

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

- Micobacterias no tuberculosas
- Distrofia muscular de Duchenne y función pulmonar
- Estructura y funciones del sistema respiratorio
- Mecanismos fisiopatológicos de taquipnea
- Oximetría de pulso en prematuros
- Farmacoterapia en fibrosis quística
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*





25-26-27 octubre 2018



XIV Congreso Chileno de Neumología Pediátrica

3ª Jornadas de Kinesiología Respiratoria Infantil



Docentes Internacionales

Dr. Adnan Custovic *Inglaterra*

Dr. Fabio Midulla *Italia*

Klga. Rita Mattiello *Brasil*

Directores

Dr. José Perillán

Klgo. Homero Puppo

- Asma
- Alergias
- Vía Aérea
- Enfermedades Pulmonares Crónicas
- Infecciones Respiratorias
- Ejercicio
- Rehabilitación Pulmonar

COSTO DE INSCRIPCIÓN

	Hasta 30/SEP.	Desde 01/OCT.
Médicos Socios SOCHINEP*	\$50.000	\$70.000
Médicos No Socios	\$80.000	\$100.000
Otros Profesionales Socios SOCHINEP*	\$35.000	\$50.000
Otros Profesionales No Socios	\$55.000	\$70.000
Becados y Estudiantes	\$30.000	\$30.000

*: Con cuotas al día

Inscripciones

www.eventotal.cl

Informaciones

dragana@eventotal.cl · Tel. 222 20 4553

www.sochinep.cl

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

SEPTIEMBRE 2018 VOLUMEN 13 NÚMERO 3 Páginas 88 - 131

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
Hospital Dr. Sótero del Río, SSMSO

COMITÉ EDITORIAL

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

Dr. Iván Stand

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

Dr. Pablo Jorquera

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

Dra. Marcela Linares

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

Dr. Santiago Ucros

Pediatra Neumonólogo
Epidemiólogo
Departamento de Pediatría
Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, Colombia

Dr. Agustín León

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Clínica Santa María
Santiago, Chile

Dr. Claudio Castaños

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

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

SEPTIEMBRE 2018 VOLUMEN 13 NÚMERO 3 Páginas 88 - 131

CONTENIDO / CONTENTS

EDITORIAL	91
------------------------	----

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

<ul style="list-style-type: none">• Micobacterias no tuberculosas en pacientes con fibrosis quística Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis patients Dr. Pablo Jorquera P., Dr. Ricardo Madrid H.	92 - 95
<ul style="list-style-type: none">• Función pulmonar en pacientes con distrofia muscular de Duchenne Lung function in patients with Duchenne muscular dystrophy Dra. Maureen Morales M., Dra. Dolores Pavón T.	96 - 100
<ul style="list-style-type: none">• Estructura y funciones del sistema respiratorio Structure and function of the respiratory system Dra. Trinidad Sánchez B., Dra. Ida Concha M.	101 - 106
<ul style="list-style-type: none">• Mecanismos fisiopatológicos de taquipnea Physiopathological mechanisms of tachypnea Dra. Viviana Arandía C., Dr. Pablo Bertrand N.	107 - 112
<ul style="list-style-type: none">• Valores de referencia de oximetría de pulso en prematuros: seguimos en deuda Reference values of pulse oximetry in preterm infants: still a debt Dr. Ignacio Oyarzún A., Dra. Alejandra Zamorano W.	113 - 117
<ul style="list-style-type: none">• Progresos en farmacoterapia en fibrosis quística Advances in pharmacotherapy for cystic fibrosis Dra. Francisca Córdova, Dra. María Ester Pizarro	118 - 121

CASO CLÍNICO / CASE REPORT

<ul style="list-style-type: none">• Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en niño inmunocompetente: revisión de un caso <i>Pneumocystis jirovecii</i> in immunocompetent children: a case report Dra. Roxana Aznarán., Dra. Alejandra Zamorano	122 - 124
--	-----------

EDITORIAL

Recordando el Juramento de Hipócrates (460-377 a.C),
su versión adaptada a la actualidad:

Prometo solemnemente consagrar mi vida al servicio de la humanidad.

Otorgar a mis maestros el respeto y la gratitud que merecen.

Ejercer mi profesión dignamente y a conciencia.

Velar solícitamente, y ante todo, por la salud de mi paciente

Guardar y respetar el secreto profesional.

Mantener incólume, por todos los medios a mi alcance, el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica.

Considerar como hermanos a mis colegas.

Hacer caso omiso de credos políticos y religiosos, nacionalidades, razas, rangos sociales y económicos, evitando que se interpongan entre mis servicios profesionales y mi paciente

Mantener sumo respeto por la vida humana, desde el momento mismo de la concepción, y no utilizar -ni incluso por amenaza- mis conocimientos médicos para contravenir las leyes de la humanidad.

Solemne y espontáneamente, bajo mi palabra de honor, prometo cumplir lo antes dicho.

Santiago, septiembre de 2018

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Dr. Pablo Jorquera Pinto ¹, Dr. Ricardo Madrid Henao ¹

¹ Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Unidad de Broncopulmonar Infantil Hospital Sótero del Río

ABSTRACT

In recent years there has been a global increase in nontuberculous mycobacteria isolates, especially in patients with cystic fibrosis. As its clinical and radiological characteristics overlap with other infectious agents, diagnostic guidelines were generated based on evidence from patients who do not present cystic fibrosis. A long-term treatment is necessary, involving multiple antibiotics, and the response rate is low. There are variations in the criteria adopted by different centers with regard to lung transplantation in this group of patients.

Keywords: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, cystic fibrosis.

RESUMEN

En los últimos años se ha producido un aumento a nivel mundial del aislamiento de micobacterias no tuberculosas, especialmente en pacientes con fibrosis quística. Como sus características clínicas y radiológicas se superponen con las de otros agentes infecciosos se generaron orientaciones diagnósticas basadas en evidencia de pacientes que no presentan fibrosis quística. El tratamiento es prolongado, involucra múltiples antibióticos y la tasa de respuesta es baja. Existen variaciones en los criterios adoptados por los distintos centros con respecto al trasplante pulmonar en este grupo de pacientes.

Palabras clave: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, fibrosis quística.

INTRODUCCIÓN

Las Micobacterias No Tuberculosas (MNT) se aíslan cada vez con mayor frecuencia en adultos y niños con Fibrosis Quística (FQ) en Estados Unidos y Europa. Los datos del US CF Patient Care Registry revelan que el 19 % de los pacientes que se cultivaron durante un periodo de 4 años (2011-2015) tenían una o más especies de MNT aislada (1). En Sudamérica también se reporta un aumento del aislamiento de MNT en población general, aunque asociado a enfermedades diferentes de FQ, especialmente pacientes HIV (+) (2-4).

Existen diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MNT. En pacientes con FQ en los Estados Unidos, las especies más comúnmente aisladas en cultivos respiratorios son aquellas de crecimiento lento del *Mycobacterium avium* complex (MAC), que incluye las especies *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera* entre otras. El que sigue en frecuencia es el *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) que incluye tres subespecies: *M. abscessus* subespecie *abscessus*, *M. abscessus* subespecie *masiliense* y *M. abscessus*

subespecie *bolletii* (1). En Europa en cambio las MNT más frecuentemente aisladas corresponden al MABSC seguidas por MAC (5). En Sudamérica la literatura es limitada y no referida a pacientes con FQ. En Colombia entre los años 2012 a 2014 la especie identificada con más frecuencia fue MAC seguida de MABSC (2) mientras que otro estudio describe en el estado de Rondonia, Brasil, MABSC como el más frecuentemente aislado seguido de MAC (3).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Los modos de transmisión de las MNT tanto en pacientes FQ como no FQ no se entienden claramente. Se postulan reservorios ambientales como plomería, sistemas de suministro de agua y calentadores de agua y la posibilidad de transmisión directa o indirecta persona a persona en clínicas de FQ, sin embargo no existe evidencia contundente para ninguna de las dos hipótesis (1). Los estudios de secuenciación del genoma de los MNT en los pacientes con FQ muestran que corresponden a las mismas cepas aisladas en pacientes no FQ, incluso en focos no respiratorios como infecciones de tejidos blandos. Las MNT (especialmente MABSC) han sido descritas como causantes de infecciones en una serie de circunstancias que vulneran la integridad de la barrera cutánea como heridas quirúrgicas (6), tatuajes (7) y acupuntura (8).

Correspondencia:

Dr. Pablo Jorquera P.
Hospital Dr. Sótero del Río
Av Concha y Toro 3459
Puente Alto, Santiago

Correo electrónico: pablojorquera@vtr.net

DIAGNÓSTICO

Las características clínicas y radiológicas de la infección por MNT se superponen con las subyacentes a la FQ y a la infección crónica por otros agentes infecciosos, lo que hace difícil evaluar el rol del MNT en un paciente individual. Por otro lado si bien las MNT pueden provocar un daño pulmonar inflamatorio progresivo (denominado enfermedad pulmonar por

micobacterias no tuberculosas) también puede residir transitoria o intermitentemente en los pulmones de pacientes con FQ sin causar enfermedad. En este contexto de dificultad diagnóstica es conveniente el uso de las recomendaciones de la American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA), los cuales son iguales para pacientes con y sin FQ e incluye criterios radiológicos y microbiológicos además de la apropiada exclusión de otros diagnósticos (9,10) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios clínicos y microbiológicos ATS / IDSA para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM-PD) (9,10)

<p>Clínico (ambos requeridos)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas pulmonares con opacidades nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax, o una tomografía computada de alta resolución que muestre bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños. 2. Apropiaada exclusión de otros diagnósticos.
<p>Microbiológicos (se requiere uno de los siguientes)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados del cultivo positivo de al menos dos muestras de esputo expectorado. Si los resultados de las muestras no son diagnósticos, considere la repetición de frotis y cultivos de expectoración de bacilos ácido-alcohol resistentes. 2. Resultados del cultivo positivo de al menos un lavado broncoalveolar. 3. Biopsia transbronquial u otra biopsia de pulmón con características compatibles con micobacteria (inflamación granulomatosa o bacilos ácido alcohol resistentes) y cultivo positivo para NTM o biopsia que muestre histopatología compatible con micobacteria (inflamación granulomatosa o bacilos ácido alcohol resistentes) y en una o más muestras de esputo o lavado broncoalveolar que son positivos para NTM.
<p>Consideraciones</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Se debe obtener una consulta experta cuando se recuperan NTM que se encuentran con poca frecuencia o aquellos que generalmente representan contaminación ambiental. B. Los pacientes en quienes se sospecha tienen NTM-PD pero que no cumplen los criterios de diagnóstico deben ser seguidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o excluido. C. Hacer el diagnóstico de NTM-PD no requiere, por sí mismo, la institución de la terapia, que es una decisión basada en riesgos y beneficios potenciales, riesgos y beneficios de la terapia para pacientes individuales.

El diagnóstico microbiológico se basa en el frotis y cultivo de esputo obtenido a través de expectoración espontánea o inducida y lavado broncoalveolar. Los hisopados orofaríngeos no son adecuados para el diagnóstico de MNT. El diagnóstico de la infección por MNT debe estar basado en el cultivo para bacilos ácido alcohol resistentes. Por este motivo es importante un adecuado procesamiento de la muestra la cual debe ser cultivada en medios sólidos y líquidos antes de 24 horas de la recolección de la muestra. Además la muestra debe ser adecuadamente descontaminada para remover bacterias convencionales y hongos, y por último el periodo de incubación

debe tener una duración mínima de 6 semanas (9).

Los aislamientos de MNT deben identificarse a nivel de especie y en el caso de MABSC a nivel de subespecie, debido a las implicancias de la cepa identificada en la respuesta a tratamiento. No hay un *gold standard* para la identificación de especies de MNT, existiendo tres técnicas en uso clínico: ensayos de hibridación (aunque no reconoce subespecies de MNT), reacción de polimerasa en cadena con análisis de enzimas de restricción, y la de mayor nivel de discriminación que es la secuenciación genética (9).

