

FUNCIÓN PULMONAR

FUNCIÓN PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA

LUNG FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS

Dra. Hortensia Barrientos

Pediatra especialista en enfermedades respiratorias. Hospital San Borja Arriarán.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por una mutación del gen que codifica la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, de las que se han descrito más de 2000 mutaciones. La alteración compromete el sistema respiratorio, digestivo, endocrino, reproductivo, pero la principal causa de morbimortalidad es la enfermedad pulmonar. Hay evidencias de que el daño se inicia precozmente en pacientes asintomáticos, avalado por pruebas de función pulmonar, imágenes tomográficas y lavado broncoalveolar, por lo que la evaluación precoz y seguimiento son muy importantes (1).

El diagnóstico precoz a través del screening neonatal (SNN) mejora la supervivencia de los pacientes y permite el seguimiento y rápida intervención (2-6).

Los moduladores del CFTR han cambiado el pronóstico de supervivencia y calidad de vida, aumentando la necesidad de conocer los mejores marcadores para realizar seguimiento real y oportuno de la función pulmonar (7).

El objetivo de este artículo es revisar las diferentes técnicas de evaluación y monitorización de la función pulmonar en pacientes pediátricos con FQ.

FUNCIÓN PULMONAR EN LACTANTES PRE-ESCOLARES

El estudio de función pulmonar debe realizarse precozmente en pacientes diagnosticados tanto por clínica como por SNN. Existen equipos disponibles con técnicas estandarizadas y valores de referencia (8,9). Sin embargo, en lactantes, se requiere sedación, personal entrenado y los equipos son de alto costo.

Desde el advenimiento del SNN se han realizado numerosos estudios de seguimientos longitudinales de lactantes en los que a pesar de ser asintomáticos; tanto en el lavado broncoalveolar (LBA) como en la tomografía computada (TAC) se demuestra inflamación e infección con cambios estructurales de la vía aérea, por lo que se ha trabajado buscando marcadores precoces del daño pulmonar (7).

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, causada por la mutación del gen que codifica la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), afecta varios órganos, pero la enfermedad pulmonar es la primera causa de morbimortalidad. El diagnóstico a través del screening neonatal (SNN) y los nuevos tratamientos moduladores del CFTR han aumentado el interés por investigar y monitorizar la función pulmonar antes del inicio de los síntomas para lograr un tratamiento adecuado y oportuno con una mejor calidad de vida. Existen numerosas formas de medir la función pulmonar según la edad, colaboración y recursos disponibles. En este artículo se resumen las pruebas clásicas y las más novedosas, como técnicas de imágenes, en la búsqueda de marcadores precoces de daño pulmonar, herramientas con las que cada centro de fibrosis quística debiera contar en la era de tratamientos moduladores del CFTR, que están cambiando el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

Palabras claves: Función pulmonar, fibrosis quística, CFTR.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disease, caused by mutation of the gene encoding the CFTR protein (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), affects several organs, but lung disease is the first cause of morbidity and mortality. Diagnosis through neonatal screening (NNS) and new CFTR modulating treatments have increased interest in screening and monitoring lung function before the onset of symptoms to achieve adequate and timely treatment with a better quality of life. There are numerous ways to measure lung function based on age, collaboration, and available resources. This article summarizes the classic and the most innovative tests, which have emerged from imaging techniques in the search for early markers of lung damage, tools that each cystic fibrosis center should have in the era of CFTR modulating treatments, which are changing the prognosis of patients with this disease.

Palabras claves: Lung function, cystic fibrosis, CFTR.

Los estudios funcionales que se pueden realizar en lactantes son:

Medición de flujos a través de una compresión rápida toracoabdominal (RVRTC), lavado a través de múltiples respiraciones (MBW) y pletismografía.

Compresión rápida toracoabdominal (RVRTC)

Los lactantes no logran desarrollar las maniobras forzadas, sin embargo, la curva flujo volumen (FV) puede ser obtenida sustituyendo la espiración forzada por una presión externa en tórax y abdomen, logrando una maniobra de compresión rápida con el lactante dormido. Esta técnica mide flujos espiratorios forzados y volúmenes, con el lactante en posición supina, se usa presión positiva para inflar los pulmones a 30 cm de H₂O y rápidamente se provoca una maniobra de espiración forzada hasta volumen residual con una chaqueta inflable ajustada al tórax y abdomen. En lactantes se mide volumen espiratorio forzado (VEF) 0,5 debido al corto tiempo de vaciamiento de los pulmones.

