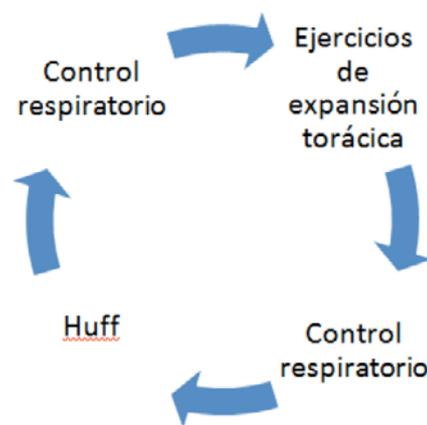
kinésicas manuales, técnicas de autoayuda y dispositivos instrumentales que el kinesiólogo debe seleccionar y adecuar a los requerimientos particulares de cada paciente, adaptándose a la edad y estadio de evaluación de la enfermedad.

## DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS

### Ciclo activo de la respiración (Figura 1)

Método activo de control respiratorio en el cual el paciente moviliza secreciones bronquiales. Consta de tres pasos: control respiratorio, ejercicios de expansión torácica y técnica de espiración forzada (5-8).

Figura 1. Ciclo activo de la respiración



#### Control respiratorio

Consiste en la repetición de respiraciones diafragmáticas suaves a volumen corriente. Busca la relajación del paciente, normalizando sus flujos respiratorios y evitando la broncoconstricción. El paciente respira según su propio ritmo en términos de profundidad y frecuencia respiratoria, hasta que esté en condiciones de seguir con los ejercicios de expansión torácica o espiración forzada.

#### Ejercicios de expansión torácica

Son ejercicios de inspiración máxima, mientras que la espiración es suave, prolongada y sin esfuerzo. Se realiza una pausa inspiratoria de 2-3 segundos permitiendo el paso del aire a lo largo de los canales colaterales y detrás de las secreciones facilitando así el movimiento de las mismas durante la espiración. Puede complementarse con maniobras de vibración torácica.

#### Técnica de espiración forzada o huff

Consiste en realizar una respiración controlada seguida por una inspiración profunda por la nariz y luego una espiración forzada por boca, a glotis abierta, logrando movilizar las secreciones hacia la vía aérea superior, donde pueden ser expectoradas. Se puede realizar a volúmenes pulmonares bajos o altos, dependiendo de la localización de las secreciones. El ciclo se repite tantas veces como sea necesario hasta obtener

un huff con sonido seco, limpio y no productivo. Esta técnica puede aplicarse en distintos decúbitos y posición sedente. Su utilización está recomendada en pacientes colaboradores. Se aconseja un tiempo de duración de 30 minutos.

### Drenaje autogénico

Es una técnica activa que consiste en respirar a volúmenes pulmonares variables: alto, medio y bajo realizando espiraciones con glotis y boca abiertas. El flujo espiratorio moviliza las secreciones de la vía aérea. Se puede realizar en posición sentada o en los distintos decúbitos y puede ser integrado como parte de la rutina kinésica diaria; se comienza a entrenar al paciente a partir de los 10 a 12 años de edad, ya que requiere de cierta capacidad para comprenderla y poder controlar los volúmenes a los cuales se realizan los ciclos respiratorios. (9,10)

### Drenaje autogénico asistido (DAA)

Corresponde a una modalidad de drenaje autogénico utilizada en niños pequeños o no colaboradores, en la cual el kinesiólogo en forma manual modula el nivel de la respiración funcional dentro de la capacidad vital. El DAA se lleva a cabo de una manera suave y progresiva, utilizando el patrón de respiración del paciente y estabilización de la pared abdominal del niño para evitar movimientos paradójicos.

### Dispositivos de presión positiva espiratoria

#### Máscara de presión espiratoria positiva, PEP mask

Consiste en una máscara con dos válvulas, una inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de PEP se monitoriza con un manómetro. Idealmente la presión generada por la vía aérea deberá ser entre 10 y 20 cm de agua. El objetivo es ventilar las áreas colapsadas por vía colateral, mejorando la distribución del aire pulmonar y aumentando la Capacidad Residual Funcional y secundariamente movilizar las secreciones (12-16). El aire inspirado por detrás de las secreciones las moviliza por la aceleración de flujo mediante huff. Se recomienda realizar ciclos respiratorios de 10-15 repeticiones con inspiraciones a volumen pulmonar medio y espiraciones prolongadas de 3-5 segundos. Luego de cada ciclo se retira la máscara, se realizan 1 o 2 huffs y se repite la secuencia. El tiempo estimado de uso es de 30 minutos y se puede comenzar a utilizar a partir de los 3-4 años. Actualmente hay trabajos que describen su utilización también en lactantes, utilizando presiones más bajas.

#### Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria

- Flutter

Es un pequeño dispositivo en forma de "pipa", que se utiliza con los flujos espiratorios generando una presión positiva oscilatoria endobronquial, la cual favorece el desprendimiento y movilización de las secreciones. Evita también el colapso bronquial, ya que se espira contra una resistencia. La eliminación de las secreciones movilizadas se realizará mediante huff y se debe combinar con las técnicas antes descritas. Las inspiraciones se realizan por nariz con respiración diafragmática, con mejillas

firmes, y la espiración se hace a través del dispositivo, cuya inclinación debe tener el ángulo de trabajo óptimo para obtener una mejor vibración de la bolilla de acero que contiene en su interior. Se recomienda a partir de los 4 años de edad, con ciclos de 10-15 repeticiones combinadas con huff y en sesiones de 20 minutos, mínimo dos veces al día; las respiraciones pueden ser de volumen alto, medio o bajo (17,18) (Figura 2).

Figura 2. Flutter



### Ejercicio físico

Los objetivos de la inclusión de ejercicio físico desde edades tempranas son mantener un adecuado desarrollo motor acorde con la edad y mantener una buena condición física, para conservar la capacidad de trabajo, la resistencia, la fuerza muscular y la movilidad articular (19,20). Un objetivo inmediato para niños y jóvenes es mantener un nivel de ejercicio igual o similar al de sus compañeros y amigos. Esto puede influir fuertemente en la autoestima. También es importante para mantener la densidad mineral ósea y una buena postura, especialmente en pacientes de edad media y así evitar fracturas por fragilidad y dolor musculoesquelético.

Los pacientes que están desnutridos o tienen tendencias al bajo peso no deben realizar ejercicio físico hasta que la situación nutricional esté ajustada a este nuevo requerimiento. Del mismo modo cuando el paciente enfrenta una exacerbación pulmonar o curse un cuadro febril, se debe suspender la actividad física hasta que se recupere el cuadro agudo.

Los pacientes que desaturan con la realización de ejercicio físico, deben recibir oxígeno suplementario, y quienes están recibiendo oxigenoterapia en forma crónica deben ajustar su administración para realizar la actividad física.

## Aerosolterapia

La aerosolterapia es un componente muy importante del tratamiento en la fibrosis quística y es un área de desarrollo constante de medicamentos específicos, especialmente mucolíticos y antibióticos (4,21,22).

Es importante considerar ciertos elementos:

- Los distintos tipos y dosis de fármacos a utilizar.
- Seleccionar el dispositivo óptimo para cada fármaco específico y requerimiento individual de cada paciente. Para DNasa y antibióticos como tobramicina se recomienda nebulizadores tipo Jet con compresor, como SideStream® con compresor PulmoAide®, ya que entregan una 80 % de partículas respirables de antibióticos. El tiempo de nebulización debe tomar entre 10 a 12 minutos aproximadamente.
- El patrón respiratorio óptimo para lograr un mejor depósito. Respiraciones lentas y profundas.
- La técnica de inhalación.
- La educación al paciente y familia
- Cuidado e higiene de los dispositivos de administración.

Los fármacos utilizados incluyen, broncodilatadores, antiinflamatorios los cuales se encuentran disponibles en aerosoles presurizados y polvo seco, antibióticos como tobramicina disponible en solución para nebulizar y polvo seco y mucolíticos como DNasa.

El depósito de los aerosoles en las vías aéreas es mediado básicamente por los mecanismos de impactación, sedimentación y difusión, que dependen del tamaño y velocidad de las partículas.

Es importante señalar que los medicamentos debieran administrarse con un orden o secuencia, especialmente asociada a la kinesiterapia respiratoria, con el fin de obtener el mayor depósito y beneficio clínico posible. El orden recomendable es broncodilatador adrenérgico, DNasa, esperar un tiempo estimado de 30 minutos, realizar Kinesiología respiratoria en las modalidades descritas y luego administrar antibióticos, sea en polvo seco o nebulizados (4) (Figura 3)

**Figura 3.** Secuencia recomendada para la administración de terapia inhalada



## Ventilación Mecánica No Invasiva

La mayor esperanza vida y posibilidad del trasplante pulmonar hacen que el mantenimiento de la función pulmonar sea crucial. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es una herramienta útil para mejorar la permeabilidad de las vías aéreas en pacientes con enfermedad severa y el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y crónica.

El desempeño eficaz de las técnicas de desobstrucción de la vía aérea puede ser un reto para algunos pacientes con enfermedad avanzada debido al aumento de la demanda ventilatoria, alteraciones en el intercambio gaseoso y la

disnea. La ventilación no invasiva disminuye el trabajo de los músculos respiratorios, durante la realización de técnicas de permeabilización tanto en adultos como niños con FQ, lo que resulta en una disminución de la disnea y la mejoría de la saturación de oxígeno durante el tratamiento. Sin embargo, la cantidad de esputo expectorado no es diferente a una sesión realizada sin VMNI.

## CONCLUSIÓN

La Kinesiología respiratoria es un componente fundamental del tratamiento de los pacientes con Fibrosis Quística, existiendo una gran diversidad de técnicas y procedimientos terapéuticos descritos en la literatura internacional y el propio consenso nacional, por lo cual debe ser el profesional Kinesiólogo quién seleccione las herramientas terapéuticas más adecuadas a los requerimientos del paciente, ajustándose a la edad, condición y evolución de la enfermedad.

## El autor declara no presentar conflicto de intereses

### Agradecimientos

Agradezco la ayuda y apoyo del Kigo. Pedro Mancilla y Dr. Pedro Astudillo de la Sociedad Respira, la colaboración del Kigo. Jorge Zlatar de Clínica Las Condes, y de Kiga. Fabiola Bravo del Cesfam Padre Pierre Dubois.

## REFERENCIAS

1. Strausbaugh S, Davis P. Cystic Fibrosis, a review of epidemiology and pathobiology. Clin Chest Med 2007;28:279-288
2. Fielbaum O. Avances en Fibrosis Quística. Rev Med Clin Las Condes 2011; 22: 150-159
3. Astudillo P. Fibrosis Quística en Chile. Neumol Pediatr 2010; 5: 42-3
4. Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento 2012. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística Unidad de Salud Respiratoria Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
5. Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques – to tip or not to tip? Respir Med 1999;93: 660-665
6. Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. BMJ 1979;2: 417-418
7. Hofmeyr JL, Webber BA, Hodson ME. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct to chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. Thorax 1986;41: 951-954
8. Boyd, S, Brooks D, Agnew-Coughlin J, Ashwell J. Evaluation of the literature on the effectiveness of physical therapy modalities in the management of children with cystic fibrosis. Paediatr Phys Ther 1994; 6:70-74
9. Chevallier J. Autogenic Drainage. In: Lawson D (Ed), Cystic Fibrosis Horizons. Published by John Wiley 1984; 235

10. Chevallier, J. Autogenic drainage: An airway clearance technique. Unpublished abstracts 2000, 21st European Cystic Fibrosis Conference (EWGCF), Davos, Switzerland.
11. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100:191-201
12. Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJ, Cerny FJ. Physiological evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther* 2004;84:524-37
13. Oberwaldner B, Evans JC, Zach MS. Forced expirations against a variable resistance: a new chest physiotherapy method in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:358-67
14. Oberwaldner B, Theissl B, Rucker A, Zach MS. Chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a study of lung function effects and sputum production. *Eur Respir J* 1991; 4:152-58
15. Pflieger A, Theissl B, Oberwaldner B, Zach MS. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. *Lung* 1992; 170:323-30
16. Zach MS, Oberwaldner B. Effect of positive expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1992; 47:66-67
17. Brooks D, Newbold E, Kozar LF, Rivera M. The flutter device and expiratory pressures. *J Cardiopulm Rehabil* 2002 ; 22:53-7
18. Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2007;4:23-30
19. Decramer M, Gosselink R. Physical activity in patients with cystic fibrosis: a new variable in the health-status equation unravelled? *Eur Respir J* 2006:678-9
20. Dennersten U, Lannefors L, Höglund P, Hellberg K, Johansson H, Lagerkvist A-L, Ortfelt M, Sahlberg M, Eriksson L. Lung function in the aging Swedish cystic fibrosis population. *Respir Med* 2009;
21. Dolovich MB, Fink JB. Aerosols and devices. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7: 131-173
22. Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000 ; 45: 597-608

# TRASPLANTE PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

## LUNG TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Dr. Joel Melo T.

Especialista en Enfermedades Respiratorias del Adulto  
Coordinador Programa Fibrosis Quística y Programa Trasplante Instituto Nacional del Tórax  
Centro Fibrosis Quística y Centro de Trasplante Clínica Las Condes

### LUNG TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Respiratory failure is the leading cause of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis. Lung transplantation (LT) is the choice for those with advanced respiratory failure. LT improves the quality of life and survival of these patients. Pretransplant colonization by resistant germs such as *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are not a contraindication to transplantation. Patients infected with *Burkholderia cepacia* complex (Bcc) and especially those colonized with *Burkholderia cenocepacia* have higher mortality after transplantation and are considered an absolute contraindication to transplantation in most centers in the world. The causes of death after transplant are surgical complications, primary graft dysfunction and infections in the first month, and chronic rejection and infection not associated with CMV after the first year. An early referral and multidisciplinary management in the pre and post transplantation including rehabilitation, physiotherapy, and nutritional management are essential to achieve successful transplantation outcomes.