Las pruebas de sensibilidad para MABSC deben

incluir al menos claritromicina, cefoxitina, amikacina, y preferiblemente también tigeciclina, imipenem, minociclina, moxifloxacina y linezolid. En el caso de MAC debe realizarse prueba de sensibilidad a la claritromicina (en un aislamiento recuperado antes del inicio del tratamiento) (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los MNT es prolongado y su tasa de respuesta es baja. Los antibióticos útiles generalmente tienen poca eficacia debido a que los MNT presentan un amplio espectro de resistencia. Además la frecuencia de reacciones adversas al tratamiento es alta, especialmente en el caso de MABSC (1).

Una reciente revisión Cochrane no encontró ninguna evidencia de ensayos controlados aleatorios de la efectividad de diferentes tratamientos antimicrobianos para la enfermedad pulmonar por MNT en personas con FQ (11). El año 2016 la US Cystic Fibrosis Foundation (CFF) y European Cystic Fibrosis Society (ECFS) generaron recomendaciones de consenso para el manejo de las MNT basada en datos provenientes de pacientes sin FQ (9). Estas directrices de manejo diferencian claramente el manejo de MAC y MABSC. En el caso de MABSC se recomienda una fase intensiva seguida de una fase de continuación. La fase intensiva debe incluir un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina) junto con 3-12 semanas de amikacina intravenosa y uno o más de los siguientes: tigeciclina, imipenem o cefoxitina por vía intravenosa, guiados pero no dictado por los test de susceptibilidad a drogas. La duración de la terapia intensiva debe estar determinada por la gravedad de la infección, la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del régimen. La fase de continuación debe incluir un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina) y amikacina inhalatoria, junto con 2-3 de los siguientes antibióticos orales adicionales: minociclina, clofazimina, moxifloxacina y linezolid guiados pero no dictado por los test de susceptibilidad a drogas (1,9). La enfermedad pulmonar MAC sensible a claritromicina debe tratarse con un régimen diario de antibióticos orales que debe contener un macrólido (preferiblemente azitromicina), rifampicina y etambutol. En presencia de evidencia radiológica de cavitación o infección severa o signos sistémicos de enfermedad debe considerarse un curso inicial de amikacina endovenosa. MAC no debe ser manejado con monoterapia o tratamiento trisemanal (1,9).

Considerando que se trata de un tratamiento por múltiples drogas y prolongado es prudente especialmente en el caso de MABSC monitorizar la toxicidad a drogas especialmente pérdida de audición, pérdida visual, insuficiencia renal y anomalías en las pruebas de función hepática (9).

Si bien la ATS/IDSA considera que el tratamiento quirúrgico favorece la resolución clínica y microbiológica de la infección por MABSC (10), esto no es recomendable en pacientes que tienen una enfermedad pulmonar extensa como sucede en los pacientes con FQ por lo que no se considera habitualmente como parte del tratamiento a diferencia de muchos pacientes sin FQ (12).

La respuesta a tratamiento basada en el aclaramiento de esputo es mejor para MAC (oscila entre 45-75%), mientras

que la tasa de conversión para MABSC se informa en el rango de 40-50 %, sin embargo si se trata de una cepa de MAC resistente a claritromicina la tasa de conversión baja a 5-15 % (1).

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS Y TRASPLANTE PULMONAR

La infección por MNT en pacientes con FQ es de particular relevancia durante el proceso de valoración de idoneidad para trasplante pulmonar. Por mucho tiempo fue considerada una contraindicación absoluta de trasplante pulmonar debido a la inmunosupresión que podría determinar una infección descontrolada, sin embargo series de distintos centros no han mostrado aumento de la morbilidad post-operatoria en pacientes con infección por MNT con respecto a pacientes libres de infección (13).

Un estudio diseñó un cuestionario aplicado en distintos centros de trasplante de Europa, Norteamérica y Australia sobre prácticas locales de contraindicación específica y manejo pre y post-trasplante. Si bien todos los centros evaluaron específicamente a los pacientes con FQ para la infección (MNT) antes del trasplante existen variaciones en las políticas adoptadas por los distintos centros. De un total de 21 centros sólo 4 consideraron que la infección con el complejo de *M. abscessus* en sí misma era una contraindicación absoluta para el listado de trasplantes. Más de la mitad (57%) declaró que no incluirían a un paciente con cultivos respiratorios positivos persistentes a pesar del tratamiento óptimo. La mayoría (76%) de los centros considera que la infección persistente por *M. abscessus complex* es una contraindicación relativa a la inclusión de otros factores adversos. Dieciocho centros requieren tratamiento previo al trasplante y 20 (95%) decidirían un cóctel de tratamiento peri-trasplante en el momento de la inclusión (13).

La US Cystic Fibrosis Foundation y la European Cystic Fibrosis Society en su consenso sobre el manejo de MNT recomienda que la presencia de una infección persistente de MABSC o MAC a pesar de una terapia óptima no es una contraindicación absoluta para la derivación a trasplante de pulmón, pero la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) considera la colonización con micobacterias virulentas o altamente resistentes como una contraindicación relativa para ser candidato a trasplante pulmonar(9).

CONCLUSIONES

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas ha ido en aumento con el paso de los años, especialmente en pacientes con FQ. Su rol en un paciente individual es difícil de determinar debido a que otros microorganismos presentes en pacientes con FQ pueden generar características clínicas o radiológicas similares. Ante esta dificultad diagnóstica la CFF y la ECFS generaron orientaciones para el diagnóstico y tratamiento que sin embargo se basan en evidencia de pacientes sin FQ. Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos en pacientes con FQ para desarrollar un protocolo basado en la evidencia fácil de usar para el diagnóstico de la enfermedad por

MNT que se utilizará para todos los pacientes con FQ (PREDICT) y un algoritmo prospectivo para el tratamiento de MNT en CF (PATIENCE) (1).

Es importante considerar el diagnóstico de MNT en pacientes con FQ y solicitar por lo menos una vez al año muestras para frotis y cultivo para micobacterias y durante exacerbaciones que no respondan a tratamiento habitual. Se debe generar también trabajos que den cuenta de la experiencia en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MNT en los países de América Latina.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Martiniano S, Davidson R, Nick J. Non tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis : Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol* 2017 ; 52: S29-S36.
- Llerena C, Valbuena Y, Zabaleta A, Gómez T. Enfermedad pulmonar causada por complejo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*. *Acta Med Colomb* 2017;42(1):26-29.
- Lima CA, Gomes HM, Oelemann MA, Ramos JP, Caldas PC, Campos CE et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondonia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013;108(4):457-62.
- Monteiro JC, Lima KVB, Barretto AB, Furlaneto IP. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex in the Brazilian Amazon. *J Bras Pneumol* 2018;44(2):93-98
- Parkins M, Flot R. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:293-304.
- Hui SH, Noonan L, Chavada R. Post liposuction *Mycobacterium abscessus* surgical site infection in a returned medical tourist complicated by a paradoxical reaction during treatment. *Infect Dis Rep* 2015;7(4):6304.
- Sousa PP, Cruz RC, Schettini AP, Westphal DC. *Mycobacterium abscessus* skin infection after tattooing –cas report. *An Bras Dermatol* 2015;90 (5):741-3.
- Song JY, Jeong HW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ. An outbreak of post-acupuncture cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. *BMC Infect Dis* 2006;13:6:6.
- Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71 Suppl 1:i1-22.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An oficial ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.
- Watres V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Rev Dec* 2012;CD010004. doi: 10.1002/14651858.CD010004.pub2.2016 .
- Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients Receiving Treatment for *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *CID* 2011;52(5):565-571.
- Tissot A, Thomas M, Corris P, Brodli M. Non Tuberculous *Mycobacteria* infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulm Med* 2018;18:86.

FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Dra. Maureen Morales M. ¹, Dra. Dolores Pavón T. ²

¹ Pediatra, Residente Enfermedades Respiratorias Pediátricas, Universidad de Chile, Hospital Exequiel González Cortés.

² Pediatra, Unidad Broncopulmonar, Hospital Exequiel González Cortés.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a neuromuscular disease characterized by progressive respiratory impairment, so early assessment of lung function is important to prevent complications, establish the advance of the disease and decide which therapeutic interventions should be made. In this review, the following pulmonary function tests are mentioned: spirometry, lung volumes, maximum mouth pressure, peak cough flow, maximum voluntary ventilation and impulse oscillometry.

Keywords: lung function, muscular dystrophy, Duchenne.

RESUMEN

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular (ENM) con compromiso respiratorio progresivo, por lo que la evaluación precoz de la función pulmonar es importante tanto para prevenir complicaciones, definir la progresión de la enfermedad y decidir la implementación de intervenciones terapéuticas. En esta revisión se mencionan las siguientes pruebas de función de pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares, presiones máximas en boca, *peak flow* de tos, ventilación voluntaria máxima y oscilometría de impulso.

Palabras clave: función pulmonar, distrofia muscular, Duchenne.

INTRODUCCIÓN

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular (ENM) genéticamente determinada, con compromiso respiratorio progresivo usualmente manifiesto en sus etapas más avanzadas. La progresión de la debilidad muscular es extremadamente variable, evolucionando con pérdida de la marcha entre los 7 y 12 años de vida (1). Posteriormente se manifiestan trastornos respiratorios del sueño, hipoventilación nocturna, deformidades esqueléticas, escoliosis e insuficiencia respiratoria. El deterioro progresivo de la función respiratoria contribuye a elevar la morbilidad, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de mortalidad, mayoritariamente entre la segunda y tercera década de vida (2). La evaluación respiratoria debe ser precoz en la evolución de la enfermedad, idealmente previo a alcanzar la fase meseta del compromiso muscular y a acelerarse la declinación en la función motora y ventilatoria (3,4).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Las pruebas de función pulmonar más frecuentemente utilizadas en el estudio de los pacientes con DMD se resumen en

Correspondencia:

Dra. Maureen Morales
Hospital Dr. Exequiel González Cortés
Gran Avenida José Miguel Carrera 3300 – San Miguel
Santiago
Correo electrónico: molindra@hotmail.com

la Tabla 1. Estas pruebas deben comenzar a realizarse en cuanto el paciente pueda colaborar (alrededor de los 4 a 6 años de edad). Se recomienda realizar las pruebas de función pulmonar cada año hasta que se comience a detectar una alteración de las mismas, y luego según la progresión de la enfermedad, semestral o trimestralmente (4).

Tabla 1. Pruebas de función pulmonar en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne.

<p>Espirometría</p> <ul style="list-style-type: none"> Capacidad vital forzada (CVF) Volumen espiratorio forzado 1 seg (VEF1) Relación VEF1/CVF Curva flujo / volumen
<p>Volúmenes pulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> Capacidad pulmonar total (CPT) Capacidad residual funcional (CRF) Volumen residual (VR) Capacidad vital (CV)
<p>Presiones máximas en boca</p> <ul style="list-style-type: none"> Presión espiratoria máxima (PEM) Presión inspiratoria máxima (PIM)
<p>Peak Flow de tos (PFT)</p>
<p>Ventilación voluntaria máxima (VVM)</p>
<p>Oscilometría de impulso (IOS)</p>

ESPIROMETRÍA

La espirometría es una de las pruebas más disponibles para la valoración de la función pulmonar en estos pacientes. La utilidad de este examen se basa en la interpretación de la forma de la curva flujo/volumen y los valores de las variables espirométricas. Debe tenerse en cuenta que, en niños con escoliosis, la medida de la talla puede no ser real, por lo que se recomienda utilizar la medida de la envergadura en lugar de la talla para predecir los valores teóricos.