Lum y col. comparan el uso de MBW y RVRTC en lactantes, demostrando anomalías en el 72% de los lactantes con FQ, 41% con ambas técnicas y en 15% para cada una de las pruebas por separado. Esto sugiere que, en contraste con las evidencias, en niños, la espirometría es poco sensible para demostrar cambios precoces en la vía aérea. La RVRTC detecta alteraciones en forma similar al MBW, siendo VEF_{0,5} y FEF₂₅₋₇₅ los parámetros más sensibles. La capacidad residual funcional (FRC) fue significativamente más alta en lactantes con FQ que en controles sanos, lo que sugiere hiperinsuflación. Los autores concluyen que se puede obtener información complementaria con ambas pruebas en lactantes con FQ (10).

Lavado a través de múltiples respiraciones (MBW)

Autor para correspondencia:

Dra. Hortensia Barrientos
kenybarrientos@gmail.com

Es una técnica de lavado con gas inerte a través de múltiples respiraciones, es más sensible que la espirometría en detectar enfermedad de la vía aérea (11,12).

Esta técnica requiere respiración a volumen corriente, analizando cambios en la concentración de un trazador inerte exhalado usando un gas propio como N₂, que es lavado usando O₂ 100% o inhalando un gas inerte como sulfuro de hexafluoruro (SF₆) o Helio (He). Es posible realizar en todas las edades y entrega una medida de la inhomogeneidad de la ventilación, la cual es altamente sensible en las etapas precoces de la enfermedad pulmonar y es conocida como índice de aclaramiento pulmonar (LCI por su sigla en inglés).

Índice de aclaramiento pulmonar (LCI)

Se calcula a partir del BMW y refleja la ventilación necesaria para limpiar un gas trazador inerte desde los pulmones, corregido por talla. Para realizar el examen se requiere de un equipo especializado, incluyendo un analizador de gases. En el caso del uso de SF₆ y He, el gas se administra a través de una máscara facial o pieza bucal, dependiendo de la edad del paciente, hasta alcanzar el equilibrio entre la fracción inspirada y espirada del gas. 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, hasta que el gas marcador logra 2.5% (1/40) de su concentración inicial. En el caso del uso de nitrógeno, la primera fase se realiza respirando aire ambiental a través de una 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. El valor de LCI refleja la cantidad de capacidades pulmonares residuales necesarias para barrer o limpiar un gas hasta llegar al 2.5% de su concentración inicial. Mientras más alto sea el valor del LCI, mayor será la inhomogeneidad de la ventilación, como se observa en las enfermedades que afectan la vía aérea periférica (13).

Los valores son más altos en los primeros años de la vida, lo que debe tenerse en consideración al momento de interpretar los resultados.

El LCI se ha usado en varios estudios de seguimiento de pacientes con FQ diagnosticados con SNN, para evaluar su impacto en la función pulmonar y sobrevida. En este sentido, el grupo de colaboración de Londres en FQ (LCFC) no encontró diferencias significativas en el VEF_{0.5}, entre los pacientes con FQ y los controles sanos, sin embargo, el LCI tuvo valores significativamente mayores en niños con FQ. Por

otro lado, el grupo de Australia (AREST) realizó un seguimiento de más largo plazo con un protocolo de función pulmonar anual; RVRTC, LCI, oscilometría, espirometría, TAC de alta resolución y broncoscopia con LBA. Ellos reportaron alteraciones en la función pulmonar de lactantes y niños pequeños más severas que las del grupo de Londres (13).

Stanojevic y colaboradores evaluaron la utilidad del LCI para mostrar progresión de la enfermedad pulmonar en preescolares con FQ. Observaron que el LCI se encuentra significativamente alterado en episodios de tos y exacerbaciones, y, a diferencia de la espirometría, logra discriminar entre controles sanos y FQ y es un buen marcador para el seguimiento de la enfermedad pulmonar en estos pacientes. Observaron que pacientes con repetidas exacerbaciones en etapas precoces de la enfermedad tuvieron valores más elevados de LCI, lo que concuerda con el conocimiento de que cada exacerbación empeora la función pulmonar; y que aún las exacerbaciones leves tratadas en forma ambulatoria, tienen repercusión en la función pulmonar (15).

Hardaker y cols. realizaron un seguimiento con el LCI y espirometría en preescolares con diagnóstico de FQ. De los 60 preescolares estudiados, 56% tuvieron LCI alterado, mientras que en el 70% de ellos, la espirometría fue normal. Encontraron que el LCI estaba significativamente aumentado en los pacientes que usaron más Dornase alfa, en aquellos con mayor número de cultivos positivos en los últimos 12 meses y en los homocigotos para la mutación DF508, comparado con mutaciones de función mínima o residual del CFTR. Ellos concluyeron además que el LCI, a diferencia de la espirometría, es un fuerte predictor de función pulmonar alterada en etapa escolar (16).