It remains vital nutritional support, early and aggressive antibiotic therapy and the removal of secretions from the airway.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Lung Transplantation

### RESUMEN

La falla respiratoria es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con Fibrosis Quística. El trasplante pulmonar (TP) es la opción para aquellos con falla respiratoria avanzada. El TP mejora la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes. La colonización pretrasplante por gérmenes resistentes como *Pseudomonas Aureginosa* y *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente (SAMR), no son contraindicación para trasplante. Pacientes infectados por el complejo *Burkholderia cepacia* (Bcc) especialmente aquellos colonizados con *Burkholderia cenocepacia* tienen mayor mortalidad post trasplante y es considerada una contraindicación absoluta para trasplante en la mayoría de los centros en el mundo. Las causas de muerte en el primer mes post trasplante son las complicaciones quirúrgicas, disfunción primaria de injerto e infecciones, después del primer año son rechazo crónico e infecciones no asociadas a CMV. Una derivación precoz y un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya rehabilitación, kinesioterapia, manejo nutricional son esenciales para el éxito del trasplante.

**Palabras clave:** Fibrosis Quística, Trasplante Pulmonar

### INTRODUCCIÓN

La sobrevida de pacientes con Fibrosis quística (FQ) ha mejorado progresivamente y siendo una enfermedad que afecta la función de múltiples órganos, la falla respiratoria terminal se mantiene como la principal causa de muerte en estos pacientes (1).

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado notablemente en las últimas décadas debido al diagnóstico precoz y a los tratamientos médicos que han modificado el curso de esta enfermedad, tanto previniendo como retardando sus complicaciones. Según el Registro de Pacientes de la Fundación

Americana para la FQ, la mediana de supervivencia ha pasado de tan solo un año en 1950 a 40 años en 2013. Pero, cuando las terapias médicas fallan y la función pulmonar declina el Trasplante Pulmonar (TP) es la única opción que mejora la calidad de vida y prolonga la sobrevida de estos pacientes (2).

### EPIDEMIOLOGÍA

El número de trasplantes pulmonares de adultos se ha incrementado progresivamente alcanzando según el registro de ISHLT (Internacional Society Heart and Lung Transplantation) el año 2013 un total de 3893. En el mismo período se realizaron 124 trasplantes de pulmón en pacientes pediátricos (3).

La sobrevida de pacientes que se someten a trasplante de pulmón ha mejorado con los años pero es más baja en relación a otros trasplantes de órgano sólido.

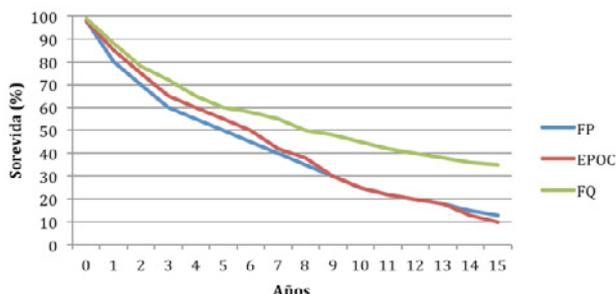
Según el registro de la ISHLT la FQ es la segunda causa de trasplante bipulmonar (TB) en el mundo (24.4%),

### Correspondencia:

Dr. Joel Melo T  
Centro Trasplante Clínica Las Condes  
Lo Fontecilla 441 – Las Condes  
Correo electrónico: jmelo@clinalascondes.cl

siendo la supervivencia promedio de 8,3 años y de 11,1 años para pacientes que sobreviven el primer año post trasplante (4) (Figura 1).

**Figura 1.** Sobrevida según diagnóstico



FQ: Fibrosis Quística; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FP: Fibrosis Pulmonar. Sobrevida promedio en años: FQ: 8,3 años; EPOC: 5,5; FP:4,7 años

**PREDICTORES DE SOBREVIDA EN FQ AVANZADA**

En 1992 Kerem et al, reportaron que un VEF1 < 30% del predicho se asoció con una tasa de mortalidad a 2 años de aproximadamente 40% en hombres y 55% en mujeres siendo esta mayor en pacientes entre 6-17 años (5).

Mayer-Hamblett et al, usando el Registro de la Fundación de Fibrosis Quística desarrollaron un modelo para identificar los mejores predictores clínicos de mortalidad en pacientes con FQ, encontrando que la edad, peso, VEF1, microbiología respiratoria, número de hospitalizaciones y cursos de antibióticos fueron predictores de mortalidad a 2 años; pero en modelos de regresión logística multivariados no fueron mejor predictor de mortalidad temprana que el VEF1 aislado (6). Otro estudio evaluó pacientes con FQ referidos a trasplante encontrando que aquellos que tienen VEF1 < 30% del predicho tienen mayor mortalidad temprana sólo cuando su PCO2 es > 50 mmHg (7). Otros factores asociados a mal pronóstico son: caminata de 6 minutos < 400 mts, Presión Sistólica de Arteria Pulmonar > 35 mmHg, el desarrollo de neumotórax, infección por Mycobacterium abscessus, etc (8)

**REFERENCIA A CENTRO DE TRASPLANTE**

El momento de referir o trasplantar a un paciente depende de su enfermedad de base. Existen patologías con deterioro rápidamente progresivo y de mal pronóstico, por lo tanto la derivación deber ser precoz; tal es el caso de pacientes con FQ y portadores de Fibrosis Pulmonar. Las indicaciones de referencia según la ISHLT se muestran en la Tabla 1 (9).

**Tabla 1.** Indicaciones de trasplante en FQ (9)

CRITERIOS DE DERIVACIÓN	CRITERIOS DE TRASPLANTE
VEF1 > 30 o rápido deterioro TC6M < 400 mts HTP sin hipoxemia Deterioro Clínico: - Aumento frecuencia de exacerbaciones que requieren antibióticos - Uso de VMNI - Aumento de resistencia de ATB - Neumotórax - Deterioro Nutricional - Hemoptisis recurrente con controlada por embolización	Insuficiencia respiratoria crónica (Oxígeno dependiente) Dependiente de VMNI Hipertensión Pulmonar Hospitalizaciones frecuentes Caída rápida de función pulmonar

TC6M: test de caminata de 6 mn. HTP: hipertensión pulmonar. VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

**PROCESO DEL TRASPLANTE**

El paciente con FQ al ser referido a un Centro de Trasplante pasará por 3 etapas :

- 1- Estudio:** se evalúa situaciones que contraindiquen o que deban corregirse antes del trasplante. Los exámenes del candidato se describen en la Tabla 2.
- 2- Paciente en lista:** Período de espera donde paciente realiza rehabilitación, se optimiza manejo nutricional y educación con controles periódicos en centro de trasplante.
- 3- Post trasplante:** Controles seriados según protocolo con monitoreo de función pulmonar, manejo de inmunosupresión y pesquisa precoz de complicaciones.

**CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS EN FIBROSIS QUÍSTICA**

**Microbiología**

La colonización por *Pseudomona aeruginosa* Multi o Panresistente y otros gérmenes como SAMR, gram negativos multi o panresistentes como *Stenotrophomona maltophilia* o *Achromobacter species (xylooxidans)* no se ha demostrado que tengan peores resultados post trasplante y por lo tanto no son contraindicación para trasplante (10).

En contraste, reportes de pacientes infectados por complejo *Burkholderia cepacia* (Bcc) especialmente aquellos colonizados con *Burkholderia cenocepacia* tienen mayor mortalidad y complicaciones post trasplante. Lo anterior, hace que muchos centros a nivel mundial consideren como contraindicación absoluta la colonización por este germen (8).

La colonización por *Aspergillus* es común en pacientes con FQ y no es considerada una contraindicación para trasplante. Pacientes con *Aspergillus* pretrasplante y aquellos con ABPA sin cultivo de esputo positivo deben quedar con antifúngico profiláctico post trasplante (8).

**Tabla 2.** Estudio del candidato a trasplante pulmonar

<p><b>Laboratorio General</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemograma</li> <li>- Perfil Bioquímico</li> <li>- Pruebas de coagulación</li> <li>- Perfil Hepático</li> </ul>	<p><b>Imágenes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAC de CPN</li> <li>- TAC de tórax</li> </ul>
<p><b>Función Pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espirometría basal y Post broncodilatador</li> <li>- Test de Caminata 6 min (TC6m)</li> <li>- Cintigrama V/Q</li> <li>- GSA</li> </ul>	<p><b>Evaluación por especialistas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psiquiátrica</li> <li>- Nutricional</li> <li>- Asistente social</li> <li>- Kinésica</li> <li>- Dental</li> </ul>
<p><b>Estudio inmunológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo y Rh</li> <li>- PRA</li> <li>- HLA (pacientes sensibilizados)</li> </ul>	<p><b>Evaluación cardiológica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ecocardiograma</li> </ul>
<p><b>Estudio infectológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serologías virales: CMV, Ebstein Barr, Hepatitis B,C</li> <li>- VIH 1-2</li> <li>- PPD</li> <li>- Cultivo bronquial y nasal</li> <li>- Cultivo Hongos</li> </ul>	<p><b>Evaluación digestiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio RGE: Impedanciometría</li> <li>- EDA</li> </ul>

**Enfermedad Sinusal**

El compromiso sinusal es frecuente en pacientes con FQ y no es considerada contraindicación para trasplante. Algunos programas son bastante agresivos en manejar la enfermedad sinusal con cirugía y lavados nasales previo a trasplante por la eventualidad que actúe como reservorio de bacterias, las cuales pudiesen colonizar la vía aérea post trasplante. Sin embargo la verdadera relevancia de esto permanece incierto (8).

**Problemas Metabólicos**

*Diabetes Mellitus relacionada con la FQ (CFRD)*

La prevalencia de diabetes es 100 veces mayor en pacientes con FQ que en la población general y se incrementa con la edad. Un 20 % de los adolescentes y hasta un 40 a 50% de adultos con FQ tiene CFRD (11). La diabetes de Novo se ve en alrededor de un 30% de pacientes con FQ que se trasplantan (8). La presencia de diabetes pretrasplante es un factor de riesgo de mortalidad en el post trasplante (RR de 1,24 con 95% IC 1.07-1.04) mientras que la diabetes de Novo no impacta en la sobrevida. Un mal control metabólico pretrasplante se considera contraindicación relativa para trasplante.

**Nutrición**

La presencia de malnutrición es un predictor independiente de peor sobrevida en FQ y de mala evolución post trasplante. Por lo anterior, deberían realizarse esfuerzos en mejorar el estado nutricional a través de sonda nasoyeyunal / nasogástrica o gastrostomía pretrasplante. Un IMC de < 17 se considera una contraindicación relativa para trasplante (8)

**Consideraciones perioperatorias (2)**

Un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya psicoterapeuta, rehabilitación, kinesioterapia, nutriólogo, broncopulmonar e infectólogo son esenciales para el éxito del trasplante.

Por edad y dado que es una enfermedad supurativa, el trasplante bipulmonar es la técnica indicada en pacientes con FQ con toracotomía anterolateral bilateral, la cual permite mejor visualización de ambos pulmones y del corazón.

Dado que los pacientes con FQ son mas pequeños que la población general el tiempo en lista de espera hasta que aparezca un donante compatible en tamaño puede ser inaceptablemente larga. Técnicas quirúrgicas tales como: trasplante lobar con donante cadáver (Split lung) o bipulmonar con injerto reducido son opciones disponibles que permiten enfrentar este problema.

En pacientes muy graves al momento del trasplante, con inestabilidad hemodinámica u oxigenación insuficiente al ventilar un pulmón pueden requerir soporte extracorpóreo (oxigenación por membrana extracorpórea ECMO o Bypass cardiopulmonar) de apoyo en la cirugía.

**COMPLICACIONES POST TRASPLANTE**

El objetivo del trasplante es entre otros mejorar la calidad de vida, suspender la oxigenoterapia, incorporar al paciente a la actividad estudiantil o laboral y mejorar la supervivencia. El logro de esto depende de evitar o realizar tratamiento precoz de las complicaciones asociadas a las diferentes etapas del trasplante pulmonar.

*Complicaciones precoces*

Las causas de muerte en el primer mes post trasplante son las complicaciones quirúrgicas, disfunción primaria de injerto e infecciones mientras que después del primer año la disfunción crónica del injerto (DCI) y las infecciones no asociadas a citomegalovirus (CMV) dan cuenta del 67% de las muertes (12).

*Complicaciones quirúrgicas*

Las más importantes son hemorragias, obstrucción vascular, compromiso de nervio frénico y complicaciones de la anastomosis bronquial (estenosis, malacia y dehiscencia). La hemorragia es de especial importancia en pacientes con FQ por la presencia de adherencias pleurales. Si el paciente tiene pleurodesis previa el riesgo quirúrgico es mayor (13).

*Disfunción primaria de injerto*

Ocurre en las primeras 72 horas y se manifiesta por presencia de infiltrados pulmonares y baja oxigenación similar a un Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA). Es una de las principales causas de muerte en el periodo posoperatorio temprano. Según grado de severidad requiere terapia de sostén en ventilación mecánica invasiva (VMI), óxido nítrico o incluso ECMO.

**Rechazo agudo**

Reacción inflamatoria del injerto pulmonar dada por una respuesta inmune del receptor a antígenos del donante. Se puede manifestar por fiebre, disnea, caída de la saturación o del VEF1. Los hallazgos en la tomografía computada son inespecíficos por lo que requiere estudio histológico con biopsia transbronquial para su diagnóstico y se maneja con bolos de corticoides.