Con la espirometría evaluamos la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la relación VEF1/CVF. Los hallazgos característicos de estos pacientes son la presencia de alteración ventilatoria restrictiva en grado variable (5,6). La CVF está disminuida, el VEF1 está disminuido (proporcional a la CVF) y la relación VEF1/CVF es normal. El parámetro más importante a vigilar en los pacientes con ENM es la CVF, sin embargo, no es un parámetro muy sensible ya que no disminuye hasta que la fuerza muscular esté bastante comprometida. La disminución de la CVF no es linealmente proporcional a la disminución de la fuerza espiratoria, debido al efecto mecánico de la retracción elástica del sistema que mantiene una CVF superior a la esperada. Su mayor utilidad radica en el seguimiento de los pacientes, como marcador de

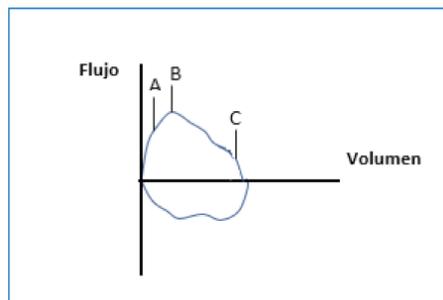
riesgo de insuficiencia respiratoria y riesgo de mortalidad, pues una CVF menor a 1 litro pronostica una sobrevida de 8% a 5 años en pacientes con DMD (7).

Los valores en % del predicho para VEF1 y CVF se correlacionan inversamente con la edad en estos pacientes (a diferencia de lo que ocurre en niños sanos). Tansgrud y cols. reportaron una disminución anual de 5,6% y 4,2% del predicho respectivamente (8).

La valoración de las curvas flujo/volumen pueden ser de particular valor en el seguimiento clínico de los pacientes con DMD y puede ayudar en la evaluación tanto de la función muscular como del estado del tracto respiratorio. En esta existe una reducción de los flujos inspiratorios y espiratorios dependientes del esfuerzo (9,10), pudiendo observar una curva de aspecto redondeado, con una disminución en la pendiente de la fase ascendente de la curva espiratoria, un flujo espiratorio máximo reducido y una caída brusca del flujo espiratorio forzado cerca del VR (Figura 1). Esto último se atribuye a la debilidad de los músculos espiratorios, incapaces de lograr mantener la contracción antes de alcanzar el VR.

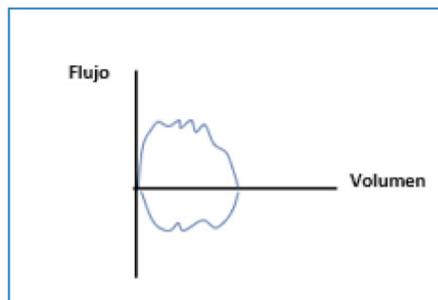
El compromiso de la musculatura de la vía aérea superior puede observarse en la curva flujo/volumen como oscilaciones del flujo (inspiratorio y espiratorio) o como la presencia de un contorno anormal (Figura 2).

Figura 1. Curva flujo/volumen en paciente con distrofia muscular de Duchenne.



- A. Pendiente disminuida.
- B. Flujo espiratorio máximo reducido.
- C. Final abrupto.

Figura 2. Curva flujo/volumen con oscilaciones en el flujo por afectación de la vía aérea superior.



VOLÚMENES PULMONARES

La pletismografía permite la medición de la capacidad pulmonar total (CPT), capacidad residual funcional (CRF) y volumen residual (VR).

En las ENM, la CPT está disminuida, la CRF es normal y en etapas avanzadas el VR está aumentado (11). La debilidad de los músculos inspiratorios provoca una disminución de la capacidad inspiratoria y la debilidad de los músculos espiratorios produce una disminución de la capacidad espiratoria, lo que combinado produce una disminución de la capacidad vital con volumen residual (VR) normal o elevado. A pesar de la reducción en los volúmenes pulmonares se observa con

frecuencia un incremento en el VR, que probablemente refleje una alteración más importante en los músculos espiratorios que en los inspiratorios en estos pacientes. La relación VR/CPT está aumentada en forma proporcional a la disminución de la fuerza de los músculos espiratorios. Por lo tanto, un marcador de debilidad muscular temprana por pletismografía en niños con ENM es la elevación del VR (12,13). La medición de la CPT es la que ayuda a definir y determinar la gravedad de la restricción (CPT > 80% predicho: normal; CPT 70-79% predicho: leve, CPT 60-69% predicho: moderado y CPT < 60% predicho: severo).

La disminución en la CPT y capacidad vital (CV) también están íntimamente relacionados al grado de debilidad muscular, de modo que el descenso de la CV ocurrirá en el

tiempo en la medida que progrese la enfermedad (correlación negativa con la edad). El componente restrictivo agregado por el desarrollo de escoliosis contribuirá en la disminución de la CV.

PRESIONES MÁXIMAS EN BOCA

La valoración de la fuerza de los músculos respiratorios es un componente importante de la evaluación funcional de un paciente con DMD (14-16). Su medición ha demostrado utilidad en predecir infecciones respiratorias severas en pacientes con ENM (17). La técnica más utilizada es la medición de las presiones estáticas máximas en boca, es decir, la medición de la presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM). Con estas se valora la fuerza o la presión que los músculos respiratorios pueden generar contra una oclusión en la vía aérea a nivel de la boca, expresados en cm H₂O. La PIM refleja la fuerza diafragmática y de músculos intercostales externos, se mide desde VR y su valor es negativo. La PEM refleja la fuerza de los músculos abdominales e intercostales internos, se mide desde CPT y su valor es positivo. Dado que estas mediciones son esfuerzo dependiente, el técnico debe ser capaz de motivar al paciente para que realice la mejor maniobra posible. Los valores de PIM y PEM se expresan en valores absolutos o en porcentaje del valor normal según el predicho. Una PIM > a 80 cm H₂O o una PEM > de 80 cm H₂O excluyen la existencia de debilidad muscular respiratoria significativa (18). Una PIM < a 60 cm H₂O es signo de debilidad de los músculos respiratorios.

La relación entre PIM-PEM y los parámetros espirométricos pueden no ser siempre evidentes, sobretodo en las etapas más precoces de la enfermedad. Gayraud y cols. demostraron que la PIM es un índice más fiable de compromiso respiratorio que los parámetros de la espirometría en etapas precoces de la enfermedad (19), con disminución hasta el 67% del valor predicho a los 12 años mientras los otros parámetros se mantenían aún normales. Por otro lado, el seguimiento de los parámetros de la espirometría cuando éstos ya han comenzado a disminuir es un mejor indicador de progresión de la enfermedad, y en etapas más avanzadas, hay alta correlación pues ambos proveen la misma información acerca del impacto funcional de la enfermedad.

VENTILACIÓN VOLUNTARIA MÁXIMA (VVM)

La VVM es una prueba que mide la resistencia y fatigabilidad de los músculos respiratorios y tiene un rol importante en la evaluación de pacientes con patología neuromuscular, dado que es un indicador sensible y precoz de compromiso respiratorio (20). Su alteración demuestra la existencia de músculos respiratorios débiles y fatigables. Corresponde al volumen máximo de aire (L/min) que puede ser inspirado y espirado, a frecuencia respiratoria máxima, en un intervalo de 12 a 15 segundos, pudiendo predecirse su valor a través de la espirometría por medio de la ecuación: VEF1 x 35.

La VVM es una prueba que se ve influenciada por factores como la resistencia de la vía aérea, la compliance o distensibilidad del sistema respiratorio y el esfuerzo del paciente, por lo que debe tenerse en cuenta al decidir a qué paciente se

le realizará la maniobra y la interpretación de su resultado. Su uso no es frecuente en la evaluación funcional respiratoria. A nivel nacional, Contreras y cols. describieron valores normales de VVM en población pediátrica chilena (21).

PEAK FLOW DE TOS (PFT)

La reducción en la fuerza de los músculos espiratorios resultará en una disminución de la eficiencia de la tos, dado la incapacidad de generar la fuerza y la velocidad necesarias para un óptimo *clearance* de secreciones. El PFT es el flujo espiratorio máximo que puede generar un paciente desde CPT, a partir de una maniobra de tos voluntaria y/o asistida. Por lo tanto, el PFT determina la eficacia que tiene el paciente para eliminar las secreciones por medio de la tos. Los valores de PFT < a 270 L/min se asocian a tos débil y un estudio concluyó que el riesgo relativo de alcanzar este valor se asocia con las variables espirométricas CVF < 2,1 l (RR de 4,8 [1.72-13.40]) y VEF1 < 2,1 l/seg (RR de 3,94 [1.43-10.85]) en pacientes con DMD (22). Los valores de PFT < 160 l/min son críticos, aumentando el riesgo de morbimortalidad de causa respiratoria (neumonía, atelectasia, insuficiencia respiratoria) (23). Es por este motivo que un PFT bajo los 160 L/min es indicativo de protocolos de tos asistida.

OSCILOMETRÍA DE IMPULSO (IOS)

La oscilometría de impulso (IOS) junto con la técnica de oscilación forzada constituyen una alternativa útil a considerar en la evaluación de la función pulmonar de los pacientes con DMD. Dentro de sus ventajas destaca que es un método que se realiza en forma rápida, no invasiva y que requiere mínima cooperación por parte del paciente (24,25), motivo por el cual es de gran utilidad en niños pequeños, niños incapaces de realizar maniobras respiratorias complejas o en situaciones en que otras pruebas de función pulmonar podrían no ser factibles de realizar, como en el caso de los pacientes con ENM. A pesar de sus ventajas, este método aún no es ampliamente utilizado en la práctica clínica dado que el significado de los parámetros medidos no es del todo claro y su interpretación requiere tanto entrenamiento como experiencia (26).

Este método se basa en la aplicación de una señal oscilatoria externa en la vía aérea, a diferentes frecuencias de oscilación, respirando a volumen corriente, con el fin de determinar las propiedades mecánicas del sistema respiratorio en términos de cambios de presión y flujo. En forma resumida, nos permite medir la impedancia respiratoria (Zrs), que incluye la resistencia respiratoria (Rrs) y la reactancia respiratoria (Xrs), y ésta última a su vez, compuesta por la inercancia y la capacitancia del sistema respiratorio. La capacitancia puede entenderse como reflejo de la elasticidad del pulmón (vía aérea y parénquima pulmonar) mientras que la inercancia como expresión de las fuerzas inerciales del sistema respiratorio (movimiento de la columna de gas y tejidos expansibles). Otros parámetros evaluados incluyen la frecuencia de resonancia (Fres) y el área de reactancia (Ax). Esta técnica es ampliamente utilizada en el estudio complementario en patologías obstructivas como asma

bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y daño pulmonar crónico del prematuro. Sin embargo, existen escasos estudios para caracterizar la función pulmonar o evaluar la impedancia respiratoria en ENM (27,28).

Un estudio reciente realizado por Gochicoa y cols (29), en 31 pacientes (niños y adolescentes) con DMD y 69 controles, mostró que los pacientes con DMD tienen mayores valores de resistencia (más significativo a R20Hz) comparados con los sujetos sanos, lo cual podría ser indicativo de compromiso de la vía aérea proximal. Por otro lado, se observaron menores valores de reactancia (a X5 y X15Hz) comparados con los sujetos sanos, existiendo además una pobre correlación entre los parámetros de la IOS y las variables espirométricas, a excepción de X20Hz, la cual presentó una correlación inversa con VEF1 y CVF. Es decir, tener una mejor CVF se asoció con menor valor de reactancia con respecto al predicho, mientras que tener una peor CVF se asoció a valores más normales de X15 y X20Hz.