Pletismografía

Mide volúmenes pulmonares, puede ser usada en lactantes sedados y en niños mayores de 6 años. En lactantes con FQ ha sido usada para medir capacidad residual funcional (CRF), la que se considera un marcador precoz de enfermedad de la vía aérea periférica, más sensible que los flujos espiratorios. Muston y cols., mostraron que la hiperinsuflación es más sensible que la disminución del VEF_{0.5} para objetivar precozmente la obstrucción de la vía aérea pequeña, lo que se observa en forma precoz y frecuente en la TAC de tórax. En este mismo estudio encuentran una correlación entre la frecuencia respiratoria (FR) y CRF medida por pletismografía y que un punto de corte de FR de 36 por minuto, tiene alta sensibilidad para identificar pacientes con hiperinsuflación, los que debieran estudiarse y seguirse con mayor

frecuencia (17).

Nguyen y colaboradores evaluaron la función pulmonar a los 3 meses y al año de vida con pletismografía y LCI, observando que el grupo de niños con resultados normales a los 3 meses se mantuvieron igual al año de vida, sin embargo, el 30% de los estudiados que mostraron alteración en ambas pruebas a los 3 meses, persistían con estas pruebas alteradas al año de vida, por lo que plantean que este subgrupo de niños amerita estudio y tratamiento más agresivo (18).

FUNCIÓN PULMONAR EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES

En este grupo etario se suman otras pruebas: oscilometría de impulso (IOS) y espirometría.

Oscilometría de impulso (IOS)

Nace como una modificación de la técnica de oscilación forzada (FOT). Es una técnica simple, no invasiva, que requiere poca colaboración del paciente ya que solo debe respirar a volumen corriente por lo que se puede usar desde etapa preescolar.

La técnica consiste en la aplicación de una señal oscilatoria que proviene de un parlante que emite ondas sonoras a 5 Hz. Un transductor ubicado en el neumotacógrafo mide los cambios de presión y flujo en la vía aérea. La IOS mide la impedancia respiratoria, es decir la suma de las fuerzas que se oponen a la propagación del impulso. Estas comprenden un componente resistivo que opone fricción en la vía aérea y parénquima pulmonar, es la resistencia respiratoria, y un componente reactivo que opone las fuerzas elásticas e inerciales del sistema respiratorio, llamado reactancia respiratoria (Xrs). Esta última tiene 2 componentes: la capacitancia, que refleja la elasticidad pulmonar (parénquima pulmonar y vía aérea), y la inercia, la cual refleja las fuerzas inerciales dentro del sistema respiratorio.

La capacidad de medir reactancia y resistencia a diferentes frecuencias permite identificar las enfermedades que afectan la vía aérea central y periférica como es el caso del asma y FQ (19). En estudios de niños asmáticos la IOS ha demostrado ser más sensible que la espirometría para detectar obstrucción bronquial, sin embargo, en FQ hay mayor controversia. En un estudio reciente de revisión sistemática, se analizó la utilidad de la IOS comparada con espirometría para seguimiento de niños y adultos con FQ, lo que fue especialmente importante en tiempos de pandemia por COVID-19, dado que la IOS genera menos aerosol. De 15 trabajos analizados, se concluye que no es posible

reemplazar la espirometría por IOS en el seguimiento de los pacientes con FQ, por el número reducido de estudios, con resultados variables y bastante inconsistentes (20).

La espirometría fue más sensible que IOS al comparar un cambio del 10% en VEF₁ y 20% en Xrs a 5 Hz, considerados como respuesta exitosa luego del tratamiento de una exacerbación (21). Sin embargo, un estudio reciente realizado en Turquía que comparó IOS y espirometría en pacientes de 11 años con FQ, encontraron una correlación significativa entre ambas pruebas, lo mismo post tratamiento de exacerbaciones y en la respuesta broncodilatadora (22).

Faltan estudios con mayor número de pacientes para determinar un punto de corte que se correlacione mejor con la espirometría, que sean sensibles para realizar seguimiento de la función pulmonar en pacientes con FQ.

Espirometría

La espirometría es la prueba más ampliamente usada para evaluar función pulmonar en niños y adultos con FQ.

El VEF₁ se usa como índice de progresión de la enfermedad desde los 3 años de vida (23). Las ecuaciones de referencia de GLI (Global Lung Function Initiative) tienen valores de los 3 a 95 años, lo que permite un seguimiento más adecuado en las distintas edades (24). El VEF₁ es considerado predictor de pronóstico en pacientes con enfermedad moderada y severa. La Fundación de Fibrosis Quística (CFF) recomienda realizar espirometría en cada visita de control y en exacerbaciones (7).