**Infecciones**

Estas constituyen la principal causa de morbimortalidad después del TP. En el primer mes post trasplante predominan las infecciones bacterianas nosocomiales (*SAMR, P. aeruginosa, Acinetobacter spp*). Además, es de vital importancia conocer la microbiología previa del paciente con FQ para manejo antimicrobiano profiláctico en este periodo.

Desde 2 a 6 meses y dado que la inmunosupresión es máxima puede haber reactivación de patógenos latentes (CMV) o infección por oportunistas (*Aspergillus, Pneumocystis jirovecii*). Para prevenir este tipo de infecciones se usan medicamentos profilácticos como: valganciclovir, voriconazol/o itraconazol y cotrimoxazol (2).

**Complicaciones tardías**

**Disfunción Crónica del injerto (DCI)**

Es la principal causa de morbimortalidad a largo plazo en el TP. Se caracteriza por deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Factores de riesgo para su desarrollo son: desarrollo de anticuerpos anti-HLA, neumonitis por CMV, reflujo gastroesofágico, colonización por *Pseudomona* (2). La modificación de la inmunosupresión, la azitromicina y el manejo agresivo del RGE son medidas a realizar pero no hay un tratamiento efectivo de la DCI a la fecha.

**Neoplasias**

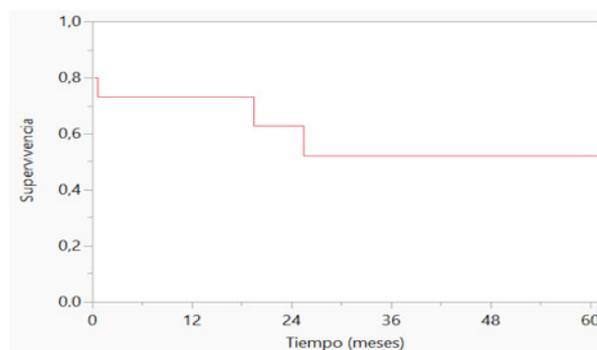
Pacientes TP con FQ tienen 6 veces más riesgo de cáncer que la población general con incidencia mayor de tumores gastrointestinales, de piel y síndromes linfoproliferativos. Por lo anterior, evitar sobreexponerse al sol y el uso protector solar, además de evaluación dermatológica y la vigilancia endoscópica son medidas esenciales en el seguimiento (2).

**EXPERIENCIA EN CHILE**

En un estudio retrospectivo realizado en los 2 principales Centros de Trasplante Cardioráxicos en el país (Instituto Nacional del Tórax y CLC), se han trasplantado 15 pacientes con FQ entre 1999 y -2014. La edad promedio de este grupo fue de 21,8 años. La mortalidad perioperatoria (< 30 días) fue de 26,6 % (4 pacientes); 3 fallecieron por hemorragia y 1 por disfunción primaria de injerto. De estos, 2 estaban en VMI y 1 con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) continua al momento del trasplante. La sobrevida global (Kaplan-Meier) al 1er y 5to año fue de 73,3%; y 52,3% respectivamente (Figura 2). La sobrevida excluyendo las muertes en el primer mes fue al 1er y 5to año de 100% y 71,4% respectivamente. La conclusión

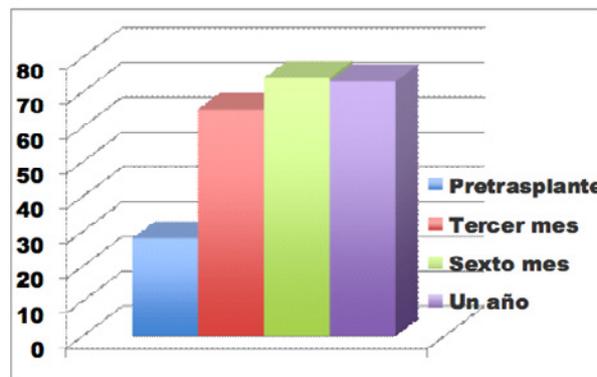
de este estudio sugiere que el trasplante pulmonar es la opción en pacientes con FQ con falla respiratoria avanzada y que la mortalidad perioperatoria es alta en pacientes muy graves al momento del trasplante. La Figura 3 muestra los resultados funcionales dentro del primer año post trasplante.

**Figura 2.** Supervivencia global (Kaplan Meier) de 15 pacientes con FQ trasplantados en Chile



Supervivencia a 1, 3 y 5 años de 73%, 52%, 52% respectivamente

**Figura 3.** VEF1 pre y post trasplante (3, 6 y 12 meses) de pacientes con FQ trasplantados en Chile



**CALIDAD DE VIDA Y SOBREVIDA**

Los objetivos del trasplante son mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes. Diversos estudios han demostrado la notoria mejoría en la calidad de vida posterior al trasplante, lo que no sorprende si se considera la precaria condición del paciente en el período de lista de espera. La independencia de oxígeno, la reinserción familiar, educacional y laboral son objetivos que se logran con el trasplante y los pacientes con FQ son los que alcanzan la mejor calidad de vida, comparado con otras patologías. Además, los pacientes trasplantados con FQ e Hipertensión pulmonar logran una sobrevida mayor en comparación a pacientes portadores de EPOC y fibrosis pulmonar (14).

## CONCLUSIÓN

El TP es la opción en pacientes con FQ con falla respiratoria terminal. El TP mejora su sobrevida y calidad de vida. Un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya rehabilitación, kinesioterapia, nutriólogo, broncopulmonar, infectólogo son esenciales para el éxito del trasplante. Medidas a nivel nacional deberían ser implementadas para aumentar el pool de donantes y disminuir la mortalidad en lista de espera.

**El autor declara no presentar conflicto de intereses**

## REFERENCIAS

1. Corris PA. Lung transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:297-304
2. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Hogardt M. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *Pulm Med* 2014, 621342
3. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme : Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264-77
4. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2014; Focus Theme :Retransplantation, *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009-24
5. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187–1191
6. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166 ( Pt 1):1550–1555
7. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
8. Corris P. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:297–304
9. Weill D, Benden C, Corris P, Dark J, Davis R, Keshavjee S et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014. An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15
10. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:834–838
11. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013;12:318-31
12. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation—Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1045–1051
13. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, Kawamura T, Crespo M, Johnson B et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *American J Transplant* 2012;12:1249– 1255
14. Parada MT, Sepúlveda C; Trasplante Pulmonar: estado actual; *Rev Med Clin Condes* 2015;26:367-375

# TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA: PASADO Y PRESENTE

## CYSTIC FIBROSIS TREATMENT: PAST AND PRESENT

Dra. María Ester Pizarro<sup>1</sup>, Dra. Tatiana Espinoza-Palma<sup>2</sup>

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias.

Instructor Adjunto Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica de Chile

### CYSTIC FIBROSIS TREATMENT: PAST AND PRESENT

The treatment of cystic fibrosis is today mainly symptomatic. However, some positive results have been shown in pharmacotherapy, which seeks to correct the expression of the defect in CFTR. Given the low prevalence of the disease and the specific treatment required it is very important to have specialized centers that guarantee high quality care. These centers must include a multidisciplinary team involving the family and the patient.

It remains vital nutritional support, early and aggressive antibiotic therapy and the removal of secretions from the airway.

**Keywords:** cystic fibrosis, treatment, children

### RESUMEN

El tratamiento de la fibrosis quística es hoy en día principalmente sintomático. Sin embargo, están apareciendo resultados positivos en la farmacoterapia, la cual busca corregir la expresión del defecto genético. Dado la baja prevalencia de la enfermedad y su tratamiento tan específico es muy importante contar con un centro especializado para su manejo a fin de otorgar una alta calidad de atención. Para este centro se requiere un equipo multidisciplinario que involucre a la familia y el paciente. Siguen siendo de vital importancia el soporte nutricional, el tratamiento antibiótico precoz y agresivo y la eliminación de las secreciones de la vía aérea.

**Palabras clave:** fibrosis quística, tratamiento, niños

### CONSIDERACIONES GENERALES (1,2)

El tratamiento de la fibrosis quística (FQ) es fundamentalmente sintomático, dirigido a interrumpir el ciclo de retención de moco, infección e inflamación; debe ser de inicio precoz para evitar daños permanentes en el pulmón. Sin embargo, últimamente han aparecido terapias que buscan corregir la expresión del defecto genético.

El tratamiento de la FQ requiere un enfoque de equipo, incluyendo a pacientes y padres como miembros activos. Se debe educar a padres y paciente con seguimiento regular en un centro especializado en FQ. Ese centro debe contar con recursos adecuados para asegurar una atención de alta calidad, con un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, capacitados y con experiencia en FQ.

Es importante evitar la infección cruzada entre pacientes en estos centros, recomendándose utilizar precaución de contacto además de precauciones estándar. La vigilancia microbiológica por cultivos de muestra de esputo o hisopado faríngeo en cada visita ambulatoria y en cada exacerbación pulmonar es perentoria, contando con un laboratorio

microbiológico que incluya el uso de medios selectivos para el aislamiento de patógenos específicos de la FQ.

En cada control ambulatorio se debe medir peso, talla utilizando curvas apropiadas, registrando Índice de masa corporal (IMC) tanto en niños como adultos. La funcionalidad exocrina del páncreas se debe establecer al momento del diagnóstico a través de la evaluación clínica y medición de elastasa fecal. Utilizando una prueba de tolerancia oral a la glucosa anual a partir de 10 años se controla la aparición de diabetes. Los pacientes con suficiencia pancreática deben reevaluarse cuando esté clínicamente indicado. La función pulmonar mediante espirometría ayuda a guiar las decisiones de tratamiento. La radiografía de tórax se realiza anualmente en algunos centros. La tomografía computarizada del tórax es más sensible en la detección de cambios tempranos en enfermedad pulmonar, pero en la actualidad está reservada para indicaciones muy específicas. Mediante seguimiento anual de Inmunoglobulina E se controla la aparición de aspergilosis broncopulmonar alérgica. La transición a la atención de adultos debe seguir un proceso planificado, funcionando en red, ya que no todos los centros tendrán todos los servicios disponibles (ej. trasplante pulmonar).

### Correspondencia:

Dra. María Ester Pizarro

Pontificia Universidad Católica

Lira 85, Santiago de Chile

Correo electrónico: mepizar@med.puc.cl

### CENTRO DE FIBROSIS QUÍSTICA (3)

Las características de este centro especializado en el cuidado de pacientes con FQ se describen en el primer artículo de esta edición.

## APOYO NUTRICIONAL Y ADMINISTRACIÓN DE ENZIMAS DIGESTIVAS (4)

El buen estado nutricional influye positivamente tanto en la calidad de vida como en la sobrevida. Se recomienda administrar una dieta que proporcione 120-140% de las calorías diarias recomendadas, alta en proteínas y que no esté restringida en grasas u otros ingredientes, ricas en sal, vitaminas, minerales y con aporte de enzimas pancreáticas si es necesario. Cuando la ganancia de peso y crecimiento son insuficientes, se recomienda aumentar el aporte nutricional ( $\pm$  20% en promedio). Si la relación peso/talla persiste inferior al 90 % del ideal o si hay clara disminución en la curva de crecimiento se recomienda colocar una sonda nasogástrica o gastrostomía para alimentación enteral nocturna continua.

La ingestión de altas concentraciones de enzimas pancreáticas es un factor de riesgo para el desarrollo de colonopatía fibrosante y no se recomienda exceder dosis de 10.000 unidades de lipasa / kg / día. Los pacientes que no estén bien controlados con dosis suficientes de enzimas deben ser evaluados por otras causas de malabsorción y además evaluar el beneficio de agregar inhibidores de ácido gástrico.

La terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas debe ser individualizada y adaptada a cada comida. Dependiendo de la duración de cada comida las enzimas se administran al comienzo o se dividen en una mitad o 2/3 al principio y un tercio o mitad al final. Se debe evitar masticar las cápsulas, ya que liberaría enzimas en la cavidad bucal que pueden dañar la mucosa, si es necesario abrir las cápsulas se pueden administrar con jugo, agua o puré de manzana, evitando líquidos alcalinos.

Aún sigue siendo controvertida la suplementación con taurina y ácido ursodesoxicólico que mejoran la función hepática pero no está claro si esto tiene un impacto positivo en el curso de la enfermedad.

Los pacientes con FQ tienen riesgo de perder cantidades significativas de sal a través del sudor, especialmente en climas más cálidos y los lactantes, los que deberían recibir suplementos de sal. Debido a la insuficiencia pancreática y la mala absorción de grasa se reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y la suplementación se considera un estándar de atención en todos los pacientes con insuficiencia pancreática. El papel de otros suplementos como antioxidantes y ácidos grasos omega- 3 sigue siendo poco claro.

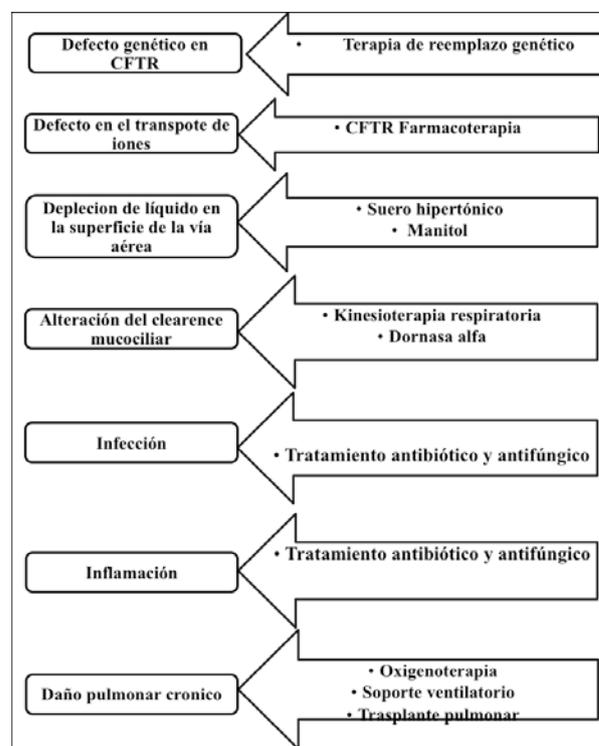
## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

En la Figura 1 se muestran las distintas terapias y su correlación con la fisiopatología de la enfermedad pulmonar.