CONCLUSIONES

Los pacientes con DMD tienen un alto riesgo de presentar complicaciones respiratorias como neumonía, atelectasias e insuficiencia respiratoria. El patrón restrictivo es lo más comúnmente observado en las pruebas de función pulmonar, así como también la debilidad de los músculos respiratorios en las pruebas de fuerza muscular. Una adecuada evaluación de la función pulmonar en los pacientes con DMD es de vital importancia tanto para la valoración de la progresión de la enfermedad como para la decisión del inicio de intervenciones terapéuticas como la rehabilitación pulmonar, los protocolos de tos asistida y el inicio de ventilación mecánica no invasiva.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Yang ML, Finkel RS. Overview of paediatric neuromuscular disorders and related pulmonary issues: diagnostic and therapeutic considerations. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(1): 9-17.
2. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 141-150.
3. Prado F, Salinas P, Zenteno D, Vera R, Flores E, García C, Lin P, Leroy C, Siebert A. Recomendaciones para los cuidados respiratorios del niño y adolescente con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr* 2010; 5:74-89.
4. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: ATS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 456-465.
5. Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, Lindström BM, Meier T. Characterization of Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(5): 487-494.
6. Meier T, Rummey C, Leinonen M, Spagnolo P, Mayer OH, Buyse GM. Characterization of pulmonary function in 10-18 year old patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27(4): 307-314.
7. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(12): 2191-2194.
8. Tangsrud S, Petersen IL, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respir Med* 2001; 95: 898-903.
9. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987; 83:673-80.
10. Pavón D, Caussade S. Evaluación de flujos y volúmenes dinámicos en pacientes con compromiso muscular respiratorio. *Neumol Pediatr* 2015; 10(3): 134-136.
11. Sharma GD. Pulmonary Function Testing in Neuromuscular Disorders. *Pediatr* 2009;123 (Suppl 4): S219-S221.
12. Cruz Anleu ID, Baños Mejía BO, Ovando Fonseca JE. Aspectos básicos de la evaluación de la función pulmonar en el paciente con enfermedades neuromusculares. *Rehabilitación (Madr)* 2013; 47(2): 113-119.
13. Cruz Anleu ID, Baños Mejía BO, Galicia Amor S. Descripción de las características de la capacidad funcional en niños con distrofia muscular de Duchenne. *Bol Pediatr* 2012; 52: 23-28.
14. Nicot F, Hart N, Forin V, Boule M, Clement A, Polkey MI, Lofaso F, Fauroux B. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:67-74.
15. Chiang J, Mehta K, Amin R. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease. *Children (Basel)*. 2018; 5(6). doi: 10.3390/children5060078.
16. Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. *Chest* 2015; 147(2): 552-559.
17. Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscular Dis* 2006; 16:325-328.
18. Fauroux B. Respiratory muscle testing in children. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4(3):243-249.
19. Gayraud J, Ramonaxto M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof F, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 552-559.
20. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001; 22(4): 769-781.
21. Contreras I, Caussade S, Sánchez I, Pineda N, Montalvo D, Villarroel L, Bertrand P, Holmgren N. Valores normales de ventilación voluntaria máxima en niños y adolescentes chilenos. *Neumol Pediatr* 2008; 3(1): 81.
22. Gauld LM, Boynton A. Relationship Between Peak Cough Flow and Spirometry in Duchenne Muscular Dystrophy.

- Pediatr Pulmonol 2005; 39:457-460.
23. Martínez C, Villa JR, Luna MC, Osona FB, Peña JA, Larramona H, Costa J. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(4): 258.e1-258.e17.
 24. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1): 57-65.
 25. Meyer R. Oscilometría de impulso (IOS) en niños. *Neumol Pediatr*. 2010; 5: 89-95.
 26. Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *Eur Respir J* 2001; 18: 564-570.
 27. Wesseling G, Quaedvlieg FCM, Wouters EFM. Oscillatory Mechanics of the Respiratory System in Neuromuscular Disease. *Chest* 1992; 102: 1752-1757.
 28. Gauld LM, Keeling LA, Shackleton CE, Sly PD. Forced Oscillation Technique in Spinal Muscular Atrophy. *Chest* 2014; 146(3):795-803.
 29. Gochicoa-Rangel L, Vargas M.H, Alonso-Gómez J, Rodríguez-Moreno L, Martínez-Briseño D, Baños-Mejía O, Torre-Bouscoulet L. Respiratory Impedance in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(10): 1072-1079.

ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

STRUCTURE AND FUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM

Dra. Trinidad Sánchez ¹, Dra. Ida Concha ²

¹ Residente Enfermedades Respiratorias del Niño. Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Facultad Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Facultad Medicina.

ABSTRACT

Knowing the structure of the respiratory system is essential to understand how it performs its various functions: from gas exchange (its main function) to acid-base balance, phonation, lung defense mechanisms, pulmonary metabolism and the handling of bioactive materials (its non-respiratory functions). The main objective of this review is to describe the anatomy of the respiratory system and to mention its various respiratory and non-respiratory functions.

Keywords: respiratory system, respiratory function, children.

RESUMEN

Conocer la estructura del sistema respiratorio es fundamental para comprender cómo realiza sus funciones, desde la principal, el intercambio gaseoso, hasta otras funciones no respiratorias tales como el equilibrio ácido-base, fonación, defensa pulmonar, metabolismo pulmonar y procesamiento de materiales bioactivos. El objetivo de esta revisión es describir la anatomía del aparato respiratorio y mencionar las funciones tanto respiratorias como no respiratorias.

Palabras clave: sistema respiratorio, función respiratoria, niños.

INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio cumple una función vital para el ser humano: la oxigenación de la sangre. La interrelación entre su estructura y función son las que permiten que este objetivo se cumpla. Además tiene otras funciones importantes no relacionadas con el intercambio gaseoso. En este artículo se describe su estructura y función.

ESTRUCTURA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

La vía aérea se clasifica en alta y baja (o superior e inferior), considerando como hito anatómico el cartílago cricoides. Desde un punto de vista funcional, se puede considerar como alta la vía aérea extratorácica y baja la intratorácica (Figura 1). También se podría considerar que la vía aérea se compone de compartimentos funcionales: una zona de conducción proximal, que consiste en el árbol traqueobronquial hasta la generación 16, una zona de transición (generaciones 17 a 19) y una zona respiratoria (generaciones 20 a 22), y finalmente la región alveolar (1).

Correspondencia:

Dra. Trinidad Sánchez
Lira 85. 5to piso
Santiago, Chile
Correo electrónico: tdsanch1@uc.cl

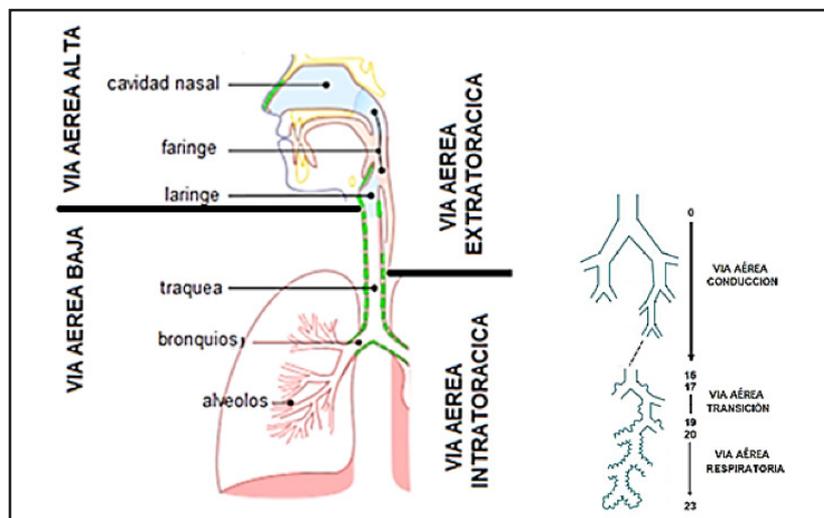
Vía aérea superior

Existen diversas características anatómicas de la vía aérea alta, particularmente de la nariz, que permiten que cumpla su función protectora. El eje de la vía nasal se orienta en 90° respecto a la tráquea por lo que permite atrapar partículas. Los cornetes, estructuras altamente vascularizadas y con un gran área de exposición, concentran el aire en una corriente pequeña, logrando calentar, humidificar y filtrar el aire que ingresa por la nariz (1). El aporte de la vía aérea superior a la resistencia total de la vía aérea es fundamental. En promedio, el 50% de la resistencia de la vía aérea está en la nariz, siendo en recién nacidos hasta 80%. Es por esto que cualquier compromiso de las dimensiones de la vía aérea nasal (secreciones, cuerpo extraño) en lactantes que son principalmente respiradores nasales significará la aparición de uso de musculatura accesoria y retracción costal (2).

La faringe es una zona colapsable, formada por los músculos constrictores de la faringe y la base de la lengua. Para evitar que la vía aérea alta colapse durante la inspiración, el tono muscular indeme es fundamental. Durante el sueño el tono muscular y la acción de los músculos dilatadores disminuyen considerablemente, favoreciendo la disminución del diámetro de la vía aérea superior, y en algunas situaciones llevando al colapso, produciéndose a veces, apneas obstructivas (3).

La laringe constituye una zona compleja de la vía aérea superior encargada de coordinar la respiración, con la deglución en forma segura y efectiva y además encargarse de la fonación. Esto se logra con un adecuado funcionamiento de las cuerdas vocales

Figura 1. Clasificaciones anatómica y funcional de la vía aérea.



que deben abrirse al respirar, para que el aire fluya a la vía aérea; cerrarse al deglutir, para que no se aspire el alimento hacia la vía aérea; cerrarse y vibrar, para fonar y finalmente para permitir el mecanismo de tos, cerrarse para aumentar la presión intratorácica y luego abrirse abruptamente para espirar a alto flujo (3).

Existen diferencias clásicamente descritas entre la vía aérea alta de los niños y los adultos. Es así como la laringe de los niños es más alta, la epiglotis más alargada, siendo la vía

aérea de una forma más bien cónica, no cilíndrica como el adulto, con la zona más estrecha a nivel del cricoides (ver Tabla 1). Sin embargo, en el último tiempo hay estudios que ponen en duda esta descripción. Las descripciones clásicas de la vía aérea de los niños, se realizaron inicialmente basadas en moldes tomados de muestras de laringe de cadáveres, estas podrían no ser una demostración fiel de lo que ocurre a nivel dinámico en la vida real (4). Wani et al (5) revisaron de manera retrospectiva tomografías computadas

Tabla 1. Diferencias clásicas entre la vía aérea de un niño vs adulto.

Niños	Adultos
Laringe más cefálica (C3-4)	Laringe en C4-5
Epiglotis larga, rígida y con forma de "U" o "V"	Epiglotis ancha
Angulo 45° epiglotis – pared anterior faringe	Epiglotis más cercana a base de la lengua (perpendicular)
Vía aérea cónica (embudo)	Vía aérea cilíndrica
Zona más estrecha: cricoides	Zona más estrecha: glotis (rima glottidis)

de niños oncológicos entre 1 mes y 10 años a los cuales se les había solicitado evaluación del compromiso respiratorio. Se evaluó la ventilación espontánea durante el examen radiológico estando en sueño natural o si era necesario, con sedación con hidrato de cloral. Se seleccionaron 130 pacientes que no presentaban patología de vía aérea o pulmonar y se realizaron medidas de la vía aérea. Se encontró que el área más estrecha de la vía aérea tanto en hombres como mujeres era a nivel de la región subglótica, particularmente en el diámetro transversal, y no en el cricoides como se pensaba ($7,5 \pm 1,6$ mm vs $8,3 \pm 1,5$ mm respectivamente), cambiando además de una forma elíptica en la subglotis a una más bien circular a nivel del cricoides. Sin embargo, el área seccional a nivel de la subglotis

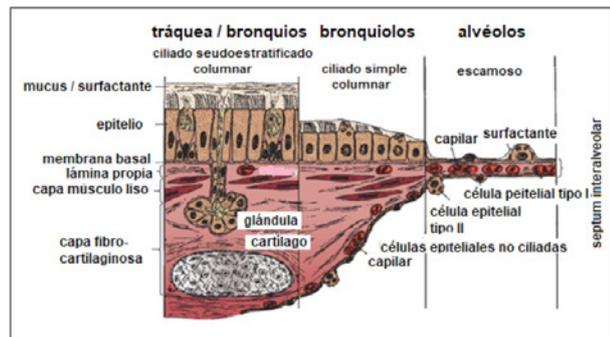
y del cartílago cricoides sería similar ($55,9 \pm 21,8$ mm² y $57,1 \pm 21,2$ mm² respectivamente). Esto determinaría una forma más bien cilíndrica de la vía aérea, similar a los adultos, y no cónica como se pensaba clásicamente.