La caída de la función pulmonar es uno de los indicadores de exacerbación y se espera que posterior al tratamiento retorne a los valores basales, en especial el VEF₁. Se estima que en aproximadamente el 25% de las exacerbaciones no se alcanza el 90% del valor basal, así la frecuencia de exacerbaciones se relaciona

estrechamente con la declinación de la función pulmonar, como se demostró en un estudio de seguimiento a 10 años que mostró disminución del VEF₁ del 1,2% por año en pacientes FQ sin exacerbación, comparado con 2,5% por año en aquellos con al menos una exacerbación (Figura 1) (25).

En niños es frecuente observar espirometrías normales aun cuando otras pruebas de función pulmonar o TAC estén alteradas, debido a que la espirometría es poco sensible para demostrar obstrucción de la vía aérea periférica, que es donde comienza la enfermedad.

El VEF₁ evalúa la vía aérea mayor y es considerado el parámetro espirométrico más importante, sin embargo, por ser poco sensible para evaluar la vía aérea pequeña, se han estudiado otros valores espirométricos en especial FEF₂₅₋₇₅ y FEF₇₅, los cuales han generado controversias. Lukic y Coates evaluaron 161 pacientes con FQ y asma, que tenían VEF₁ y CVF normal y no encontraron que el FEF₂₅₋₇₅ y FEF₇₅ aportaran información adicional para la interpretación que fuera superior a VEF₁ / CVF (26).

El VEF₁ sigue siendo importante indicador del estado actual y de la evolución de la función pulmonar en pacientes con FQ, sin embargo, no es un marcador de enfermedad precoz, por lo que debiera complementarse con otras pruebas.

PROCEDIMIENTOS INDIRECTOS: IMÁGENES

Las evidencias de que el daño estructural y funcional ocurren precozmente en la vida, nos dan la oportunidad de intervenir antes del inicio de los síntomas y prevenir el daño irreversible. Los estudios con TAC y resonancia nuclear magnética (RNM) ofrecen no solo información estructural, sino que también funcional del pulmón.

TAC de tórax

Es el estándar de oro para detectar el compromiso anatómico de vía aérea, su sensibilidad aumenta al realizar la técnica con fases inspiratorias y espiratorias máximas. En niños que no colaboran, se puede realizar bajo anestesia con protocolo de presión controlada, para minimizar artefactos de movimiento y realizar un TAC en inspiración y espiración (27). Su desventaja es la necesidad de anestesia general, por lo que se han creado protocolos de TAC con multicorte, que permite con respiración libre, realizar cortes en ambos tiempos. A raíz de los estudios derivados de las cohortes de seguimiento de pacientes diagnosticados por SNN, hay evidencias de daño estructural pulmonar precoz antes del inicio de los síntomas.

En algunos países se realiza TAC de baja dosis de rutina en estos pacientes, en otros existe mayor precaución por las radiaciones repetidas, ya que el riesgo de cáncer sigue siendo importante, la recomendación es realizarlo solo cuando es necesario o preferir otras técnicas de imágenes que no producen radiación.

El TAC de alta resolución se ha descrito más sensible que VEF₁ para demostrar daño estructural en pacientes con FQ.

Las características tomográficas de la FQ son: tapones mucosos, atrapamiento aéreo, bronquiectasias, engrosamiento de paredes de la vía aérea a menudo acompañado por atelectasias, áreas de consolidación y cambios enfisematosos (Figura 2) (28).

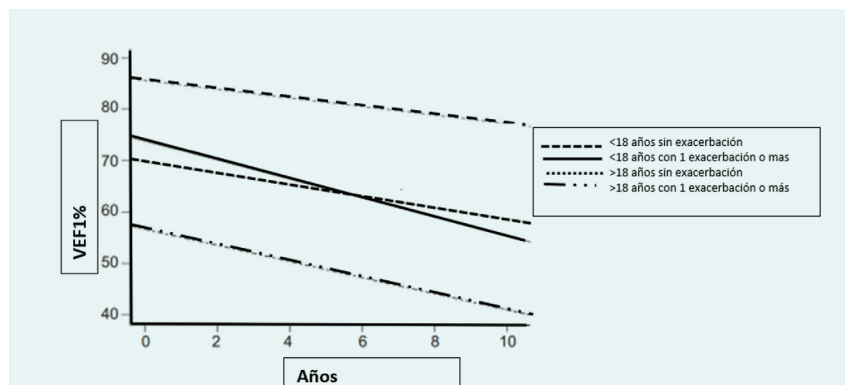


Figura 1. Declinación del VEF₁ en el tiempo, en sujetos <18 o >18 años con o sin exacerbaciones. Modificado de Waters V y cols. (25)