### Terapia de reemplazo génica y farmacoterapia

La terapia génica implica la inserción de una copia de ADN que codifica un regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) normal dentro de las células respiratorias defectuosas utilizando diferentes vectores (5). Ningún estudio ha podido demostrar un efecto a largo plazo, si bien estos estudios siguen en curso; el enfoque actual está dirigido a la farmacoterapia (6).

Figura 1. Fisiopatología de la fibrosis quística y objetivos del tratamiento



El objetivo de la farmacoterapia es mejorar el tráfico, expresión o función de CFTR (7). Para pacientes portadores de mutaciones clase I el tratamiento con ataluren, un compuesto que promueve la lectura a través de codones truncados prematuramente en el ARNm de CFTR, ha demostrado aumentar la expresión de CFTR. Sin embargo, los ensayos clínicos fase 3 han demostrado beneficios sólo en un subgrupo de pacientes.

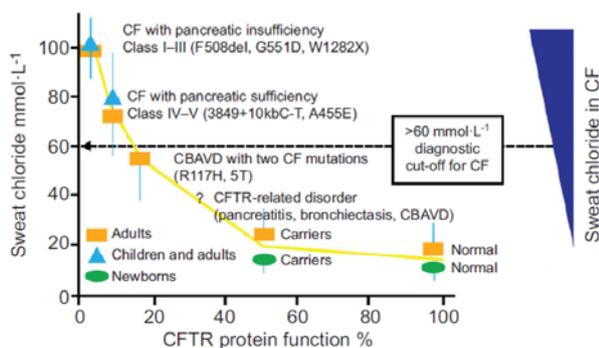
En la Figura 2 se grafica los niveles de cloro en sudor en relación a la actividad de CFTR.

Para pacientes con la mutación G551D (clase III) ivacaftor fue aprobado por la FDA el 2012 para su uso en mayores de 6 años. Ivacaftor es un potenciador de la función, que activa el CFTR defectuoso en la superficie celular. En pacientes portadores de al menos una copia de la mutación G551D, ivacaftor administrado por vía oral, mejoró la función pulmonar, redujo las exacerbaciones pulmonares, se asoció a aumento de peso y mejoría de los síntomas respiratorios. También disminuyó significativamente las concentraciones de cloruro en el test del sudor lo que refleja el impacto de la droga en el defecto básico en la FQ. La experiencia a largo plazo sigue siendo limitada. Recientemente, estudios han demostrado una eficacia similar en pacientes con otras mutaciones clase III, siendo su uso fuertemente recomendado en los pacientes portadores al menos 1 copia de la mutación G551D (12).

En pacientes con la mutación  $\Delta$ F508, lumacaftor, un "corrector" de CFTR, ha sido diseñado para mover la proteína de

CFTR defectuosa al lugar adecuado en la membrana celular de las vías respiratorias y mejorar su función como canal de cloruro. En estudios preliminares su uso en asociación con ivacaftor ha demostrado una mejoría en la función pulmonar.

**Figura 2.** Correlación entre niveles de cloro en sudor y expresión y función de la proteína reguladora de conductancia de transmembrana (CFTR) Copia autorizada por su autor (8)



Los pacientes con fibrosis quística (FQ) con mutaciones clase I, II y III tienen función ausente o mínima del CFTR, lo que resulta en insuficiencia pancreática exocrina y altos niveles de concentración de cloro en sudor. La función residual del CFTR en los pacientes con mutaciones IV y V se asocia a suficiencia pancreática exocrina y niveles de cloro en sudor sobre o bajo el punto de corte diagnóstico de 60 mmol/L. La enfermedad relacionada con el CFTR es una condición no FQ con algo de disfunción del CFTR, la cual usualmente se presenta con valores de cloro en sudor en rango intermedio o normal y mutaciones del CFTR que afectan la producción de RNAm.

## Eliminación de las secreciones de la vía aérea

### Kinesioterapia respiratoria

Se recomienda kinesioterapia respiratoria (KTR) a todos los pacientes con FQ para mejorar la eliminación de secreciones de la vía aérea y para mantener la función pulmonar, habiéndose demostrado beneficios a corto plazo para muchas técnicas, pero con datos de eficacia a largo plazo aún limitados. La práctica actual es instituir la KTR en los primeros meses después del diagnóstico (4).

Existen diferentes técnicas disponibles, las cuales se describen en otro artículo de esta edición dedicado al tema. Algunas de ellas pueden ser auto administradas por el paciente, mientras que otras requieren la ayuda de un kinesiólogo entrenado, padre o cuidador, prefiriendo las técnicas auto administradas en pacientes con edad suficiente para realizarlas. En general, la KTR deberá individualizarse en función de la edad

y preferencia del paciente (13).

El ejercicio aeróbico se recomienda como un tratamiento adyuvante para higiene de las vías respiratorias y mejorar la salud en general.

### Dornasa alfa

La administración de dornasa alfa nebulizada rompe el ADN resultante de la degradación de los neutrófilos, reduciendo la viscoelasticidad del esputo. Esto mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones pulmonares. Sus efectos adversos incluyen alteraciones de la voz, faringitis y edema facial, los cuales son transitorios pese a la continuación del tratamiento (4,14).

### Solución salina hipertónica y manitol

La solución salina hipertónica nebulizada (SH) y manitol en polvo seco actúan como agentes osmóticos. Atraen agua, aumentando el fluido en la superficie de las vías respiratorias, mejorando la depuración mucociliar (15). La SH en una concentración del 7 %, en pacientes mayores de 6 años, utilizada dos veces al día reduce la tasa de exacerbaciones pulmonares. Los estudios en los niños menores de 6 años, han fracasado en disminuir la tasa de exacerbaciones, pero en un estudio piloto se observó una disminución en el índice de aclaramiento pulmonar en este grupo. La SH es bien tolerada y segura, incluso en lactantes y niños pequeños, con escasos efectos adversos como broncoespasmo, sabor salado, náuseas, disnea y dolor torácico. Se requiere pre-tratamiento un broncodilatador para reducir el riesgo de broncoespasmo (14).

El Manitol en polvo seco inhalado está disponible para adultos en Europa y Australia, pero aún no está aprobado por la FDA. En niños mayores se han visto efectos adversos, incluyendo hemoptisis (16).

## Tratamiento de la infección de la vía aérea

En las últimas décadas el tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias ha sido la principal razón del aumento de sobrevida en los pacientes con FQ. La terapia con antibióticos puede ser utilizada con diferentes objetivos:

- Erradicación de bacterias aisladas en paciente asintomático (4): se recomienda fuertemente el tratamiento del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con antibióticos nebulizados (tobramicina o colistin) solos o en combinación con antibióticos orales (ciprofloxacino). *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* puede formar parte de la flora habitual de individuos sanos por lo tanto su presencia no es necesariamente indicativo de una infección de las vías respiratorias inferiores. Los intentos de erradicación del *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA) y de *Haemophilus influenzae* no se consideran un estándar de atención.

- Tratamiento de exacerbaciones respiratorias agudas (4): Se recomienda un bajo umbral para el inicio de tratamiento y guiado por la presencia de síntomas y signos clínicos (Tabla 1). La presencia de fiebre y leucocitosis es rara y tardía. La elección del antibiótico y vía de administración se basa en la susceptibilidad de las bacterias aisladas en los cultivos de esputo más recientes, la condición funcional del paciente y el curso clínico previo. Si se desconoce las bacterias aisladas la terapia

antibiótica se debe dirigir contra los patógenos característicos de FQ. Las exacerbaciones pulmonares más graves suelen tratarse con antibióticos intravenosos (IV) y la terapia oral se utiliza para eventos menos severos. Los pacientes con FQ

presentan diferencias en el clearance de antibióticos y requieren dosis aproximadamente un 50 % mayores que las personas sin FQ, siendo la duración del tratamiento antibiótico de 14-21 días.

**Tabla 1.** Síntomas y signos de una exacerbación pulmonar en pacientes con fibrosis quística

Síntomas	Signos físicos	Hallazgos de laboratorio
Aumento de la frecuencia, duración e intensidad de la tos	Aumento del esfuerzo respiratorio, retracciones intercostales y el uso de la musculatura accesoria	Disminución del VEF1 del 10 % o más en comparación con el mejor valor en 6 meses anteriores
Aparición o aumento de la producción de esputo	Aumento de la frecuencia respiratoria	Aumento de atrapamiento aéreo y/o nuevos infiltrado en la radiografía de tórax
Cambio en el esputo	Aparición o aumento de crepitos en examen de tórax	Leucocitosis
Aparición o aumento de la hemoptisis	Aumento del atrapamiento aéreo	Disminución de la saturación de pulso arterial de oxígeno (SpO2)
Aumento o aparición de disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio	Fiebre	
Compromiso del estado general, aumento de la fatiga, debilidad, falta de apetito	Pérdida de peso	

- El tratamiento en pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* implica la combinación de dos clases de antibióticos, asociando un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación o una penicilina semisintética lo que permite optimizar eficacia clínica y disminuir el desarrollo de la resistencia bacteriana, dejando ciprofloxacino oral para exacerbaciones menos graves.

Si hay dificultades para hospitalizar al niño una quinolona oral (como ciprofloxacino) y un antibiótico nebulizado pueden ser una alternativa. Si se cuenta con un sistema de apoyo adecuado, la terapia IV en el hogar es segura, recomendándose en estos casos iniciarla intrahospitalaria y continuarla en domicilio. Considerar implantación de un catéter venoso central en los pacientes con exacerbaciones recurrentes que requieren cursos regulares y frecuentes de antibióticos IV.

En el caso de lactantes y pre-escolares, en los cuales las infecciones virales son muy frecuentes, se deben tratar como una exacerbación bacteriana en caso de que los síntomas respiratorios sean persistentes o más severos de lo esperado. La terapia antibiótica también debe estar enfocada a los resultados de los últimos cultivos.

#### **Terapia de supresión crónica (17)**

El objetivo es reducir la carga bacteriana en el pulmón y de esta forma reducir la producción de toxinas producidas por estas bacterias, disminuyendo la inflamación y el daño pulmonar, lo que lleva a reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar y la frecuencia de las exacerbaciones. Varios antibióticos inhalados

han demostrado ser eficaces, logrando altas concentraciones en esputo y minimizando toxicidad sistémica. Los fármacos más utilizados actualmente son tobramicina, aztreonam y colistina. Otros están en desarrollo como amikacina liposomal inhalada; también se usan levofloxacino, vancomicina y ciprofloxacino.

La terapia está principalmente dirigida y mejor estudiada en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. En su forma mucóide se asocia con una disminución más rápida de la función pulmonar y disminución de la supervivencia. La terapia inhalada es considerada el estándar de cuidado en estos pacientes.

La tobramicina inhalada y en polvo seco, para el tratamiento de personas con FQ mayores de seis años ha mostrado mejorar VEF1 y reducir las exacerbaciones pulmonares (4,14).

El aztreonam inhalado, comparado con placebo en pacientes con enfermedad moderada a grave (FEV1 < 70%) también demostró mejorar el VEF1, prolongar el tiempo hasta la próxima exacerbación, disminuir los días de hospitalización y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, el efecto es menor en enfermedad pulmonar más leve (12). Se pueden utilizar los dos tratamientos en meses alternos en pacientes con enfermedad severa para evitar el deterioro durante los períodos de descanso.

#### **Terapia profiláctica**

Actualmente la Fundación de FQ norteamericana no recomienda su uso ya que estudios han demostrado que puede aumentar la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (14).

**Bacterias emergentes**

Se muestran en la Tabla 2.

**Tratamiento anti- inflamatorio**

La FQ se caracteriza por una intensa inflamación neutrofílica presente desde la época de recién nacido. La destrucción pulmonar es el resultado del ciclo vicioso de infección e inflamación. El reto consiste en encontrar el equilibrio entre la reducción de la inflamación sin obstaculizar la defensa del huésped contra la infección crónica.

**Esteroides**

Se han utilizado en curas cortas durante exacerbaciones agudas, según el grado de obstrucción de la vía aérea del paciente, pero no demostró que esto esté asociado con mejor respuesta al tratamiento.

Para justificar el uso de corticosteroides inhalados (CSI) es necesario demostrar hiperreactividad bronquial (HRB), con aumento significativo del VEF1 post broncodilatador o una prueba de provocación bronquial con metacolina positiva. Se debe reevaluar regularmente si los CSI están teniendo algún efecto y considerar siempre si se debe reducir la dosis o suspender tratamiento.

**Azitromicina**

Se han postulado distintos mecanismos de acción de la azitromicina en FQ como disminuir la adhesión y migración de neutrófilos, acelerar además su apoptosis, reducir los factores de virulencia que aumentan la actividad de *Pseudomona*

*aeruginosa*, tales como la producción de biofilm mucoide, alterar la conversión de cepa no mucoide a mucoide e interrumpir el método por el cual las bacterias interactúan unas con otras. A su vez azitromicina logra altas concentraciones tisulares y larga vida media lo que permite su uso tres veces a la semana (18).