Árbol traqueobronquial

El árbol traqueobronquial comienza con la tráquea, un tubo fibromuscular con anillos de cartílago en forma de "C" incompletos hacia la zona posterior. Luego, la vía aérea se divide de manera dicotómica en 23 generaciones, lo cual puede variar en los distintos individuos. Estos segmentos presentan distinta resistencia al flujo del aire, distribuyendo de manera heterogénea los gases y partículas

inhaladas. Si bien el diámetro de la vía aérea va disminuyendo hacia distal, el área total de la vía aérea aumenta para optimizar el intercambio gaseoso. En el adulto, el 80% de la resistencia de la vía aérea está en las zonas de conducción mayores de 2 mm de diámetro. Sin embargo, en los niños hasta los 5 años, la vía aérea pequeña distal contribuye con hasta un 50% de la resistencia total de la vía aérea, por lo que son particularmente susceptibles a enfermedades que afectan esta zona (por ejemplo la bronquiolitis aguda) (2). En las primeras 14 generaciones se ubica la zona de conducción donde no ocurre intercambio gaseoso, constituyendo el espacio muerto. El cartílago presente en los anillos de la tráquea y en los bronquios superiores otorga la rigidez estructural a la vía aérea y evita su colapso, principalmente en espiración. La contracción del músculo liso aumenta su rigidez y permeabilidad. Finalmente, el soporte elástico del pulmón contribuye a mantener la estabilidad de la vía aérea. Las generaciones siguientes conforman la zona de transición, determinada por la aparición de los primeros alvéolos, y la zona respiratoria con sus bronquiolos terminales abriéndose a los sacos alveolares donde ocurre el intercambio gaseoso (Figura 1) (2). El epitelio del tracto respiratorio tiene diversos tipos de células especializadas (Figura 2). Inicialmente es un epitelio pseudoestratificado que se transforma hacia distal en uno cuboidal para finalmente terminar siendo escamoso. Las células caliciformes producen la mucina (glicoproteínas ácidas) que constituye el mucus de la vía aérea, principalmente en tráquea y bronquios. Las células basales son indiferenciadas, precursoras de células ciliadas o secretoras. Las células epiteliales no ciliadas aparecen en los bronquiolos, secretan proteínas del surfactante, lípidos, glicoproteínas y moduladores de inflamación. Además son progenitoras de otras células no ciliadas y ciliadas, metabolizan material extraño y participan del balance de fluido de la vía aérea. En la submucosa, como ya se ha mencionado, existe cartílago y glándulas submucosas hasta los bronquios, mientras que el músculo liso se mantiene hasta los bronquiolos terminales. En los alvéolos desaparecen las fibras de músculo liso.

Figura 2. Epitelio del tracto respiratorio.



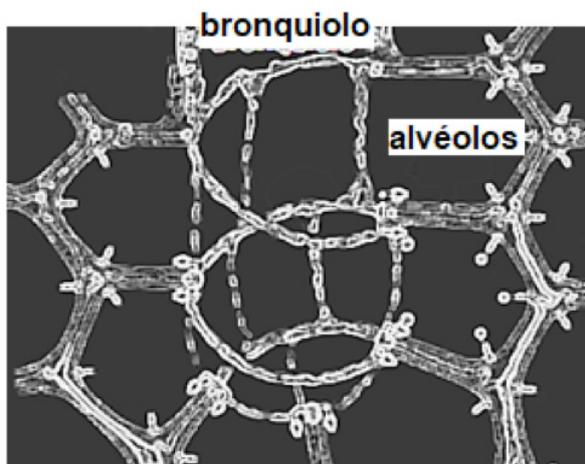
El epitelio respiratorio está recubierto por los cilios de la zona apical de las células ciliadas, cuya función es movilizar el mucus desde la vía aérea distal hasta la faringe. El batido ciliar ocurre con una frecuencia de 8 – 20 Hz, actuando de manera coordinada con los cilios vecinos y produciendo una "ola" sincronizada de arrastre del mucus. Esto constituye un mecanismo de defensa fundamental

ante partículas y microorganismos. Se ha descrito que existen aproximadamente 200 cilios en el ápex de cada célula ciliada (1).

Zona de intercambio gaseoso

Los alvéolos son el sitio de intercambio gaseoso. Tienen forma hexagonal, y se caracterizan por compartir paredes planas y no esféricas (Figura 3). De esta manera, la disminución del tamaño de un alvéolo se estabiliza por el alvéolo adyacente, lo que se denomina el modelo de interdependencia alveolar. Dado que en la zona respiratoria ya no hay cartílago, es el tejido elástico de los septos alveolares lo que evita el colapso de la vía aérea distal. Se estima que el pulmón tiene entre 300 y 480 millones de alvéolos, envueltos por + 280 billones de capilares pulmonares, es decir, entre 500 y 1000 capilares por alvéolo. Esto determina una importante área de intercambio que en niños llega a ser hasta 320 m² de superficie para intercambio gaseoso por difusión (6). Los alvéolos están rodeados por los neumocitos tipo I que se caracterizan por ser planos, de 0,1 a 0,5 µm, constituyen el 95% de la superficie alveolar y es donde ocurre el intercambio gaseoso. Los neumocitos tipo II por su parte son cuboidales, se caracterizan por presentar cuerpos lamelares, constituyen el 5% de la superficie alveolar y son los encargados de producir surfactante. El surfactante es el encargado de disminuir la tensión superficial en la interfase alveolar aire-líquido y evitar el colapso de los bronquiolos terminales y la zona alveolar.

Figura 3. Conformación alveolar.



Existen diversos canales de ventilación colateral en la vía aérea. Estos son los espacios interalveolares o poros de Köhn y los canales de Lambert que comunican bronquiolos terminales con alvéolos. Aparecen alrededor de los 3 a 4 años, están cubiertos por surfactante y permiten el tránsito de macrófagos alveolares. Dado que son escasos en niños menores existe mayor riesgo de atelectasias en lactantes (7).

Clásicamente se ha descrito que la alveolarización ocurre hasta los 8 años y luego ocurre el crecimiento alveolar. Estudios recientes demuestran que el proceso de alveolarización ocurriría hasta la adolescencia e incluso los 21 años. Narayanan et al (8) utilizó helio-3

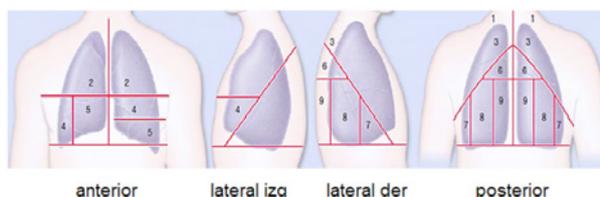
hiperpolarizado inhalado bajo resonancia magnética para evaluar el tamaño alveolar de manera no invasiva en sujetos entre 7 y 21 años, período durante el cual el tamaño pulmonar se cuadruplica. Se asumía que si no ocurría aparición de nuevos alvéolos y solo crecimiento alveolar estos debían aumentar de tamaño según un algoritmo matemático esperado. Esto no se cumplió y si bien los pulmones crecían los alvéolos no aumentaban su tamaño según lo esperado, debiendo aparecer nuevos alvéolos para explicar el aumento de tamaño pulmonar. De esta manera se pudo demostrar que existe una neoalveolarización hasta la adolescencia, otorgándole el potencial al pulmón de recuperarse ante noxas y pudiendo regenerarse hasta más tardíamente de lo que se creía. Similar fue el hallazgo de otro estudio que utilizó técnicas estereológicas para demostrar que muestras de pulmón en anatomía patológica presentaban aparición de nuevos alvéolos hasta los 15 años (9).

Pulmones

Los pulmones tienen forma cónica, sus vértices llegan a los huecos supraclaviculares y contactan con el plexo braquial y tronco arterial. La forma de los pulmones tiene 3 caras: convexa costal, cóncava diafragmática (domo) y mediastínica. El pulmón derecho e izquierdo están envueltos en una cavidad pleural propia y separados por el mediastino. El pulmón está cubierto por pleura visceral, que también se introduce en las fisuras y demarca los lóbulos. La fisura oblicua separa el lóbulo superior del inferior en ambos lados. La cisura horizontal separa el lóbulo superior y el lóbulo medio del pulmón derecho (6). Los pulmones son blandos, ligeros y esponjosos, tienen elasticidad para retraerse hasta en un tercio de su volumen. El soporte fibroso pulmonar, formado por elastina y colágeno, permite la distensibilidad y estabilidad de ambos pulmones.

La porción de cada pulmón determinada por su bronquio correspondiente se denomina segmento broncopulmonar. La Figura 4 muestra las proyecciones de los distintos segmentos pulmonares.

Figura 4. Proyecciones de los segmentos pulmonares.



Segmentación:

Lóbulo superior: 1. Apical, 2. Anterior, 3. Posterior

Lóbulo medio: 4. Superior Lingular (izquierdo) y Lateral (derecho), 5.

Inferior Lingular (izquierdo) y Medial (derecho)

Lóbulo inferior: 6. Superior, 7. Basal Anterior, 8: Basal Lateral, 9.

Basal Posterior

Pared torácica

Los componentes primarios de la pared torácica son la parrilla o pared costal, los músculos intercostales internos y externos y el diafragma. La pared torácica está revestida por la

pleura parietal. La caja torácica se forma por vertebras torácicas, costillas, el esternón y el cartílago costal. Las primeras 7 costillas son verdaderas ya que articulan directamente con el esternón a través del cartílago costal. El cartílago de la 8, 9 y 10 se unen con el cartílago sobre estas, la 11 y 12 son libres (flotantes). El eje de rotación de la costilla cambia en la caja torácica. Las superiores tienen un movimiento tipo manillar de bomba, con el borde anterior moviéndose hacia arriba y afuera. Las de abajo tienen movimiento de manilla de balde, se mueven hacia lateral y arriba. Las más inferiores se mueven como caliper, moviéndose hacia lateral. La combinación de todos estos movimientos permite la expansión en anteroposterior y lateral del tórax, logrando aumentar el volumen pulmonar. La caja torácica de los niños tiene diferencias anatómicas con el adulto: las costillas se componen principalmente de cartílago y se proyectan en ángulo más recto (horizontales) con respecto a la columna. De esta manera, la caja torácica infantil es más circular y menos eficiente desde un punto de vista mecánico ya que tienen poco ángulo para compensar y aumentar el volumen pulmonar. Cuando el niño ya camina, la gravedad hace que las costillas caigan haciendo que la forma del tórax sea más ovoide, similar al adulto (6).

El principal músculo encargado de la inspiración es el diafragma. Lo apoyan los intercostales externos, el esternocleidomastoideo y los músculos escalenos. El descenso del diafragma y la elevación de las costillas permite la entrada de aire por las vías aéreas y la expansión de los pulmones. Los responsables de la espiración son los intercostales internos, apoyados por los músculos abdominales (oblicuos y transversos).

Sistema nervioso

La regulación de la respiración está determinada por la retroalimentación que ocurre entre diversos receptores tanto químicos como mecánicos y el sistema nervioso central, que por su parte estimularán a los efectores (músculos respiratorios).