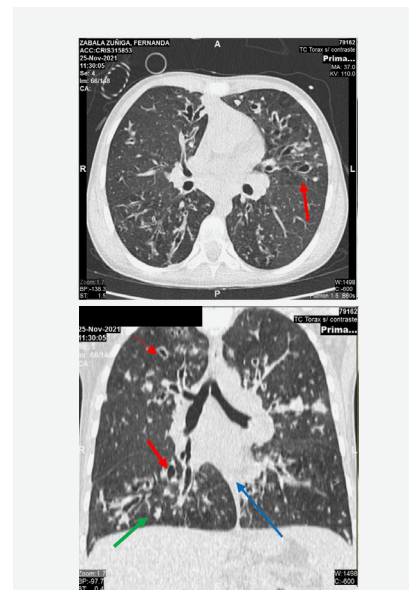


Figura 2. Paciente 11 años con FQ: imágenes de tapones mucosos (flecha verde) y bronquiectasias (flecha roja) diseminadas, áreas de atrapamiento aéreo y atelectasias (flecha azul).

Múltiples scores han sido descritos y validados en los últimos 20 años y todos correlacionan la exacerbación pulmonar o progresión de la enfermedad con el VEF₁.

Recientemente se ha descrito el score *Perth-Rotterdam Anotarte Grid Morphometry Analysis of Cystic Fibrosis* (PRAGMA-FQ). Se realizan mediante la reconstrucción de cortes finos para las fases inspiratoria y espiratoria, 10 cortes igualmente espaciados entre el ápice y la base del pulmón, formando cuadrículas en las que se evalúa si está cubierta al menos en un 50% por el campo pulmonar. En ellas se busca la presencia de cualquier alteración, de acuerdo con un sistema jerárquico, de mayor a menor prioridad: bronquiectasias, taponamiento mucoso, engrosamiento de la pared bronquial y atrapamiento aéreo (en la fase espiratoria). Los resultados se calculan dividiendo el número de cuadrículas con alguna de las alteraciones señaladas por el número total de cuadrículas. Dicho score se correlaciona bien con marcadores de inflamación, tiene buena sensibilidad para detectar cambios estructurales precoces y es un buen predictor de progresión de la enfermedad (29).

Otro método que se complementa con el anterior y ayuda a visualizar las bronquiectasias, es la relación arteria-vía aérea según protocolo diseñado por Kuo y colaboradores (30). El grupo australiano AREST-CF en estudio longitudinal de lactantes y preescolares, observaron que aquellos con daño precoz de la vía aérea, demostrada en el TAC, presentaban función pulmonar alterada 10 años después, lo que significa que la intervención debe realizarse de manera temprana cuando aún son asintomáticos (31).

La medición cuantitativa de atrapamiento aéreo se correlaciona con los flujos espiratorios forzados y volumen residual, lo que indica un potencial uso de esta medida en lactantes que no pueden realizar maniobras espirométricas (32).

En un estudio que comparó el LCI con TAC volumétrico con presión positiva usando score PRAGMA, se observó que el LCI tuvo baja sensibilidad para demostrar daño estructural en lactantes, pero fue mayor en preescolares y escolares. Encontraron que el LCI tuvo un valor predictivo positivo alto, ya que sobre el 80% de los niños con LCI elevado tenían bronquiectasias en el TAC, sin embargo el valor predictivo negativo fue del 50-55% (33).

La gran desventaja es que a pesar de que los protocolos de hoy son con dosis menores de radiación, esta sigue siendo una amenaza de daño potencial.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

Es un método libre de radiación, la RNM es una alternativa viable a la radiografía de tórax y la TAC aportando información no solo estructural, sino también funcional, incluyendo ventilación, perfusión e intercambio de gases. Conocer la relación entre estructura y función permite un mejor entendimiento del proceso de la enfermedad y resultados del tratamiento (34).

Históricamente la RNM se ha mostrado poco sensible para el pulmón, debido a la baja densidad de protones y al complejo entorno magnético formado por las interfaces aire-tejido. Además, el movimiento respiratorio afecta significativamente la señal. Las secuencias T1 se pueden usar para adquirir imágenes en 3D en una sola respiración, las secuencias en T2 muestran contraste con los tejidos con alto componente líquido y se relacionan bien con la TAC para la identificación de características radiológicas clásicas de la FQ.

Un score morfológico diseñado en la universidad de Heidelberg, Alemania, basado en el score de Brody (35), que consideran anomalías de la pared bronquial, tapones mucosos, consolidaciones y reacción pleural en la RNM, se relaciona fuertemente con el LCI. También ha mostrado buena sensibilidad al cambio morfológico asociado con las exacerbaciones y la respuesta a terapia con antibióticos en lactantes y escolares. En un estudio piloto reciente, Benlala y cols. (36) informaron la excelente sensibilidad de una técnica para suprimir la señal de vasos sanguíneos y resaltar el moco y la inflamación.