Los pacientes con infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, luego de seis meses de azitromicina mostraron mejoría consistente del VEF1, tuvieron aproximadamente el doble de probabilidades de estar libre de exacerbación pulmonar, además de una reducción significativa del uso de antibióticos por vía oral y mayor aumento de peso. Se recomienda el uso crónico de la azitromicina en todos los pacientes de 6 años o mayores con *Pseudomona aeruginosa* y considerar el uso en los pacientes mayores de 6 años sin *Pseudomona aeruginosa* para reducir las exacerbaciones (12).

**Ibuprofeno**

Altas dosis de ibuprofeno reducirían la afluencia de neutrófilos a las vías respiratorias, probablemente a través de un mecanismo mediado por LTB4, pero requiere control de los niveles séricos. Un estudio multicéntrico no demostró efectos significativos sobre el VEF1, aunque se observó tendencia a mejoría en CVF. Algunas guías han recomendado el tratamiento, sin embargo, su uso ha sido bajo (12).

**Tabla 2.** Bacterias emergentes

<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	Es un importante patógeno emergente en FQ, no existe un consenso para su manejo. La decisión de tratar la infección crónica debe ser en base al cuadro clínico.
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Se asocia con un peor pronóstico, la múltiple-resistencia a drogas es común. En pocos casos se logra erradicar y la mayoría de las veces se vuelven infecciones crónicas. El tratamiento de las exacerbaciones puede requerir terapia antibiótica prolongada (semanas o meses) antes de ver una respuesta clínica.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Es uno de los organismos emergentes múltiple-resistentes más comunes que se encuentran en las personas con FQ y su prevalencia está aumentando.
Mycobacterias no tuberculosas	Más comúnmente <i>Mycobacterium avium</i> y <i>Mycobacterium abscessus</i> , pueden ser comensales sin efecto significativo sobre la función respiratoria o el estado nutricional. Pero también pueden causar una enfermedad pulmonar que lleva a rápida disminución de la función pulmonar e incluso la muerte. <i>Mycobacterium abscessus</i> es más dañino y es más resistente a los agentes antimicrobianos. Recientemente, amikacina inhalada ha demostrado resultados prometedores como una posible terapia de mantención en pacientes con infección persistente.

## Otras terapias

### Broncodilatadores

Aproximadamente el 25-40% de los pacientes con FQ tienen HRB que se define por una respuesta broncodilatadora positiva, este fenotipo no es constante en el tiempo, por lo tanto es importante reevaluar los pacientes a intervalos regulares. Los broncodilatadores son ampliamente prescritos en FQ por distintas razones, estas incluyen el alivio de los síntomas directamente atribuibles al asma, como complemento de la KTR para mejorar la eliminación del esputo y antes de utilizar terapias nebulizadas (por ejemplo, tobramicina) para prevenir síntomas como broncoconstricción y permitir mejor depósito del fármaco. Se recomienda usar antes de la KTR y del ejercicio (12).

### Oxígeno y soporte ventilatorio

El oxígeno se utiliza en pacientes con FQ y enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia crónica, para aliviar los síntomas de disnea y fatiga, y para retrasar el desarrollo de cor pulmonale.

La VMNI en FQ se utiliza como tratamiento para la insuficiencia respiratoria hipercápnica, hipoventilación nocturna o como un puente al trasplante pulmonar. También se puede usar como complemento de la KTR y para facilitar el ejercicio (12).

### Trasplante pulmonar

El doble trasplante pulmonar se convierte en una opción cuando fallan las terapias dirigidas a mejorar o estabilizar la función pulmonar. Dependiendo del centro y los tiempos de espera para el trasplante, las indicaciones incluyen: esperanza de vida corta (entre 6 y 24 meses), VEF1 < 30 % del predicho, PaO<sub>2</sub> <55 mmHg o PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg e hipertensión pulmonar (4). Las contraindicaciones también varían entre los centros, algunos no aceptan pacientes portadores de *Burkholderia cepacia complex* ni con *Mycobacterium abscessus* por presentar mayor complicaciones y peor sobrevida.

## CONCLUSIÓN

La terapia en FQ sigue siendo sintomática, actuando en los distintos sistemas comprometidos principalmente a nivel respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo, hoy en día aparecen luces con el desarrollo de la farmacoterapia de CFTR, la que permite evitar la cascada de daño causado por falta o falla en dicha proteína.

## Los autores declaran no tener conflicto de intereses

## REFERENCIAS

- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26
- Jones AM. Adults with cystic fibrosis should be treated at a specialist centre. *Paediatr Respir Rev* 2013;14 Suppl 1:13-5
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1:S3-22
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42
- Prickett M, Jain M. Gene therapy in cystic fibrosis. *Transl Res* 2013;161:255-64
- Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63
- Galiotta LJ V. Managing the underlying cause of cystic fibrosis: a future role for potentiators and correctors. *Paediatr Drugs* 2013;15:393-402
- Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 58-65
- Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, Martin S, Corey M, Tsui LC, Durie P. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:787-794
- Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:204-209
- Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatr* 1996;97: 524-528
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9
- Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Funder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54:522-37
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69
- Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *ScientificWorld Journal* 2012 ID465230
- Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:367-76
- Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2011 Jan (3):CD001021
- Yousef AA, Jaffe A. The role of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:108-14

# FIBROSIS QUÍSTICA ATÍPICA Y ENFERMEDAD DEL CFTR: A PROPÓSITO DE UN CASO DE TRAQUEOBRONCOPATÍA OSTEOCONDROPLÁSTICA

## ATYPICAL CYSTIC FIBROSIS AND CF RELATED DISEASE. A CASE OF OSTEOCHONDROPLASTIC TRACHEOBRONCHOPATHY

Dra. María G. Parra O. <sup>1,2</sup>, Dr. Rodrigo I. Bozzo H. <sup>1</sup>, Dra. María A. Palomino M. <sup>1,3</sup>

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Equipo Fibrosis Quística Hospital Roberto del Río

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Jefe Equipo Fibrosis Quística

3. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Asociado. Departamento de Pediatría Norte, Universidad de Chile

### ATYPICAL CYSTIC FIBROSIS AND CF RELATED DISEASE. A CASE OF OSTEOCHONDROPLASTIC TRACHEOBRONCHOPATHY

Cystic fibrosis (CF) is a genetic common disease within the white population, caused by mutations in the CF transmembrane conductance regulator gene (CFTR). It mainly involves progressive respiratory diseases and pancreatic exocrine insufficiency. Atypical CF represents approximately 2% of cases and affects adolescents or adults with pancreatic exocrine sufficiency, normal or borderline sweat chloride test, or presenting a single clinical feature, such as chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, pancreatitis, biliary cirrhosis, portal hypertension, or obstructive azoospermia. Clinical heterogeneity depends on the amount of functional protein, which is influenced by the type of mutation. Other genes and environmental exposure could modify the phenotype. Certain conditions may result from CFTR dysfunction without fulfilling diagnostic criteria for CF: the term CFTR-related disease is used to describe a single organ disease, and in cases where a mild CF phenotype is apparent, it is called atypical CF. We describe a case of osteochondroplastic tracheobronchopathy as a form of mild presentation of atypical CF or CFTR-related disease.

**Keywords:** cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, pancreatitis, azoospermia, sinusitis, osteochondroplastic tracheobronchopathy

### RESUMEN

La fibrosis quística (FQ), enfermedad genética frecuente de la raza blanca, es causada por la mutación del gen que codifica para la proteína reguladora de transmembrana (CFTR). Produce principalmente una enfermedad respiratoria progresiva e insuficiencia pancreática. La FQ atípica representa el 2% de los casos. Aparece en adolescentes y adultos con suficiencia pancreática, test del sudor normal o dudoso o solo un sistema afectado: sinusitis crónica, poliposis nasal, pancreatitis, cirrosis biliar, hipertensión portal o azospermia obstructiva. La heterogeneidad clínica depende de la cantidad de CFTR funcionante, la que está influenciada por el tipo de mutación. Otros genes o la exposición ambiental podrían modificar el fenotipo. Cuando existe un órgano comprometido se la ha llamado enfermedad relacionada CFTR; en casos leves es el término FQ atípica. Esta revisión describe un paciente con traqueobroncopatía osteocondroplástica como forma de presentación de FQ atípica o de enfermedad relacionada a CFTR.

**Palabras clave:** fibrosis quística, regulador de transmembrana, sinusitis, pancreatitis, azoospermia, traqueobroncopatía osteocondroplástica

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es la enfermedad genética recesiva más frecuente de la raza blanca, es causada por la mutación del gen que codifica para la proteína reguladora de transmembrana -*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR- la que está compuesta por 1.480 aminoácidos y se localiza en la membrana de las células epiteliales. La proteína CFTR

regula el flujo de electrolitos y agua; su disfunción ocasiona una alteración del transporte de cloro y sodio, produciendo un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano en el cual se localiza, produciendo principalmente enfermedad respiratoria progresiva e insuficiencia pancreática (1,2). El diagnóstico de FQ exige un cuadro clínico característico y un test del sudor (TS) sobre 60 mEq/l, con la identificación de dos mutaciones conocidas como causantes de esta enfermedad idealmente (1-5). La mutación más frecuente causa la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR (F508del), la cual está presente en el 75% de los alelos de FQ; aproximadamente el 40% de los pacientes con FQ son heterocigotos para esta mutación (1,2) y en Chile la prevalencia alcanza al 30% (4). En la FQ clásica los síntomas pueden estar

### Correspondencia:

Dra María Angélica Palomino M

Hospital Roberto del Río

Zañartu 1085 – Independencia

Santiago, Chile

Correo electrónico: mapalomino@me.com

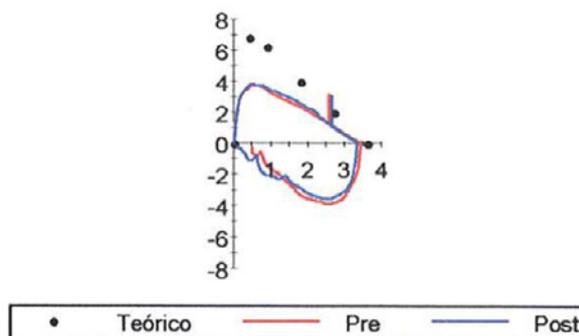
presentes desde el nacimiento o aparecer en el tiempo con enfermedad respiratoria crónica, gastrointestinal, insuficiencia pancreática en el 90% de los casos e infertilidad masculina (1-6). En el 2% de los casos la FQ se presenta de forma atípica, siendo a menudo menos sintomática durante la niñez, por lo cual se diagnostica en general en la adolescencia y adultez (7,8). Estos pacientes se caracterizan por presentar un compromiso pulmonar leve y suficiencia pancreática exocrina, a menudo con un solo órgano o sistema afectado, un TS normal o poco elevado, la detección de dos mutaciones del gen CFTR, siendo una de ellas leve y/o el potencial nasal alterado (7,8).

### CASO CLÍNICO

En esta revisión describimos un caso clínico de una FQ atípica controlado en el Hospital Roberto del Río, Santiago de Chile, destacando sus dificultades diagnósticas y aproximaciones terapéuticas. El niño fue sano hasta los 10 años y consultó por presentar tos persistente, sinusitis e intolerancia progresiva

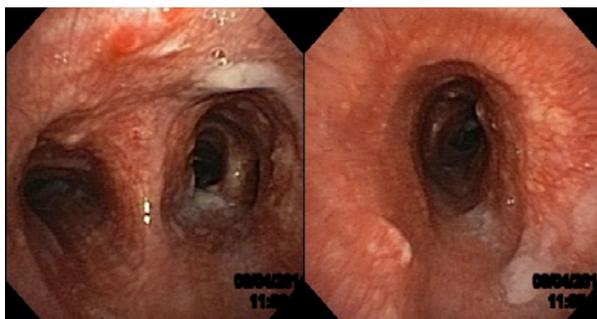
al ejercicio los dos años previos, con una pobre respuesta a tratamientos antibióticos y broncodilatadores, por lo cual fue derivado a nuestro centro desde el norte del país. Al ingreso el paciente estaba enflaquecido, con crepitaciones gruesas, sibilancias inspiratorias y espiratorias, sinusitis costrosa, atrofia de mucosa nasal y senos paranasales velados en la tomografía computada (TC). Se pesquisó *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos nasales y bronquiales, por esta razón se solicitaron varios TS, con cloro de 24, 25 y 24,8 mEq/l, además de cuantificación de inmunoglobulinas que resultó normal. La espirometría mostró una limitación obstructiva al flujo aéreo sin cambios post broncodilatador. La forma de la curva flujo-volumen fue sugerente de una obstrucción de vía aérea central y una disminución de flujos espiratorios máximos a volúmenes pulmonares altos (Figura 1). Debido a estos hallazgos se realizó una fibrobroncoscopia que mostró una traqueobroncopatía osteocondroplástica (Figura 2). La TC de tórax mostró bronquiectasias cilíndricas en lóbulos superior e inferior derechos y la biopsia de cilios fue normal, al igual que la elastasa-1 fecal. El estudio genético para FQ con

Figura 1. Curva flujo / volumen



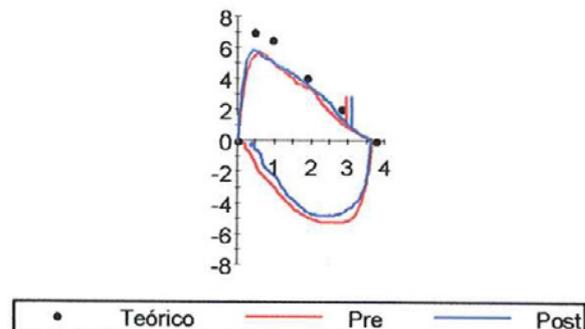
Paciente de 13 años con traqueobroncopatía osteocondroplástica secundaria a una fibrosis quística atípica o *enfermedad asociada al CFTR*. La forma de la curva orienta a una obstrucción fija de la tráquea, observándose disminución de los flujos espiratorios máximos a volúmenes pulmonares altos. La CVF fue de 3,43 L (Knudson 95%, z score 0,01 GLI), el VEF1 2,58 L (Knudson 83%, z score -1 GLI), FEF 2,24 L (Knudson 64%, z score -1,6 GLI).  
GLI: Global Lung Initiative

Figura 2. Visión fibrobronoscópica



**Traqueobroncopatía osteocondroplástica:** se observan protuberancias en la mucosa de la pared anterior y lateral de la tráquea con aspecto de empedrado.