Los quimiorreceptores son principalmente de pH, O₂ y CO₂ y están ubicados tanto a nivel central como periférico. Los receptores centrales se ubican en el bulbo raquídeo, en contacto con el líquido cefalorraquídeo, y son los más sensibles a cambios en el CO₂. En el troncoencéfalo, neuronas quimiosensibles y glías en el núcleo parafacial ventral y otras regiones detectan los cambios de CO₂ sentidos por los quimiorreceptores y proyectan estímulos al complejo pre-Bötzinger para mantener la homeostasis respiratoria (10). Por su parte, los receptores periféricos están ubicados en los cuerpos carotídeos y aórticos, son más sensibles a la hipoxemia, respondiendo también a cambios de H⁺ y PaCO₂. Sus aferencias son a través del IX y X pares craneanos.

Los mecanorreceptores son principalmente de distensión, de irritación y los juxtacapilares. Sus aferencias son principalmente a través del nervio vago. Los receptores de distensión son de adaptación lenta y se encuentran en el músculo liso de la vía aérea, activándose con la elongación en inspiración. Son los responsables de diversas respuestas fisiológicas, tales como la inhibición de la inspiración (reflejo Hering-Breuer), broncodilatación, taquicardia y disminución de la resistencia vascular sistémica (10). Los receptores de irritación son de adaptación rápida y se localizan en la laringe y en el resto de la vía aérea, siendo estimulados por diversas noxas: gases irritantes, estímulos mecánicos, histamina, reacciones alérgicas, congestión pulmonar, embolia pulmonar, etc. Su respuesta es polipnea, broncoconstricción, constricción laríngea y tos. Por

último, los receptores J o juxtacapilares son receptores ubicados en el intersticio alveolar, cerca de los capilares. Se estimulan por edema intersticial y la acción de irritantes químicos, sus aferencias son principalmente a través del nervio vago y producen taquipnea y sensación de disnea (11).

Sistema vascular

El pulmón recibe sangre de ambos ventrículos. El contenido del ventrículo derecho ingresa al pulmón a través de las arterias pulmonares para finalmente a nivel capilar alcanzar la unidad funcional acinar descrita previamente y permitir que ocurra el intercambio gaseoso. Las arterias se van ramificando de la misma manera que los bronquiolos. Además, arterias supernumerarias irrigan directamente los sacos alveolares. Las venas pulmonares posteriores luego regresan la sangre oxigenada al ventrículo izquierdo para asegurar la entrega de oxígeno al resto de los tejidos corporales. La irrigación pulmonar es entregada por las 3 arterias bronquiales que derivan de la aorta directamente a los bronquios y bronquiolos proximales, además perfunden nervios, linfonodos y pleura visceral. Existen comunicaciones entre el sistema arterial bronquial y la red capilar pulmonar, regresando sangre venosa a la aurícula derecha a través de las venas bronquiales y a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares (2).

Sistema linfático

Existe una extensa red de vasos linfáticos pulmonares que permiten la recolección de agua y proteínas que han salido del intravascular y devolverlo a la circulación. Mantiene de esta manera la hidratación pulmonar y se caracterizan por viajar con los vasos sanguíneos por el tejido conectivo y los espacios broncovasculares (2).

FUNCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Intercambio gaseoso

La principal función del sistema respiratorio es obtener oxígeno (O_2) desde el ambiente y entregarlo a los diversos tejidos para la producción de energía. En este metabolismo aeróbico celular el producto principal es el dióxido de carbono (CO_2), el cuál es removido y eliminado a través del sistema respiratorio. El aire inspirado a través de la vía aérea contiene principalmente O_2 , el cual es transportado por el árbol traqueobronquial hasta los alvéolos. Las fuerzas que provocan que el aire fluya desde el ambiente hasta el alvéolo son generadas por los músculos respiratorios, controlados por el sistema nervioso central. La sangre venosa que proviene de los distintos tejidos del cuerpo y que contiene principalmente CO_2 es bombeada por el ventrículo derecho hacia los pulmones. Es en la unidad funcional o acino alveolar, donde se produce el intercambio gaseoso al alcanzar la sangre venosa los capilares pulmonares. El CO_2 difunde al alvéolo y el O_2 a la sangre, siendo ésta bombeada por el ventrículo izquierdo al resto de los tejidos corporales para la entrega de O_2 . El aire eliminado por la espiración al ambiente contiene niveles elevados de CO_2 . El intercambio gaseoso entonces, se considera un proceso continuo que incluye la ventilación, difusión y perfusión tisular (6,12).

Equilibrio ácido-base

El sistema respiratorio participa en el equilibrio ácido-

base removiendo el CO_2 . El sistema nervioso central posee receptores de CO_2 e hidrogeniones (H^+) en sangre arterial ($PaCO_2$) y líquido cefaloraquídeo, los cuales entregan información a los centros de control de la respiración. Es así como estos centros de la respiración modifican la ventilación alveolar en situaciones de acidosis y alcalosis. Esto es fundamental para la homeostasis ácido-base y es un mecanismo muy sensible: un alza de $PaCO_2$ de 40 a 50 mmHg aumenta la ventilación a 30 litros/min. La hipercapnia aumenta tanto la actividad de las motoneuronas que controlan los músculos de la bomba respiratoria, como de las que estimulan los músculos faríngeos, que abren la vía aérea. Se ha descrito que los sensores centrales en el bulbo raquídeo son más sensibles a CO_2 mientras que los periféricos, en cuerpo carotideo y aórticos, son más sensibles a estados de hipoxemia (1,10,13).

Fonación

La fonación es la producción de sonidos gracias al movimiento del aire a través de las cuerdas vocales. El habla, canto, llanto y otros sonidos son producidos gracias a la acción del sistema nervioso central sobre los músculos de la respiración (14).

Mecanismos de defensa

Ante la exposición constante a microorganismos (virus, bacterias, esporas de hongos), partículas (polvo, asbesto) y gases (humo, tabaco, etc.) que son inhalados a las vías respiratorias el pulmón tiene mecanismos de defensa (15). Según el tamaño de estas partículas se van depositando en distintos niveles de la vía aérea, contribuyendo a la defensa (ver Tabla 2). En la nariz se realiza el acondicionamiento del aire inspirado humidificándolo y calentándolo, y además se realiza la filtración de las partículas gracias a los vellos nasales y a la acción del mucus.

El mucus producido por las células caliciformes en todo el epitelio respiratorio actúa atrapando partículas y transportándolas desde la vía aérea baja hasta la faringe para su eliminación con el reflejo de la tos y/o deglución de secreciones. Es así como el transporte mucociliar y los reflejos de la vía aérea como la tos, estornudo, laringo y broncoespasmo (en especial ante episodios de penetración de líquidos hacia las vías aéreas) son fundamentales para la defensa pulmonar. Finalmente, existen otros participantes de la remoción de partículas de la vía aérea tales como los macrófagos alveolares y distintas enzimas que actúan eliminando las partículas que logran llegar más distal al acino alveolar (1,14).

Tabla 2. Depósito de partículas en vía aérea según su tamaño.

Tamaño (μm)	Lugar de depósito
≥ 11	Nasofaringe
4,7 - 7	Faringe
3,3 - 4,7	Tráquea y bronquios primarios
2,1 - 3,3	Bronquios secundarios
1,1 - 2,5	Bronquios terminales
0,65 - 1,1	Alvéolos

Metabolismo

Clásicamente los pulmones se consideraban inactivos desde el punto de vista metabólico. Sin embargo, se ha descubierto que las células del epitelio respiratorio son capaces de metabolizar distintos sustratos y aportar energía y nutrientes para sí mismo. Los neumocitos tipo II, células especializadas del aparato respiratorio, son capaces de sintetizar surfactante, sustancia encargada de reducir la tensión superficial y, por ende, la retracción elástica alveolar, estabilizando de esta manera al alvéolo. Las células calciformes son capaces de liberar mucus a la vía aérea, cuyo rol de filtrado y eliminación de partículas ya fue descrito. Por último, los mastocitos pulmonares son capaces de liberar mediadores inflamatorios ante diversas noxas (ej. embolismo pulmonar, anafilaxia), tales como histamina, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas lisosomales, leucotrienos, factores quimiotácticos y serotonina (14). Por último, el endotelio capilar pulmonar posee un gran número de enzimas capaces de producir, metabolizar o modificar sustancias vasoactivas, previniendo su ingreso a la circulación sistémica. Algunas de estas sustancias son: prostaglandinas E1, E2 y F2 α , leucotrienos, serotonina, bradicininas, adenosina monofosfato, endotelina I y angiotensina I (1,6).

CONCLUSIONES

La principal función del sistema respiratorio es el intercambio gaseoso pero existen otras funciones no respiratorias (equilibrio ácido base, fonación, defensa) muy importantes para el ser humano. La unidad funcional pulmonar es el acino alveolar, allí se realiza el intercambio gaseoso gracias a la coordinación e interacción de las vías respiratorias y caja torácica que conducen el aire al alvéolo. Conocer la estructura y las distintas funciones del sistema respiratorio es fundamental para entender la fisiopatología de las enfermedades respiratorias.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Taussig L, Landau L. Applied Clinical Respiratory Physiology. In: Pediatric Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 72–88.
2. Kendig, Chernick. The Structural and Physiologic Basis of Respiratory Disease. In: Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 35–74.
3. Martín JS, Caussade DS. Evaluación funcional de la vía aérea. 2012;7(2):61–6.
4. Tobias JD. Pediatric airway anatomy may not be what we thought: Implications for clinical practice and the use of cuffed endotracheal tubes. Paediatr Anaesth. 2015;25(1):9–19.
5. Wani TM, Bissonnette B, Rafiq Malik M, Hayes D, Ramesh AS, Al Sohaibani M, et al. Age-based analysis of pediatric upper airway dimensions using computed tomography imaging. Pediatr Pulmonol. 2016;51(3):267–71.
6. Levitzky MG. Function and Structure of the Respiratory

- System. In: Pulmonary Physiology [Internet]. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1149864598>
7. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. Cell Tissue Res. Cell and Tissue Research; 2017;367(3):413–26.
8. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization Continues during Childhood and Adolescence. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 15;185(2):186–91.
9. Herring MJ, Putney LF, Wyatt G, Finkbeiner WE, Hyde DM. Growth of alveoli during postnatal development in humans based on stereological estimation. Am J Physiol Cell Mol Physiol. 2014 Aug 15;307(4):L338–44.
10. Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL. Breathing matters. Nat Rev Neurosci. 2018;19(6):351–67.
11. Cruz Mena E, Moreno Bolton R. Control de la ventilación. In: Aparato Respiratorio: Fisiología y Clínica [Internet]. 6a Ed. Stgo.; 2016. Available from: <http://escuela.med.puc.cl/publ/Aparatorespiratorio/>
12. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: Implications for clinical interpretation of arterial blood gases. Eur Respir J. 2015;45(1):227–43.
13. Carmody JB, Norwood VF. A clinical approach to paediatric acid-base disorders. Postgrad Med J. 2012;88(1037):143–51.
14. Levitzky MG. Nonrespiratory Functions of the Lung. In: Pulmonary Physiology, 9e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2017. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1149865805>
15. Ching J, Kajino M. Aerosol mixing state matters for particles deposition in human respiratory system. Sci Rep. 2018 Dec 11;8(1):8864.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE TAQUIPNEA

PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS OF TACHYPNEA

Dra. Viviana Arandia C. ¹, Dr. Pablo Bertrand N. ²

¹ Pediatra, Residente Enfermedades Respiratorias P Universidad Católica de Chile

² Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Asociado, Facultad de Medicina. P Universidad Católica de Chile

ABSTRACT

Tachypnea is a common symptom in respiratory diseases, generally triggered for metabolic compensation purposes. Its presence results from integrated complex mechanisms, both physiological and pathological; for a good clinical approach, it is indispensable to know these mechanisms.

Keywords: tachypnea, physiopathology, etiology.