Nuevas técnicas de RNM como el de tiempo ultracorto de eco (UTE) han mejorado sustancialmente las imágenes en el pulmón; con una mayor resolución y señal parenquima-

tosa, se pueden distinguir las características gruesas y sutiles de la FQ con un alto grado de precisión, similares a las obtenidas con la TAC. Además, se puede realizar durante la respiración libre y reconstruir retrospectivamente para producir imágenes a diferentes niveles de inflación, lo que permite obtener imágenes sin sedación. La técnica muestra una alta sensibilidad a la enfermedad pulmonar temprana en pacientes pediátricos con FQ (37).

La RNM dinámica con contraste con Gadolinio (RNM de perfusión), mejora el contraste del sistema vascular pulmonar, permitiendo identificar la respuesta vasoconstrictora hipóxica a la obstrucción del moco. La RNM de perfusión muestra una sensibilidad prometedora a la enfermedad pulmonar temprana de la FQ. El LCI se correlaciona fuertemente con la perfusión anormal observada en la RNM en lactantes y niños menores (Figura 3) (38). Sin embargo, dadas las evidencias de depósitos prolongados de gadolinio en el cerebro después de la RNM, las técnicas de RNM dinámica de perfusión sin contraste son de gran interés (39). Nuevas técnicas para la evaluación del patrón de mosaico se relacionan con la distribución del volumen sanguíneo pulmonar.

La inhalación de gas rico en oxígeno se ha usado como método de contraste. Realizando lavado de oxígeno, es posible evaluar la ventilación, perfusión y el intercambio gaseoso. Al combinarla con UTE se obtienen mapas 3D que permiten evaluar anomalías de perfusión de manera similar a las técnicas con gas hiperpolarizado.

Las técnicas con inhalación de gas hiperpolarizado (helio o Xenón) se usan desde 1990 como medios de contraste, aumentan la señal de resonancia en 5 veces, dan información adi-

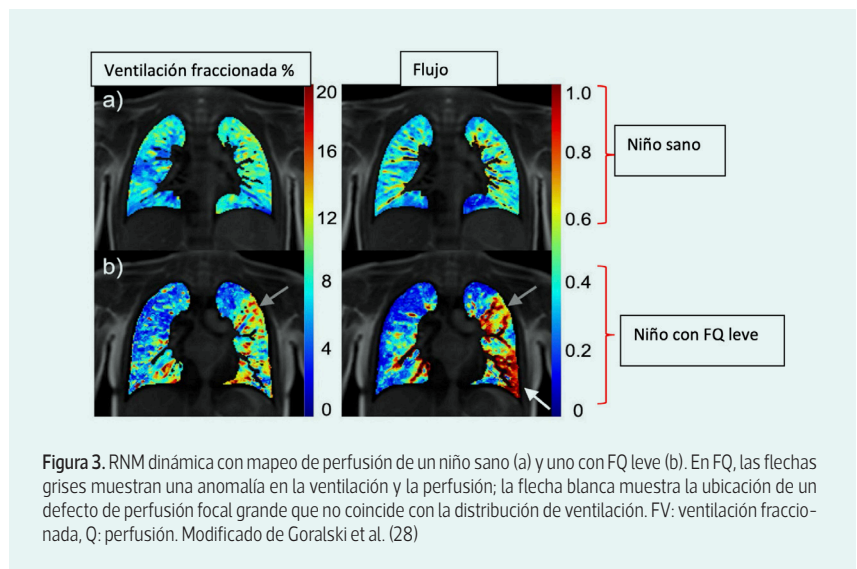


Figura 3. RNM dinámica con mapeo de perfusión de un niño sano (a) y uno con FQ leve (b). En FQ, las flechas grises muestran una anomalía en la ventilación y la perfusión; la flecha blanca muestra la ubicación de un defecto de perfusión focal grande que no coincide con la distribución de ventilación. FV: ventilación fraccionada, Q: perfusión. Modificado de Goralski et al. (28)

cional de la ventilación heterogénea. Este método se correlaciona bien con las alteraciones estructurales y el deterioro funcional pulmonar (Figura 4). Comparado con la espirometría, este método es más sensible para detectar daño leve y es factible de realizar en niños. Investigaciones preliminares muestran una fuerte correlación entre biomarcadores de ventilación y perfusión, la espirometría y el LCI (40). Smith y cols. (41) en un estudio longitudinal de niños con FQ leve, informaron alteración de perfusión de manera más sensible que el LCI, mientras que el VEF₁ no mostró cambios significativos. Además, es útil para evaluar la respuesta terapéutica, incluido terapias con moduladores del CFTR (42).

Tanto la TAC como la RNM pueden ser usados para detección y seguimiento de la enfermedad precoz y se correlacionan bien con marcadores biológicos de inflamación, pero la RNM está exenta de irradiación y da mejor información de las características funcionales del pulmón (43,44).