Figura 3. Curva Flujo / Volumen de control



Curva flujo-volumen a los 15 años de edad, donde se observa mejoría parcial de la espirometría posterior al tratamiento con antibióticos endovenosos, kinesioterapia y alfa dornasa. La CVF fue de 3,65 L (Knudson 97%, z score 0,29 GLI), VEF1 2,99 L (Knudson 93%, z score -0,05 GLI), FEF 2,94 L (Knudson 64%, z score GLI -1 )  
GLI: Global Lung Initiative

33 mutaciones resultó ser heterocigoto para F508del, no siendo posible descartar FQ con un estudio genético extendido o con potenciales nasales para obtener una evaluación funcional de la proteína CFTR. Se trató de acuerdo a protocolo de FQ con antibióticos endovenoso, alfa dornasa, tobramicina inhalada y azitromicina. La *Pseudomona aeruginosa* desapareció de los cultivos traqueales, mejoró la condición clínica, la tolerancia al ejercicio, su nutrición, la función pulmonar (Figura3), curva flujo volumen y el aspecto morfológico en la fibrobroncoscopia.

### TRAQUEOBRONCOPATÍA OSTEOCONDROPLÁSTICA

Es una enfermedad rara, benigna, de evolución lenta y de diagnóstico generalmente entre la cuarta y sexta década de la vida. Se caracteriza por el hallazgo de nódulos osteocartilaginosos característicos de 1 a 6 mm que se observan en la submucosa traqueo bronquial, con aspecto de jardín de rocas o empedrado, que respetan la pared membranosa posterior de la tráquea y grandes bronquios y no guardan relación con los cartílagos traqueales normales, por esta razón no es requisito realizar biopsia para su diagnóstico (9-11). Existe además una atrofia de las glándulas submucosas y en ocasiones metaplasia escamosa e interposición de tejido de médula ósea (10). Algunos autores, basados en estudios de series de casos describen 3 fases: leucoplásica, cartilaginosa y ósea (9-13). Podría confundirse desde el punto de vista endoscópico con amiloidosis, sarcoidosis endobronquial, lesiones tuberculosas, papilomatosis y tumores. En general este proceso suele descubrirse en forma accidental en la edad adulta, ya sea como hallazgo endoscópico, durante procedimientos anestésicos o en una necropsia, porque puede ser asintomático (10). En ocasiones suele presentarse con tos seca persistente, disnea, odinofagia, disfonía, expectoración hemática o infecciones respiratorias a repetición (12). La evaluación funcional respiratoria puede ser orientadora como lo fue en este paciente y dependerá del grado de compromiso y localización de las lesiones; puede observarse OVAC intra y/o extratorácica (11-13). En nuestro caso la alteración funcional respiratoria observada coincidió con el examen clínico -sibilancias inspiratorias y espiratorias- con una curva flujo volumen que orientadora. No se conoce claramente la etiopatogenia de la traqueobroncopatía, aunque se ha descrito asociación a infección crónica por gram negativos, sinusitis y/o bronquitis crónica en situaciones de alteración del aclaramiento mucociliar, exposición a irritantes, alteraciones metabólicas o genéticas (10). En este paciente en que presenta solo compromiso del sistema respiratorio, se planteó el diagnóstico de una FQ atípica o de una *enfermedad relacionada al CFTR* ya que solamente se pesquizó una mutación conocida para FQ (F508del) y además el tratamiento acorde al protocolo nacional de FQ mostró una respuesta favorable (14).

### FIBROSIS QUÍSTICA ATÍPICA

Desde 1985 se conoce que el gen de la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7. En 1998 un panel de expertos estableció criterios diagnósticos basados en el fenotipo,

en las mutaciones asociadas a FQ y los rangos en exámenes diagnósticos tales como electrolitos en sudor y diferencia de potencial nasal (DPN) (1). La contribución del análisis molecular del gen que codifica para la proteína de CFTR ha permitido establecer correlación entre genotipo y fenotipo, habiéndose descrito hasta el momento cerca de 1.900 mutaciones (2). La frecuencia y los tipos de mutaciones varían en función de las razas y etnias. Los criterios genotípicos están primariamente basados en la identificación de 2 alteraciones en el gen de la CFTR y en general producen la pérdida completa de la función del canal, categorizadas en 6 distintas clases, siendo la que afecta la biosíntesis de la proteína las de clase I, su maduración las de clase II y su función las de clase III; estas se asocian a fenotipos severos. En las mutaciones de clase IV y V existe producción de la proteína que mantiene cierta actividad residual y están asociadas a suficiencia pancreática y enfermedad más leve (1,2,4,7,8). La contribución de estas diferentes variantes alélicas del gen CFTR han sido evaluadas mediante estudios de correlación genotipo-fenotipo, con respecto a la variabilidad clínica o al grado de compromiso funcional (15,16). La mutación clase IV resulta en una normal cantidad de CFTR, con menor función de ella en la membrana apical, disminuyendo así la conductancia del cloro. La mutación clase V está asociada con una disminución en la síntesis de CFTR activa resultando en una expresión disminuida en la membrana apical. La presencia de alelos poli T 5T y 7T sumado a una mutación de CFTR podrían influir en la expresión del CFTR, resultando en un fenotipo leve o no clásico (2,16,17).

El TS mediante iontoforesis con pilocarpina es considerado el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de FQ. Valores sobre 60 mEq/l son consistentes con el diagnóstico de FQ, bajo 30 mEq/l en lactantes menores de 6 meses o bajo 40 mEq/l en niños mayores se considera negativo (1,5). Mediciones entre 40 y 60 mEq/l se han asociado a FQ atípica, lo que requiere de mayor evaluación ya sea con la diferencia de potencial nasal –que ha demostrado ser muy útil en estos casos- el estudio genético y la correlación con el cuadro clínico (2,5,21). Hoy se sabe que un TS normal no excluye en forma definitiva la enfermedad; un ejemplo de ello podría ser el caso descrito. La mayoría de los pacientes en Europa y Estados Unidos han sido evaluados genéticamente; por ejemplo en Inglaterra y Francia cerca de un 95% de ellos han sido genotipificados (2,3). Con el advenimiento de las terapias personalizadas que tratan el defecto del CFTR se hace necesario su evaluación integral. El estudio genético es aún muy laborioso y de alto costo, motivo por el cual se utiliza en general en pacientes con alta sospecha clínica de FQ, en los cuales el TS es normal y el análisis de mutaciones frecuentes no puede confirmar la enfermedad. Esto en ocasiones identifica alteraciones cuyas consecuencias patológicas no son tan claras, ya sea polimorfismos, mutaciones leves que causan enfermedad relacionada al CFTR o mutaciones causantes de FQ propiamente tal (21).

### DIFERENCIA DE POTENCIAL NASAL (DPN)

Dado que en estos casos no siempre se dispone del estudio genético ampliado para las casi 2000 mutaciones

descritas, se desarrolló la DPN, método diagnóstico que es más sensible y específico. Este examen es especialmente útil en pacientes con concentración de cloro en sudor normal y en los que no se identifican las 2 mutaciones del gen de la FQ; consiste en la demostración in vivo del transporte iónico anormal por alteración de la función de la proteína a través de algún epitelio del organismo (22). Esta diferencia de potencial es negativa respecto de la submucosa, ya que en todos los epitelios respiratorios es isoelectrónica, al igual que el tejido celular subcutáneo. Para la realización de la DPN se requieren 2 electrodos conectados a un voltímetro, uno colocado sobre la mucosa nasal del cornete inferior, y otro en el tejido celular subcutáneo del antebrazo. Un valor inferior a  $-40$  mV se considera patológico. En sujetos sanos los valores obtenidos no sobrepasan nunca este valor. Se requieren 2 determinaciones anormales de DPN registradas en 2 días separados para aceptar la disfunción de la CFTR (22). Con este conocimiento y gracias a esta prueba, el índice de sospecha de FQ ha aumentado, todo esto ha sido acompañado del mayor desarrollo de los estudios genéticos, lo que ha permitido detectar un número creciente de mutaciones nuevas del gen FQ, pero que no se habían asociado a enfermedad. Este hecho ha cambiado el concepto de la FQ, que hoy obliga a considerar a esta enfermedad con un espectro clínico más amplio y ha permitido aumentar en forma creciente el diagnóstico en pacientes adultos (20-23).

#### ENFERMEDAD RELACIONADA AL CFTR

Los individuos que muestran fenotipo de FQ con un órgano o sistema afectado, un TS normal o poco elevado, son descritos como portadores de enfermedad no clásica o atípica (21). Generalmente estos pacientes tienen suficiencia pancreática con enfermedad pulmonar leve con 2 mutaciones del CFTR en que al menos una resulta en expresión o función parcial. En la actualidad esta situación se denomina enfermedad relacionada al CFTR, siendo ejemplos de ellas la ausencia congénita de conductos deferentes, la pancreatitis crónica idiopática, las bronquiectasias aisladas diagnosticadas a edades mayores, la cirrosis biliar con hipertensión portal y los pólipos nasales, entre otras (15-19,21,23-25.) La enfermedad pulmonar puede ser menos severa que en la FQ clásica, pero puede mostrar similitudes fenotípicas como infección crónica predominante en lóbulos superiores por *Pseudomonas aeruginosa* (16). Algunos estudios han encontrado mutaciones en bronquiectasias idiopáticas, pero no cumplen los criterios diagnósticos de FQ, debido a que no en todos los casos fue posible identificar las dos mutaciones. En estos pacientes las causas de las bronquiectasias podrían ser de origen multifactorial (18,23), por esto la enfermedad pulmonar leve, con bronquiectasias idiopáticas en pacientes mayores exige un estudio de FQ atípica con TS, DPN y estudio genético, especialmente para mutaciones leves (19,23). La pancreatitis recurrente idiopática se ha asociado en un 10 a 20% a la portación de dos genes CFTR anormales, en que uno está clasificado como leve (24). Aunque la pancreatitis es infrecuente en individuos con FQ clásica, su incidencia es mayor en aquellos casos que presentan suficiencia pancreática (15,25). Otro ejemplo de un único órgano involucrado es la infertilidad

masculina por ausencia de vas deferens, lo que ocurre con una frecuencia de 1 a 2% de los hombres infértiles; en estos casos la mutación del CFTR está presente en cerca de 50-70% de los afectados, siendo las más comunes las F508 del/R117H (3). El genotipo típicamente incluye una mutación menos severa y resulta en un 10% de funcionalidad residual de la proteína CFTR lo cual explica el espectro de estos fenotipos menos severos (8). Las mutaciones son variantes intermedias entre clase IV y clase V. Una significativa proporción de estos hombres afectados tiene sinusitis crónica y una diferencia de potencial nasal alterada (8,15).

#### SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO AL CFTR

Se han clasificado como portadores del llamado síndrome metabólico asociado al CFTR a niños asintomáticos pesquizados como posible FQ en el tamizaje neonatal en los cuales no puede confirmarse o excluirse la enfermedad por presentar prueba de sudor indeterminada y menos de 2 alelos mutados causantes de FQ. Esto incluye a los casos en los cuales la estrategia involucra la determinación de ADN y se pesquiza 2 mutaciones, siendo una de ellas no conocida como causante de la enfermedad (26) Estos niños deben ser seguidos en un centro especializado, porque que se ha descrito que ya desde los 3 años podrían presentar algunos síntomas de la enfermedad (26,27).