RESUMEN

La taquipnea es la manifestación más común de las enfermedades respiratorias y obedece generalmente a una respuesta de compensación metabólica. Su presencia resulta de mecanismos de integración complejos tanto fisiológicos como patológicos que es necesario conocer para el mejor abordaje clínico de un paciente.

Palabras clave: taquipnea, fisiopatología, etiología.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia respiratoria es uno de los signos vitales clásicos que contribuye con relevante información ya que puede ser la manifestación inicial de muchas enfermedades. Su medición debería ser una rutina en el examen físico para la aproximación clínica de situaciones fisiológicas y patológicas. La frecuencia respiratoria varía de acuerdo a la edad, teniendo un rango de normalidad muy amplio durante los primeros meses de vida, seguido de una disminución progresiva hasta alcanzar los valores del adulto (Figura 1) con un menor rango de variabilidad (1). Este fenómeno se debe a cambios fisiológicos en el desarrollo del aparato respiratorio asociado a los múltiples factores que influyen sobre la frecuencia respiratoria y demuestran la necesidad del empleo de curvas de percentiles de normalidad (Tabla 1) y no rangos arbitrarios de referencia que muchas veces escapan de la realidad (2-5).

REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN

La regulación de la respiración tiene dos componentes, uno voluntario y otro automático o involuntario. Ambos se originan a diferentes niveles del sistema nervioso y son los encargados de coordinar la actividad de todos los músculos que intervienen en la respiración, comenzando por el diafragma, principal músculo inspiratorio, hasta los músculos dilatadores faríngeos, encargados de mantener la permeabilidad de la vía aérea.

El **control rítmico automático** se origina en la formación reticular del bulbo raquídeo por debajo del cuarto

Correspondencia:

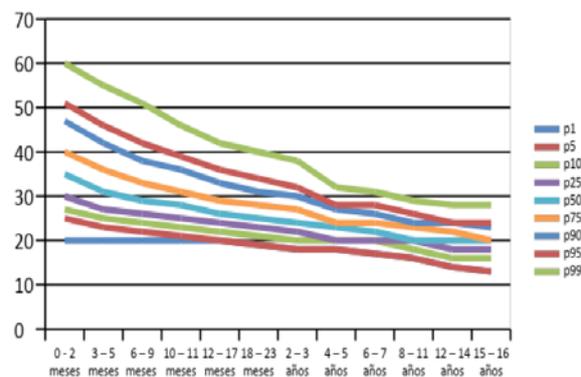
Dr. Pablo Bertrand N.

Diagonal Paraguay 362 8 piso

Santiago

Correo electrónico: pbertrand@med.puc.cl

Figura 1. Valores normales de Frecuencia Respiratoria de acuerdo a la edad en percentiles.



ventrículo, en el área conocida como el centro respiratorio del bulbo. Esta área está conformada por los grupos respiratorios dorsales (GRD), que son agrupaciones de neuronas principalmente inspiratorias que comparten ubicación con el núcleo del tracto solitario, lo que explica su estrecha relación con la actividad del nervio vago y glossofaríngeo (6). De los GRD salen neuronas inspiratorias que llegan hasta el diafragma a través del nervio frénico, produciendo su contracción durante la fase inspiratoria y de forma simultánea se producen señales inhibitorias sobre los músculos espiratorios. Durante la espiración pasiva se inhibe la actividad inspiratoria por actividad de otros grupos neuronales: los grupos respiratorios ventrales (GRV), que están constituidos principalmente por neuronas espiratorias y que coordinan de forma estrecha su actividad con los GRD. En la espiración activa, se activan los músculos espiratorios por orden de los GRV. En asociación con los grupos mencionados, el nervio glossofaríngeo es el encargado de la permeabilidad de la vía aérea regulando la actividad de los músculos dilatadores

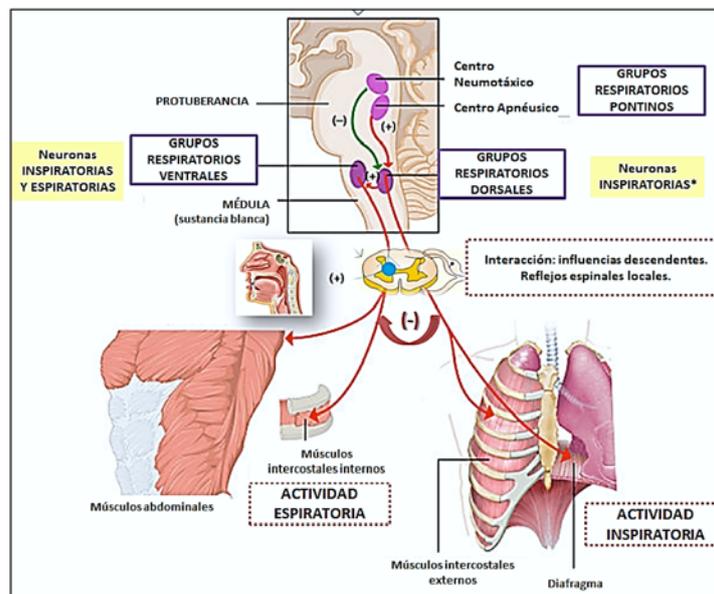
Tabla 1. Valores normales de Frecuencia Respiratoria según edad en percentiles.

EDAD	p1	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p99	OMS
0 - 2 meses	20	25	27	30	35	40	47	51	60	≥ 60
3 - 5 meses	20	23	25	27	31	36	42	46	55	
6 - 9 meses	20	22	24	26	29	33	38	42	51	≥ 50
10 - 11 meses	20	21	23	25	28	31	36	39	46	
12 - 17 meses	20	20	22	24	26	29	33	36	42	≥ 40
18 - 23 meses	19	19	21	23	25	28	31	34	40	
2 - 3 años	18	18	20	22	24	27	30	32	38	
4 - 5 años	18	18	20	20	23	24	27	28	32	
6 - 7 años	17	17	20	20	22	24	26	38	31	
8 - 11 años	16	16	18	20	20	23	24	26	29	
12 - 14 años	14	14	16	18	20	22	24	24	28	
15 - 16 años	13	13	16	18	20	20	23	24	28	

p : percentil; Frecuencia respiratoria : número de respiraciones por minuto

faringeos (7). Este mecanismo de regulación también tiene interacción de influencias descendentes, así como presencia de reflejos espinales locales que actúan sobre las neuronas motoras. Por ejemplo, los axones descendentes con actividad inspiratoria excitan neuronas motoras frénicas e intercostales

externas e inhiben neuronas motoras intercostales internas al excitar neuronas inhibitorias espinales (Figura 2). A su vez son inhibidas de forma activa durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio (7).

Figura 2. Centro respiratorio del bulbo raquídeo.

En la protuberancia del tronco encefálico, se encuentra el centro apnéusico, que parece ser un sitio de integración de la información aferente que finaliza la inspiración. En posición rostral al centro apnéusico se encuentra un grupo de neuronas respiratorias, el centro neumotáxico, también conocido como grupos espiratorios pontinos, situado en el núcleo parabraquial medial y el núcleo de Kolliker-Fuse, que funcionan modulando la actividad del centro apnéusico, regulando las transiciones entre inspiración y espiración, y la respuesta a estímulos como

inflamación pulmonar, hipercapnia e hipoxia (7).

La **respiración voluntaria** está compuesta por vías que van desde la corteza cerebral hacia los músculos respiratorios sin pasar por los centros del bulbo raquídeo, directamente a las neuronas motoras alfa espinales mediante los haces corticoespinales. Por esta vía se coordina la apnea voluntaria, los cambios de la respiración durante el canto, el habla y al operar un instrumento de viento (7).

La regulación de la respiración responde a factores

centrales, por estímulo de la corteza cerebral y tronco encefálico, y **periféricos**, mediante la actividad de los cuerpos carotídeos y aórticos; así como también a receptores periféricos ubicados en las vías aéreas, parénquima pulmonar, husos musculares, articulaciones y receptores de temperatura y dolor.

DEFINICIÓN DE TAQUIPNEA

La taquipnea es un signo que se produce de forma secundaria a diversos estados, tanto fisiológicos como patológicos. Estos pueden clasificarse de acuerdo a su origen siendo pulmonar o extrapulmonar (Tabla 2) (8,9).

Tabla 2. Clasificación de Taquipnea según su origen.

Mecanismos Fisiológicos	Mecanismos patológicos	
	RESPIRATORIOS	NO RESPIRATORIOS
Miedo Ansiedad Llanto Ejercicio Dolor Fiebre	Hipoxemia Hipercapnia Trauma Edema pulmonar Tromboembolismo pulmonar Hipertensión pulmonar Derrame pleural	SNC: <i>tumores, infección</i> Cardiovascular: <i>insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial</i> Metabólico: <i>acidosis, insuficiencia hepática</i> Fármacos: <i>salicilatos, beta-agonistas, Inhibidores de anhidrasa carbónica</i> Hematológico: <i>anemia</i> Psicógenos: <i>Sd. Hiperventilación</i>

Se define como taquipnea al aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales esperados para la edad. La medición debe considerar dos controles para poder corroborar el valor medido, siempre consignando el estado vigilia del paciente. El ideal es realizar la medición en 60 segundos debido a que es muy variable en respuesta a distintos estímulos a los que puede estar sometido un niño, como ansiedad, miedo, llanto, etc.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Las situaciones fisiológicas que producen taquipnea son: ansiedad, miedo, llanto, habla, canto o ejercicio. El mecanismo subyacente es la estimulación aferente desde la corteza prefrontal y el hipotálamo sobre los receptores respiratorios centrales ubicados en la zona perisilviana que tienen salida a las aéreas de control respiratorio a nivel del tallo encefálico (10).

Respuesta ventilatoria al ejercicio

La respuesta ventilatoria al ejercicio es 10 a 20 veces mayor que en reposo y se logra con gran precisión y eficiencia, manteniendo concentraciones arteriales de CO₂, O₂ y pH constantes o con mínima variación, y al mismo tiempo, optimizando la utilización de los músculos respiratorios (10). Al inicio del ejercicio ocurre una hiperventilación anticipatoria mediada por vía central casi voluntaria que es proporcional al esfuerzo. En forma adicional, existe un mecanismo de retroalimentación de quimio y mecanorreceptores, que aumentan la ventilación durante el ejercicio en respuesta a la distorsión mecánica por la contracción muscular y/o acumulación de metabolitos. Se envían señales aferentes a través de la ruta sensorial que asciende por el asta dorsal de la médula espinal hacia el núcleo del tracto solitario y las neuronas cardiorrespiratorias del bulbo (10).

Respuesta ventilatoria al dolor

Las vías del dolor, tanto somático como visceral, responden a un mecanismo fisiopatológico complejo que desencadenan taquipnea por activación de receptores propioceptivos que envían señales mediante el nervio vago hasta el núcleo del tracto solitario, donde se estimula la actividad del centro respiratorio, aumentando la frecuencia de la respiración resultado una respiración rápida y superficial (11).

En esta revisión haremos énfasis en los mecanismos patológicos de la taquipnea con el objetivo de ser una guía al momento de estudiar un paciente con taquipnea.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Respuesta ventilatoria a hipoxemia

El aumento de la frecuencia respiratoria como mecanismo compensador de la hipoxemia, se debe a la actividad de los quimiorreceptores arteriales, principalmente a los carotídeos que envían señales al centro respiratorio a través del nervio vago. Los quimiorreceptores arteriales se encuentran en las bifurcaciones de las arterias carótidas primitivas y en el cayado aórtico. Estos quimiorreceptores responden a la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) y a la elevación de la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂). La respuesta ventilatoria a la hipoxemia se potencia a medida que aumentan los niveles de CO₂, por lo que ante un estado de hipoxemia asociado a hipercapnia, el aumento de la frecuencia respiratoria es mayor (7).