CONCLUSIONES

En FQ ha habido avances significativos como el diagnóstico más precoz a través del SNN y la mejoría de supervivencia y calidad de vida con los tratamientos moduladores del CFTR. La evaluación precoz de la función pulmonar permite realizar tratamientos oportunos en niños asintomáticos. En lactantes y preescolares se deben utilizar marcadores precoces como el aumento de la CRF que indica atrapamiento aéreo y daño en vía aérea pequeña. El VEF₁ se debiera realizar tan pronto como sea posible, los niños se pueden entrenar desde los 3 años, según la capacidad de cada uno, para conocer su basal y realizar seguimiento.

Las nuevas técnicas de imágenes con TAC, pero especialmente con RNM, parecen esperanzadoras para evaluar de manera segura el compromiso estructural y funcional pulmonar.

Conflictos de interés: se declara no tener conflictos de interés.

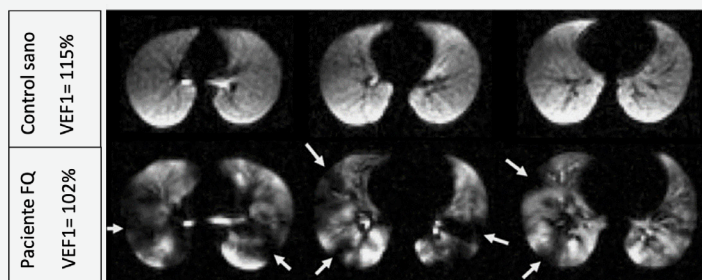


Figura 4. RNM con 129 Xe imágenes de ventilación de los pulmones de un paciente con FQ que presenta FEV1 normal, pero que exhibe claras anomalías de ventilación: flechas blancas en comparación con un control sano. Modificado de Goralski et al. (28)

REFERENCIAS

- Ratjen F, Bell S, Rowe S, Goss C, Quittner A, Bush A. Cystic Fibrosis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 May [cited 2022 April 20]; May 14;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10. Available in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189798/>
- Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2015; 9(5): 619–31.
- Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. J Pediatr 2017; 181: 137–45 e1.
- Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. ERJ Open Res 2018; 4: 00109-2017 [https://doi.org/10.1183/23120541.00109-2017].
- Hayeems RZ, Miller F, Barg C, Bombard Y, Carroll J, Tam K, et al. Psychosocial Response to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. J Pediatr 2017; 184: 165–71 e1.
- Schmidt M, Werbruck A, Verhaeghe N, Wachter E, Simoens S, Annemans L, et al. Strategies for newborn screening for cystic fibrosis: A systematic review of health economic evaluations. J Cyst Fibros 2018; 17(3): 306–15.
- Bell S, Mall M, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies J, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission on the Future of Care of Cystic Fibrosis. Lancet Respir Med. 2020; 8(1): 65–124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
- Rosenfeld M, Allen J, Arest B, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Optimal Lung Function Tests for Monitoring Cystic Fibrosis, Bronchopulmonary Dysplasia, and Recurrent Wheezing in Children Less Than 6 Years of Age. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 (2): S1–S11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST
- Robinson P, Latzin P, Ramsey K, Stanojevic S, Davis S, Gappa M, et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197: pp e1–e19. DOI: 10.1164/rccm.201801-0074ST
- Lum S. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests Thorax 2007;62:341–47. doi:10.1136/thx.2006.068262.
- Davies G, Thia L, Stocks J, Bush A, Hoo A, Wade A, et al. Minimal change in structural, functional and inflammatory markers of lung disease in newborn screened infants with cystic fibrosis at one year. J Cyst Fibros. 2020;19(6):896–901. doi: 10.1016/j.jcf.2020.01.006.
- 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
- Pizarro M.E, Ratjen F. Índice de Aclaramiento pulmonar en pediatría. Neumol Pediatr 2016; 11 (1): 49 – 52
- Davies G. Does newborn screening improve early lung function in cystic fibrosis?, Paediatr Respir Rev. 2020 Aug 20. S1526-0542(20)30121-4. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.005>
- Stanojevic S, Davis S, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson R, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: 1216–25.
- Hardaker K, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis Journal of Cystic Fibrosis 18 (2019) 721–727. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.02.007>
- Muston H, Slaven J, Tiller C, Clem Ch, Ferkol T, Ranganathan S, et al. Hyperinflation is associated with increased respiratory rate and is a more sensitive measure of cystic fibrosis lung disease during infancy compared to forced expiratory measures. Pediatric Pulmonology. 2021;Vol 56: 2854–2860 DOI:10.1002/ppul.25538
- Nguyen TT-D, Thia L, Hoo A, Bush A, Aurora P, Wade A, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. Thorax 2014; 69:910–917. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204023
- Meyer R. Espirometría Forzada versus Oscilometría de impulso. Neumol Pediatr 2017; 12 (4): 187 – 93
- Loukou I, Moustaki M.; Deligianni, A.; Sardeli, O.; Douros, K. Forced Oscillation Technique for Monitoring the Respiratory Status of Children with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Children 2021, 8, 857–865. <https://doi.org/10.3390/children8100857>
- Buchs, C.; Coutier, L.; Vrielynck, S.; Jubin, V.; Mainguy, C.; Reix, P. An impulse oscillometry system is less efficient than spirometry in tracking lung function improvements after intravenous antibiotic therapy in pediatric patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 2015, 50, 1073–81
- Kartal Ozturk, Eski A, Gülen F, Demir E. Is Impulse Oscillometry System a Useful Method for Evaluation and Follow-up of Patients with Cystic Fibrosis? Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology.2021; 34 (1). doi: 10.1089/ ped.2020.1317
- Konig P, Ner Z, Acton J, Ge B, Hewett J. Is an FEV1 of 80% predicted a normal spirometry in cystic fibrosis children and adults? Clin Respir J. 2018;12(8):2397–2403. DOI: 10.1111/crj.12920
- P. Qunjer, Stanojevic S, Cole T, Baur X, Hall G, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324–1343 DOI: 10.1183/09031936.00080312.