#### CONCLUSION

Los fenotipos menos severos de FQ tienen poco compromiso multisistémico y las mutaciones del CFTR involucradas son menos comunes. Cuando esto ocurre, especialmente en adolescentes mayores o adultos, puede ser indicativo de FQ atípica, pero hacer el diagnóstico de ello no es fácil.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

#### REFERENCIAS

1. Rosentain BJ. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Panel. J Pediatr 1998;132: 589-595
2. Mogayzel P, Flume P, Update in Cystic Fibrosis 2009. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 539-544
3. Zielenski J. Genotype and phenotype in CF. Respir 2000 ; 67: 117-133
4. Fielbaum O. Avances en fibrosis quística. Rev Med Clin Condes 2011; 22(2) 150-159
5. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation. Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr 2009;155:S73-93
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P,

- Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S23 - S42
7. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003 ; 9:498-503
  8. Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S144-6
  9. Celedón C, de Grazia DA. Traqueobroncopatía osteocondroplástica: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2010; 70: 147-152
  10. Xing XQ, Liu YH, Li YL, Zhang HY, Zhang YX, Wu XW. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: imaging and bronchoscopic findings. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:e97
  11. Nielsen SW, Stevens JR, Dion GR, Howard NS. Dyspnea, Dysphonia, and Cough. Varied Presentations of Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 ;124:829-33
  12. Luo S, Wu L, Zhou J, Xu S, Yang Q, Li Y, Shen H, Zhang S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: two cases and a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:8585-90
  13. Sun J, Xie L, Su X, Zhang X. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: Case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2015;26;15:14-7
  14. MINISTERIO DE SALUD, CHILE. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2012
  15. Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:116-23
  16. Dal'Maso VB, Mallmann L, Siebert M, Simon L, Saraiva-Pereira ML, Dalcin P de TR. Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2013;39:181-9
  17. Schram CA. Atypical cystic fibrosis. Identification in the primary care setting *Can Fam Physician* 2012;58:1341-5
  18. Van Biezen P, Overbeek SE, Hilvering C. Cystic fibrosis in a 70 year old woman. *Thorax* 1992;47:202-3
  19. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16. *Thorax* 1995;50:1301-4
  20. Mainz J, Hammer U, Rokahr C, Hubler A, Zintl F, Ballmann M. Cystic fibrosis in 65 and 67 year-old siblings. Clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789+5G→A. *Respiration* 2006;73:698-704
  21. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respir* 2007; 74:241-51
  22. Domingo-Ribas C, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:33-8
  23. Luisetti M. Genetics of idiopathic disseminated bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 179-184
  24. Cohn JA. Relation between mutations of the CF gene and idiopathic pancreatitis. *NEJM* 1998; 339: 653-61158
  25. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54:645-50
  26. Nelson M, Adamski C, Tluczek A. Clinical practices for intermediate sweat test following abnormal cystic fibrosis newborn screens. *J Cystic Fibros* 2011;10:460-65
  27. Prach L, Koepke R, Kharrazi M, Keiles S, Salinas D, Reyes MC et al. Novel CFTR Variants Identified during the First 3 Years of Cystic Fibrosis Newborn Screening in California. *J Mol Diagn* 2013, 15: 710e722

# ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR EN PEDIATRÍA

## LUNG CLEARANCE INDEX

Dra. María Ester Pizarro G.<sup>1</sup>, Dr. Félix Ratjen <sup>2</sup>

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Instructor Adjunto Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Titular de Pediatría y Jefe Unidad Respiratorio Infantil Hospital for Sick Children. Investigador principal en Fisiología y Medicina Experimental Research Institute.

### LUNG CLEARANCE INDEX

The rate of lung clearance is a measure of the ventilation inhomogeneity determined during multiple breath washout (MBW). Higher values of lung clearance index (LCI) indicate greater ventilation inhomogeneity. The test is performed during tidal breathing, needs little cooperation and coordination, and can be done in all age groups. Different tracer gases can be used; the most common are gas nitrogen as resident gas and sulfohexafluoride (SF6) as an exogenous gas.

LCI has been used in various pediatric diseases, such as asthma, bronchopulmonary dysplasia and especially in patients with cystic fibrosis (CF), where high LCI values had been a more sensitive tool than spirometry to detect the early disease and bronchiectasis. It has also been used to monitor the progression of early lung disease, since the value of LCI in preschoolers predicted FEV1 in children of school age. Finally, in patients older than 6 years LCI has proven to be a useful tool to assess response to interventions in patients with normal lung function test.

In conclusion the use of LCI is very promising in CF patients with early stages of the disease, and in the clinical monitoring of patients with CF. Its role in other respiratory diseases such as asthma, is still to be determined.

**Keywords: lung clearance index, cystic fibrosis, multiple breath washout, ventilatory inhomogeneity**

### RESUMEN

El índice de aclaramiento de pulmón (LCI) es una medida de la falta de homogeneidad de ventilación determinado durante el lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW). Los valores más altos de LCI indican mayor inhomogeneidad de ventilación. La prueba se realiza durante respiración corriente y necesita poca cooperación y coordinación, por lo que se puede realizar en todos los grupos de edad. Pueden utilizarse diferentes gases trazadores; los más comunes son el nitrógeno como gas residente y sulfohexafluoride (SF6) como gas exógeno.

LCI ha sido utilizado en diferentes enfermedades en pediatría, tales como asma, displasia broncopulmonar y especialmente fibrosis quística (FQ). En esta última los valores elevados de LCI son una herramienta más sensible que la espirometría para la detección de la enfermedad pulmonar precoz y bronquiectasias. También ha sido utilizado para monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar, ya que el valor de LCI en los niños en edad preescolar predice el VEF1 en edad escolar. Finalmente en pacientes mayores de 6 años LCI ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar la respuesta a intervenciones en pacientes con función pulmonar normal.

En conclusión el uso de LCI es muy prometedor en pacientes con FQ en etapa precoz de la enfermedad, su rol en el monitoreo clínico de los pacientes con FQ. En otras enfermedades de las vías respiratorias, como el asma, esto aún está por definirse.

**Palabras clave: índice aclaramiento pulmonar, fibrosis quística, lavado nitrógeno**

### INTRODUCCIÓN

En la edad pediátrica ciertas enfermedades respiratorias presentan compromiso funcional en forma precoz, incluso previo a la aparición de sintomatología y de la alteración en pruebas tradicionales de función pulmonar como la espirometría.

De las enfermedades que presentan compromiso de las vías aéreas periféricas en etapas tempranas, destacan la

fibrosis quística (FQ), bronquiolitis obliterante y asma (1). El índice de aclaramiento pulmonar (LCI) es un método muy útil para cuantificar la inhomogeneidad de la ventilación presente en las vías aéreas periféricas, especialmente después de la octava generación bronquial (2). En los pacientes con FQ la inhomogeneidad de la ventilación en esta zona se asocia a inflamación y cambios estructurales y se presentan en forma precoz.

Otro escenario en el cual es útil el índice de aclaramiento pulmonar son las enfermedades que presentan compromiso focal en etapas precoces, y en las cuales las pruebas globales de función pulmonar como la espirometría, y específicamente el volumen espirado al primer segundo (VEF1) pueden no ser lo suficientemente sensibles para detectarlo, como también es el caso de la FQ.

### Correspondencia:

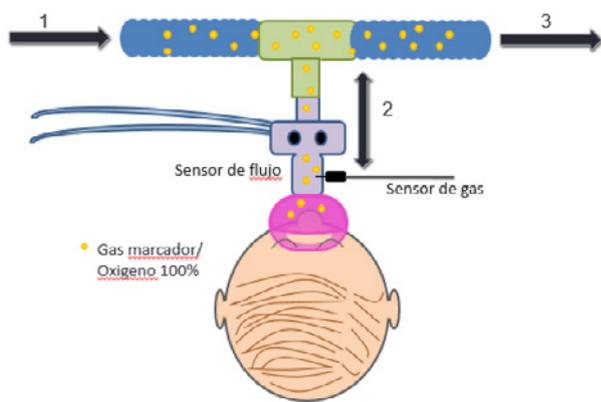
Dra. María Ester Pizarro  
Pontificia Universidad Católica  
Lira 85 piso 5, Santiago Chile.  
Correo electrónico: mepizarr@med.puc.cl

## ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR

El índice de aclaramiento pulmonar mide la caída en la concentración de un gas con cada respiración hasta llegar a 1/40 (2.5%) de su concentración inicial. Se realiza a través de lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW). Los gases a medir deben tener una solubilidad baja en la sangre y otros tejidos y ser fácilmente medibles. Dentro de estos se encuentran los gases no residentes como son el Helio (He) y Hexafluoruro de azufre (SF6) y los gases residentes como son el Argón (Ar) y Nitrógeno (N) (3). Los resultados de LCI obtenidos con distintos gases han demostrado no ser intercambiables. Para desarrollar el examen se requiere de un equipo especializado, incluyendo un analizador de gases.

En el caso de SF6 y Helio (He), el gas marcador se administra a través de una máscara facial o pieza bucal, dependiendo de la edad del paciente, hasta alcanzar equilibrio entre la fracción inspirada y expirada del gas, esto es llamado "wash-in" (Figura 1). Posterior a esto, al final de una espiración a volumen corriente se cambia a aire ambiental comenzando de este modo el aclaramiento pulmonar del gas, o también llamado "washout" hasta alcanzar el gas marcador 2.5% (1/40) de su concentración inicial (2).

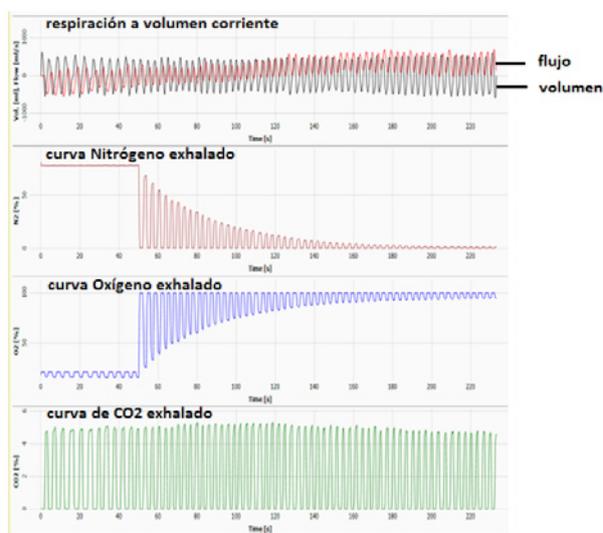
**Figura 1.** Fase de wash in de gas trazador (Cortesía Renée Jensen)



1. Portal inhalatorio: gas marcador (SF6) u oxígeno 100% ingresan al equipo.
2. El gas es inhalado y exhalado por el paciente, y pasa a través del sensor de flujo y analizador de gases
3. Portal exhalatorio

En el caso de nitrógeno la primera fase se realiza respirando aire ambiental a través de mascarilla o pieza bucal dependiendo de la edad, luego se cambia a oxígeno al 100% al final de una espiración a volumen corriente, y se mantiene de esta manera hasta que el nitrógeno alcance un 2.5% de su concentración inicial. Previo iniciar una nueva medición se debe esperar suficiente tiempo respirando aire ambiental para que la concentración de nitrógeno vuelva a la concentración basal (2). En la Figura 2 se muestran las variables medidas.

**Figura 2.** Variables medidas en wash out de Nitrógeno



Independiente del tipo de gas utilizado se recomienda realizar 3 mediciones que sean repetibles, es decir cuyos resultados para capacidad residual funcional presenten una variabilidad menor al 10%(4.)

Para cualquier tipo de gas utilizado, el LCI se calcula de la siguiente manera:

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

- El volumen espiratorio acumulado corresponde a la suma de los volúmenes exhalados en cada respiración durante el examen.
- Capacidad residual funcional corresponde al volumen de aire presente en el pulmón al final de una espiración a volumen corriente. Esta se calcula por método dilucional de la siguiente manera:

$$CRF = \frac{\text{Volumen acumulado del gas medido}}{\text{Concentración inicial del gas - concentración final del gas}}$$

El valor de LCI refleja la cantidad de capacidades pulmonares residuales o "turnover" es necesario respirar para barrer un gas hasta llegar a un 2.5% (o 1/40) de su concentración inicial. Mientras más alto sea el valor de LCI mayor inhomogeneidad de ventilación (5). Una de las características que hace más atractiva esta prueba para uso en la población pediátrica es que se realiza durante respiración a volumen corriente, requiriendo mínima cooperación y/o coordinación, por lo tanto se puede realizar en todos los grupos de edad (6-9). En los lactantes se realiza en posición supina y sedados, en niños y adultos se realiza sentados y distraídos, observando algún video(2).

## APLICACIÓN EN DISTINTAS ENFERMEDADES

### Fibrosis quística

Esta prueba ha demostrado ser capaz de diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con la enfermedad (6, 9-11). Un valor elevado de LCI es muy sensible para la detección precoz de enfermedad pulmonar incluso en presencia de una espirometría o pletismografía normales (6, 7, 10, 11). Actualmente esto es muy importante, ya que en varios países ha aumentado la detección de pacientes en edad pediátrica con FQ, con espirometría normal (12-14). Además, estudios recientes en niños mayores de 6 años han demostrado una mejor correlación entre un tomografía axial (CT) anormal y LCI anormal que entre CT anormal y espirometría anormal (FEV1) (11, 15), mostrando una relación entre un elevado LCI, bronquiectasias y atrapamiento aéreo (11, 16).

Además, LCI en niños preescolares ha demostrado ser capaz de predecir el VEF1 a edad escolar: los preescolares con FQ que presentan un LCI anormal tienen mayor probabilidad de tener FEV1 anormal en edad escolar temprana (17).

MBW y los correspondientes valores de LCI están siendo utilizados cada vez más en estudios clínicos para evaluar diferentes intervenciones. En pacientes mayores de 6 años LCI ha demostrado utilidad para evaluar la respuesta a tratamiento en ensayos clínicos en pacientes con función pulmonar normal (FEV1  $\geq$  80%). En un estudio controlado randomizado se demostró que la inhalación de solución salina hipertónica mejoró significativamente los valores de LCI en comparación con solución salina isotónica (18). En otro estudio de diseño similar, el uso de Dornasa alfa mejoró significativamente el valor de LCI en comparación con el grupo placebo (19).

En el primer estudio multicéntrico usando LCI como objetivo primario, se encontró un efecto del tratamiento significativo para ivacaftor versus placebo en pacientes con FQ y FEV1 más del 90% predicho (20). Mientras FEV1 también mejoró significativamente en este estudio, tamaños muestrales considerando los cambios en LCI como resultado principal fueron menores para otras medidas de función pulmonar.

Actualmente existe limitada experiencia en lactantes y niños pequeños, sin embargo un estudio piloto demostró la viabilidad de un estudio clínico para evaluar respuesta a tratamiento (21). En este, realizado en el contexto del estudio ISIS (solución hipertónica inhalada en lactantes con FQ) se observó un efecto del tratamiento con cambio en LCI expresado en z score en niños tratados con solución salina hipertónica versus solución salina isotónica.

### Asma bronquial

La mayoría de los pacientes asmáticos en la edad pediátrica cuentan con una espirometría basal normal, incluso aquellos con enfermedad moderada, a pesar de haberse demostrado compromiso de la vía aérea distal (2).