25. Waters V. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40(1):61-6. DOI:10.1183/09031936.00159111
26. Lukic KZ, Coates AL. Does the FEF 25-75 or the FEF 75 have any value in assessing lung disease in children with cystic fibrosis or asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(9):863-8
27. Merel C, J. Oudraad. Assessment of early lung disease in young children with CF: A comparison between pressure-controlled and free-breathing chest computed tomography. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55:1161-1168
28. Goralski J, Stewart N, Woods J. Novel Imaging Techniques for Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(Suppl 1): S40-S54. doi:10.1002/ppul.24931.
29. Rosenow T, Oudraad MC, Murray CP, Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M, Ranganathan SC, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). PRAGMA-CF. A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1158-65. doi:10.1164/rccm.201501-00610C.
30. Kuo W, de Bruijne M, Petersen J, Nasserinejad K, Ozturk H, Chen Y, et al. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification. *Eur Radiol*. 2017 11;27(11):4680-4689.
31. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick S, Douglas T. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis: Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 6 15;195(12):1567-1575. DOI: 10.1164/rccm.201606-1107
32. Loeve M, Rosenow T, Gorbunova V, Hop W, Tiddens H, De Bruijne M. Reversibility of trapped air on chest computed tomography in cystic fibrosis patients. *Eur J Radiol*. 2015 6;84(6):1184-90.
33. Ramsey K, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adamas AM, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; Jan 1; 193(1):60-7. DOI: 10.1164/rccm.201507-14090C
34. Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor H, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 2 1;195(3):349-359.
35. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick L, Foster J, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2006 3;21(1):14-21.
36. Benlala I, Hocke F, Macey J, Bui S, Berger P, Laurent F, et al. Quantification of MRI T2-weighted High Signal Volume in Cystic Fibrosis: A Pilot Study. *Radiology*. 2020 1;294(1):186-196.
37. Roach DJ, Cremillieux Y, Fleck RJ, Brody A, Serai S, Szczesniak R, et al. Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging Is a Sensitive Method for the Evaluation of Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 11;13(11):1923-1931.
38. Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor H, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 2 1;195(3):349-359.
39. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft D, Murray D, Thielen K, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015 6;275(3):772-82.
40. Marshall H, Horsley A, Taylor CJ, Smith L, Hughes D, Horn F, et al. Detection of early subclinical lung disease in children with cystic fibrosis by lung ventilation imaging with hyperpolarised gas MRI. *Thorax*. 2017 8;72(8):760-62.
41. Smith L, Marshall H, Aldag I, Horn F, Collier G, Hughes D, et al. Longitudinal Assessment of Children with Mild Cystic Fibrosis Using Hyperpolarized Gas Lung Magnetic Resonance Imaging and Lung Clearance Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 2 1;197(3):397-400.
42. Altes TA, Johnson M, Fidler M, Botfield M, Tustison N, Salinas C, et al. Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 3;16(2):267-74.
43. Mirjam Stahl, Steinke E, Mall M. Quantification of Phenotypic Variability of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Genes*. 2021;12(6):803. <https://doi.org/10.3390/genes12060803>
44. H.L.Barr, Bihouee T, Zwitserloot A M. A year in review: Real word evidence, functional monitoring and emerging therapeutics in 2021, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2022,21(2):191-96. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.02.014