LCI se ha utilizado en preescolares sibilantes inducidos por virus versus sibilantes desencadenados por múltiples gatillantes, mostrando un LCI mayor en estos últimos, aunque otras pruebas de función pulmonar no mostraban diferencias entre ambos grupos (22).

Se ha descrito un mayor valor de LCI en pacientes asmáticos con respecto a controles sanos en presencia de espirometría y de óxido nítrico exhalado normales (23), siendo la relación entre valores de LCI y respuesta a tratamiento con salbutamol aun no bien definida. De la misma forma se ha correlacionado la inhomogeneidad en la ventilación en condiciones basales como predictor de hiperreactividad de la vía aérea en pacientes asmáticos y su relación con tratamiento corticoesteroidal (24).

### Bronquiolitis obliterante

En esta área la investigación se ha centrado en la bronquiolitis obliterante post trasplante pulmonar (2). En un estudio se encontró deterioro del LCI posterior al trasplante incluso en presencia de espirometría normal, lo cual se acentuaba con el tiempo, sugiriendo una relación posible entre valores anormales de LCI y un diagnóstico precoz de bronquiolitis obliterante (25), incluso antes de presentar cambios espirométricos.

### Displasia broncopulmonar

La alteración del desarrollo pulmonar normal lleva a cambios en la vía aérea que podrían estar asociados a inhomogeneidad de la ventilación. Varios estudios han incluido LCI en la evaluación de prematuros, sin aún contar son resultados definitivos, los valores son discretamente más elevados que en los controles sanos, pero sin relación con la presencia del diagnóstico de displasia ni la edad gestacional (2). En lactantes la inhalación de oxígeno al 100% podría alterar el patrón respiratorio (4, 26) y de esta manera los resultados del test, además en prematuros existen otras limitaciones para el uso de oxígeno al 100% como el riesgo de retinopatía del prematuro, por lo que se recomienda el uso de He o SF6 como gas marcador, existiendo múltiples estudios que realizan MBW para medición de FRC (26) y de LCI (27) con esta metodología. De la misma forma se han realizado estudios de seguimiento de prematuros hasta edad escolar usando LCI junto a otros indicadores (28).

## CONCLUSIONES

El estudio de LCI es muy prometedor, especialmente en pacientes con FQ en etapas precoces de la enfermedad, en lactantes y preescolares donde no siempre es posible obtener otras mediciones de función pulmonar. Su rol en otras enfermedades obstructivas como el asma, displasia broncopulmonar y bronquiolitis obliterante aún deben ser definidos.

**Los autores declaran no presentar conflicto de intereses**

## REFERENCIAS

1. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78:339-55
2. Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev* 2011;12: 264-70
3. Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:239-45
4. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013;41:507-22
5. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:123-38
6. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:249-56
7. 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;22:972-9
8. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007;62:341-7
9. Stahl M, Joachim C, Blessing K, Hammerling S, Sommerburg O, Latzin P 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;87:357-63
10. Fuchs SI, Ellemunter H, Eder J, Mellies U, Grosse-Onnebrink J, Tummler B et al. Feasibility and variability of measuring the Lung Clearance Index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:649-57
11. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481-8
12. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 annual report.
13. Australia CF. Cystic Fibrosis in Australia 2012. 2012 annual report.
14. Canada CF. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2012 annual report.
15. 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;108:865-74
16. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129-34
17. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:752-8
18. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010;65:379-83
19. Amin R, Subbarao P, Lou w, Jabar A, Balkovec S, Jensen R et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;37:806-12
20. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS 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 Resp Med* 2013;1:630-8
21. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S 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;188:456-60
22. Sonnappa S, Bastardo C, Wade A, Saglani S, McKenzie S, Bush A et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 519-26
23. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009;64:33-7
24. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax* 2007;62:684-9
25. Lahzami S, Schoeffel RE, Pechey V, Reid C, Greenwood M, Salome CM, et al. Small airways function declines after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2011;38:1180-8
26. Hülskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. Lung Function Tests in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease of Infancy: Functional Residual Capacity. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:1-22.
27. Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung Function Tests in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease: Global and Regional Ventilation Inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:105-21
28. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* 2011;37:1199-207



## Reuniones Clínicas y Congresos **SOCHINEP 2016**

### REUNIONES CLÍNICAS 2016

*Hora:* 12:00-13:15 hrs.

*Lugar:* Hotel Plaza Bosque - Providencia - Santiago

### 2016

FECHA	EXPOSITOR
10 marzo	Hospital Gustavo Fricke
07 abril	Hospital Dr. Exequiel González Cortés
05 mayo	P. Universidad Católica de Chile
07 julio	Clínica Las Condes
04 agosto	Clínica Alemana

### Jornadas Mes de Mayo “Actualización en trastornos respiratorios del sueño en pediatría”

Invitada Extranjera:

- Dra. Carole Marcus

*27 y 28 de Mayo*

*Hotel Plaza Bosque Manquehue, Santiago*

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

# NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

Órgano oficial de difusión de la *Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)*  
y de la *Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)*

La Revista NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA publica artículos relevantes con la salud respiratoria del niño y del adolescente. Esta dirigida a médicos generales, familiares, pediatras, sub-especialistas en enfermedades respiratorias, kinesiólogos, enfermeras, estudiantes. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados. Se aceptan revisiones de temas, controversias o actualidad científica, casos clínicos, series y trabajos de investigación.

El propósito de la revista es difundir conceptos actuales, promover la investigación y discusión científicas.

La Revista Neumología Pediátrica está incluida en bases de dato Latindex, Lilacs, Bireme. Es publicada trimestralmente y desde 2014 solo en edición electrónica.

Oficina comercial: Sra Dragana Stankovic. Eventotal Ltda. Av Camino El Alba 8670 – oficina 101. Las Condes, Santiago, Chile. Teléfonos 56 (2) 22241481. E-mail [dragana@eventotal.cl](mailto:dragana@eventotal.cl)

Editorial Laboratorios SAVAL. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4.600, Renca, Santiago

Está prohibida la reproducción parcial o total de la revista para propósitos comerciales sin la autorización escrita de su editor responsable.

## GUÍA PARA AUTORES DE ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5)(términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas
- Tablas y Figuras

### Manuscrito

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no ha sido publicado previamente (excepto en la forma de un resumen o presentación en congreso, o casos especiales con la debida autorización del Editor correspondiente) y que no va a ser publicado en otro lugar de la misma forma, en español en cualquier otro idioma, sin el consentimiento por escrito del editor.

Los documentos presentados para su publicación deben ser escritos de forma concisa y clara. Debe aparecer una introducción, desarrollo del tema y discusión (o conclusiones). No debe exceder las 3000 palabras, sin considerar las referencias y resúmenes. El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a [contacto@neumologia-pediatrica.cl](mailto:contacto@neumologia-pediatrica.cl)

### Referencias bibliográficas

El límite son 30 referencias para los artículos de revisión. Deben ser numeradas consecutivamente (entre paréntesis) en el orden en que son citadas por primera vez en el texto, al final de cada frase o párrafo en que se las alude. Prefiera publicaciones indexadas. Si se trata de trabajos enviados a publicación pero no oficialmente aceptados, refiéralo en el texto como "observaciones no publicadas", entre paréntesis.

Para las referencias de revistas, todos los autores deben ser incluidos cuando hay seis o menos. Si son siete o más autores se anotan los 6 primeros y luego se agrega "et al" o "y cols" según el idioma del artículo (actualmente la National Library of Medicine indica anotar todos los autores, ambas opciones son válidas), seguido por el título del artículo, nombre de la revista abreviado según Journals Database y BREV, año, volumen y páginas inicial y final. Por ejemplo:

Zachs MS. The physiology of forced expiration. Paediatr Respir Rev 2000;36-39

Para las referencias de un libro: Autor(es), título del capítulo, En: editor (s)(si corresponde), título del libro, edición, Lugar publicación, año, página inicial y final del capítulo. Por ejemplo:

Levitsky M. Mechanics of Breathing. In Pulmonary Physiology. McGraw-Hill Companies, Inc, 7th Edition, USA, 2007, pag 11-53

Para más detalles referirse a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas", [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) o <http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver>

### Tablas

Deben incluirse a continuación de las Referencias bibliográficas, según orden de referencia en el manuscrito, y según su orden de aparición en el texto. Diseñarlas solo en una columna, con una línea horizontal que separe el(los) título(s) del contenido. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no standard. Para las notas al pie utilizar los símbolos \*, #, §, etc. Máximo 6 Tablas (en total con Figuras) para artículos de Revisión e Investigación.

**Figuras**

Si están en formato jpeg su resolución debe ser mínimo 300 dpi y su tamaño media carta. Debe ir una por página, en orden según su referencia en el manuscrito. Deben presentarse luego de las Tablas, y además en archivo aparte. En este último caso enviar su título en hoja aparte. Para las notas al pie utilizar los símbolos \*, #, §, etc. Máximo 6 Figuras (en total con tablas) para artículos de revisión y de investigación.

Si las ilustraciones son tomadas de fuentes publicadas , debe expresarse el permiso por escrito y mencionar la publicación utilizada.

## GUÍA PARA AUTORES DE ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: debe representar los objetivos de la investigación
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5) (términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas
- Tablas y Figuras

### Manuscrito

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no ha sido publicado previamente (excepto en la forma de un resumen o presentación en congreso, o casos especiales con la debida autorización del Editor correspondiente) y que no va a ser publicado en otro lugar de la misma forma, en español en cualquier otro idioma, sin el consentimiento por escrito del editor.

Los documentos presentados para su publicación deben ser escritos de forma concisa y clara. Debe aparecer una introducción, desarrollo del tema y discusión (o conclusiones). No debe exceder las 3000 palabras, sin considerar las referencias y resúmenes. El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

En caso de realizar investigación en seres humanos, se debe indicar si los procedimientos seguidos fueron aprobados por comité de ética de la institución donde se llevó a cabo el estudio. Lo mismo en relación a estudios realizados con animales de experimentación.

Los autores deben mencionar en la sección de métodos si se obtuvo consentimiento y/o asentimiento informado por parte de los sujetos que participaron en el estudio.

### Contenidos del manuscrito

Introducción: indicar los antecedentes y objetivos del estudio.

Métodos: se debe describir los métodos, mecanismos y procedimientos con suficiente detalle como para permitir que otros puedan reproducir los resultados. Los métodos estadísticos deben ser precisos y completos. Deben permitir verificar los resultados presentados.

Resultados: presentarlos de forma concisa y precisa. Iniciar con descripción del (los) grupo(s) de estudio (Tabla 1). Incluir el tamaño de la muestra de cada grupo de datos, valores de significancia, intervalos de confianza, etc, según corresponda.

Discusión: comentar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, referir otros estudios relacionados, planteamientos para investigación futura.

Conclusiones: esta sección debe ser distinta de la Discusión. Debe ser concisa y debe precisar los hallazgos clave de la investigación y sus implicancias clínicas.

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a:  
contacto@neumologia-pediatria.cl

Referencias bibliográficas, Tablas y Figuras: ver Guías para Autores de artículos de revisión.

## GUÍA PARA AUTORES DE CASOS CLÍNICOS

Se consideran 2 tipos de presentaciones:

1. Reporte de 2 o más casos. El texto no debe exceder las 2000 palabras, sin incluir resúmenes, referencias, ni texto de figuras y/o tablas. Se acepta un máximo de 5 Figuras/Tablas

2. Reporte de 1 caso. El texto no debe exceder las 1000 palabras, sin incluir resúmenes, referencias, ni texto de figuras y/o tablas. Se acepta un máximo de 5 Figuras/Tablas

El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: conciso pero informativo sobre el contenido central del caso clínico
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5)(términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas

### Manuscrito

Debe contener:

Introducción: describir brevemente los aspectos clínicos principales, plantear objetivo(s) de la publicación del (los) caso(s) clínico (s)

Presentación del (los) caso(s): historia clínica, apoyo de laboratorio, planteamiento diagnóstico diferencial, razonamiento diagnóstico, tratamiento, evolución

Discusión: referirse a los aspectos relevantes del proceso diagnóstico, las controversias actuales al respecto

Referencias Bibliográficas: máximo 20, ver Guía para publicación Artículos de Revisión

Tablas y Figuras: máximo 5 en total. Ver Guía para publicación Artículos de Revisión

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a [contacto@neumología-pediatria.cl](mailto:contacto@neumología-pediatria.cl)

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Título del manuscrito:

.....  
.....  
.....

1. Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual del manuscrito, a la búsqueda y análisis de sus datos, por lo cual me hago públicamente responsable de él.

2. El artículo es inédito. No ha sido enviado a otra revista, ni lo será en el futuro.

3. Marque la alternativa que corresponde:

- El trabajo no incluye material gráfico tomado de otras publicaciones.
- El trabajo incluye material gráfico tomado de otras publicaciones. Adjunto copia de la autorización del autor original.

Nombre del autor: .....

Firma: .....

Teléfono(s): .....

Correo electrónico: .....

Fecha: .....

# Lukanex<sup>®</sup>

MONTELUKAST / SAVAL

Todas las presentaciones  
para **RESPIRAR MEJOR**



#### Lukanex<sup>®</sup> (Montelukast)

- Lukanex<sup>®</sup> Comp. Recubiertos 10mg x 40
- Lukanex<sup>®</sup> Comp. Masticables 5mg x 40
- Lukanex<sup>®</sup> Comp. Masticables 4mg x 40
- Lukanex<sup>®</sup> Sobres con Granulado 4mg x 40



GARANTIA  
**INVIMA**

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico.  
Material promocional exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Unidad | **Pediatría**

■ [www.saval.cl](http://www.saval.cl)

**LS**  
SAVAL