Respuesta ventilatoria a hipercapnia

El sistema de control respiratorio reacciona a alteraciones del equilibrio metabólico, regulando mediante la ventilación, los niveles de PCO₂, pH y PO₂. El aumento de CO₂

es el principal estímulo del centro respiratorio, siendo superado por la hiperventilación voluntaria y la hiperpnea secundaria al ejercicio (7). El núcleo parafacial perteneciente a los GRV, es el principal lugar de quimiosensibilidad al CO_2 , en él se encuentran interneuronas glutamérgicas que expresan PHOX2B, el gen relacionado con el Síndrome De Hipoventilación Central Congénita. Las neuronas Phox2b son parte de un circuito de neuronas que conectan los cuerpos carotídeos y el núcleo del tracto solitario, con el núcleo parafacial. Como consecuencia de éste vínculo, la estimulación de los quimiorreceptores periféricos mejora la pendiente de la respuesta ventilatoria central de CO_2 ; y por el contrario, la inhibición de los cuerpos carotídeos reduce la pendiente de la respuesta central de CO_2 . Es por esta relación que la hipoxemia contribuye a una mayor respuesta ventilatoria en estados de hipercapnia (10).

Respuesta ventilatoria a acidemia

La ventilación aumenta de forma casi lineal con la acidosis metabólica. La respiración que se produce es rápida y profunda, y se denomina respiración de Kussmaul (6). Los iones de hidrógeno cruzan la barrera hematoencefálica de forma muy lenta, por lo que la estimulación de la acidosis metabólica originada fuera del sistema nervioso central es mediante la acción de los quimiorreceptores periféricos que incrementan la ventilación disminuyendo la PaCO_2 . El equilibrio de la PCO_2 entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es dinámico. Cuando el CO_2 se difunde fuera del LCR, el pH de este aumenta, disminuyendo la estimulación de los quimiorreceptores centrales que se encuentran en contacto con el LCR. Si la situación persiste por tiempo prolongado (horas a días), se produce regulación del pH mediante el descenso de bicarbonato (7).

Respuesta ventilatoria a receptores de estiramiento

La deflación de los pulmones aumenta la frecuencia respiratoria, posiblemente por disminución de la actividad de los receptores de distensión o por estimulación de receptores pulmonares o de adaptación rápida "J". La vía aferente es el nervio vago y el efecto es hiperpnea (aumento de la ventilación minuto). Podría ser la causa de la hiperpnea en pacientes con neumotórax o enfisema pulmonar (6,8). La embolia pulmonar causa taquipnea o incluso disnea (edema pulmonar, taquipnea transitoria del recién nacido, insuficiencia cardiaca congestiva), estos reflejos dependen de los receptores "J", que están situados "juxtapulmonary" ("junto a") en las paredes de los capilares pulmonares o en el intersticio. La vía aferente son fibras vagales no mielinizadas de conducción lenta y el resultado es respiración rápida y superficial (6,7).

Respuesta ventilatoria a hipotensión arterial (reflejo baro receptor arterial).

Ante la disminución de la presión arterial, se activan los baroreceptores a nivel del arco aórtico y cuerpos carotídeos, que envían estímulos a través del nervio vago y glosofaríngeo hasta el Centro Respiratorio a nivel del bulbo estimulando la ventilación (7,11).

Respuesta ventilatoria a hipertermia

La elevación de la temperatura corporal incrementa la

ventilación de forma independiente a los factores metabólicos, resultado en hipocapnia. Esta respuesta se produce debido a la elevación de la temperatura a nivel del hipotálamo, bulbo y médula espinal tanto en reposo como durante el ejercicio, el aumento de la temperatura en los receptores carotídeos también contribuye. El mecanismo se cree que corresponde al enfriamiento del cerebro, sin embargo la hipocapnia secundaria lleva a hipoperfusión cerebral, que a su vez reduciría la pérdida de calor a nivel cerebral, llevando nuevamente al incremento de la temperatura. A su vez continúa siendo incierto si los cambios de PCO_2 se deben a hipoperfusión durante reposo o si se produce de forma secundaria a ejercicio intenso realizado a alta temperatura. Así mismo la hipocapnia producida por la hiperventilación inducida por hipertermia afecta otros mecanismos de pérdida de calor como la vasodilatación cutánea (12).

La hiperventilación inducida por hipertermia se comporta de diferente manera dependiendo de la condición en que se produzca. Durante el reposo se inicia cuando la temperatura central (esofágica) alcanza un umbral de 38.5°C , mientras que durante un ejercicio submáximo prolongado el umbral es de tan solo 37°C . Este umbral más bajo compensa el efecto inhibitorio de la hipocapnia inducida por la hiperventilación durante el ejercicio (12).

Respuesta ventilatoria a hormonas

La respiración no está regulada directamente por vía hormonal, pero se ve influenciada por varios mecanismos: 1. Estimulación del Sistema Nervioso Central, 2. Estimulación de receptores periféricos (progesterona) y 3. Alterando la tasa metabólica (hormonas tiroideas) (13).

El efecto estimulante de algunas neuronas puede manifestarse en desordenes endocrinológicos, como por ejemplo en el hipertiroidismo la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia esta aumentada. También se ha demostrado que el embarazo, la fase lútea del ciclo menstrual y la progesterona producen hiperventilación e hipocapnia. Algunas hormonas tienen efectos locales sobre los pulmones y vía aérea (Tabla 3) (13).

TAQUIPNEA EN ENFERMEDADES PULMONARES

Una de las principales funciones del sistema respiratorio es asegurar un adecuado intercambio gaseoso a nivel alveolo capilar. Ante la presencia de cualquier enfermedad que altere este complejo mecanismo, la respuesta es un aumento del trabajo respiratorio de forma compensatoria.

El trabajo respiratorio es proporcional al cambio de presión multiplicado al cambio de volumen ($\text{WR} = \Delta P \times \Delta V$). El cambio de volumen es el volumen de aire que circula hacia el pulmón y hacia afuera del mismo, denominado volumen corriente. El cambio de presión es el cambio de presión transpulmonar necesario para superar los trabajos elástico y resistivo de la respiración. El trabajo elástico es el que se efectúa para superar el retroceso elástico de la pared torácica y el parénquima pulmonar, y el trabajo para vencer la tensión superficial de los alveolos. El trabajo resistivo se realiza para vencer la resistencia tisular y de las vías respiratorias (14). En enfermedades que aumentan las fuerzas elásticas como la fibrosis pulmonar, el trabajo total se

Tabla 3. Hormonas con efecto en la respiración.

Estimulantes de la Respiración	Inhibidores de la Respiración
Hormona de crecimiento (GH) IGF-1 Progesterona Testosterona CRH Tiroxina Leptina*^ Serotonina Histamina*	Somatostatina Hormona Estimulante de la Tiroides Glicina Acido gamma-aminobutírico
* Demostrado sólo en animales ^ Asociada a hipoventilación – obesidad	

minimiza mediante respiración rápida y superficial. Lo contrario ocurre ante el incremento de la resistencia al flujo de aire como en el caso de del asma bronquial, donde el trabajo total se minimiza disminuyendo la frecuencia respiratoria y realizando respiraciones profundas (14).

La pared torácica del recién nacido es inmadura y complaciente, predisponiendo a la formación de atelectasias y disminución de la capacidad residual funcional. En las enfermedades que disminuyen la compliance pulmonar: taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de distress

respiratorio, síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial, neumonía o edema pulmonar, se produce disminución del volumen corriente. Para alcanzar una ventilación minuto suficiente, la frecuencia respiratoria debe elevarse. La hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica o respiratoria asociadas, a su vez incrementan aún más la taquipnea (15).

En la Tabla 4 se resume lo que acontece en las enfermedades respiratorias según el mecanismo subyacente que interviene.

Tabla 4. Mecanismos fisiopatológicos de taquipnea en enfermedades respiratorias (14,16,17).

Enfermedad Respiratoria	Ejemplo	Mecanismos de Taquipnea
Obstrucción de la vía aérea	Bronquitis, enfisema aspiración cuerpo extraño	Respiración a volúmenes pulmonares altos para mantener la vía aérea abierta
	Asma bronquial, bronquitis	Activación de fibras C por edema e inflamación de la mucosa. Activación de receptores de estiramiento ante la presencia de hiperinsuflación
Enfermedades del parénquima	Atelectasia, neumonectomía	Disminución del volumen pulmonar, reflejo de deflación por activación de receptores de estiramiento. Hipoxemia por alteración de relación V/Q
	Edema pulmonar, neumonía, fibrosis pulmonar	Activación de fibras C por edema (receptores J) Disminución de distensibilidad pulmonar.(receptores de estiramiento)
Alteraciones de la pared torácica	Xifoescoliosis, pectum excavatum severo	Disminución de distensibilidad torácica aumento del trabajo elástico. Compensa movilización de volúmenes pulmonares pequeños aumentando la FR
	Tórax inestable, neumotórax	Activación voluntaria por dolor y ansiedad
	Neumoperitoneo, ascitis, obesidad	Aumento de trabajo elástico. Aumento de la presión abdominal disminuye capacidad residual funcional y limita movilidad diafragmática
Enfermedad vascular pulmonar	Embolia pulmonar	Hipoxemia y activación de las fibras C no mielinizadas
	Hipertensión pulmonar	Hipoxemia y activación de receptores J. Hipersensibilización de quimiorreceptores carotídeos ante insuficiencia cardíaca
	Edema pulmonar	Hipoxemia y disminución de compliance pulmonar
Alteración del sistema linfático	Linfangiectasia	Disminución de la compliance pulmonar
	BALT (Tejido Linfoide Asociado a Bronquios)	Hipoxemia y obstrucción de vía aérea
	Quilotórax	Hipoxemia y alteración de la mecánica pulmonar

CONCLUSIÓN

En suma la taquipnea es la resultante de diversos mecanismos que pueden estar presentes en un niño, es un signo clínico que alerta la presencia de enfermedades respiratorias y no respiratorias subyacentes. Tener conocimiento de los fundamentos fisiológicos del control de la respiración nos ayuda a comprender el efecto de las diferentes enfermedades sobre la frecuencia respiratoria y también puede ayudarnos a sospecharlas o buscarles en pacientes que presentan este signo.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Fleming S. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet* 2011; 377: 1011–18.
2. Bloomfield D. Tachypnea. *Pediatr Rev* 2002;23(8):294-5.
3. Bonafide C. Development of Heart and Respiratory Rate Percentile Curves for Hospitalized Children. *Pediatr* 2013;131:e1150–e1157.
4. O'Leary F, Hayen A, Lockie F, Peat J. Defining normal ranges and centiles for heart and respiratory rates in infants and children: a crosssectional study of patients attending an Australian tertiary hospital paediatric emergency department. *Arch Dis Child* 2015;100:733–737.
5. Sepanski RJ, Godambe SA and Zaritsky AL. Pediatric Vital Sign Distribution Derived From a Multi-Centered Emergency Department Database. *Front. Pediatr.* 2018;6:66.
6. Hall, John E., and Arthur C. Guyton. *Guyton & Hall Compendio De Fisiología Médica*. 12da. Ed. Barcelona Elsevier, 2008, Capítulo 41, p 505 – 512.
7. Levitsky M. *Mechanics of Breathing*. In *Pulmonary Physiology*. McGraw-Hill Companies, Inc, 8th Edition, USA, 2013, Chapter 9 Control of breathing.
8. Perpiñá M. Síndrome de hiperventilación y asma. *Arch Bronconeumol* 2004;40 (Supl 3):6-10.
9. Bertrand. P. *Enfermedades Respiratorias del Niño*. Ediciones Universidad Católica de Chile, 2da Edición, Chile, 2016, p 197 - 200.
10. Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J.* 2014; 33(2): 495 – 512.
11. West JP. *Fisiología Respiratoria*. Fundamentos 10ma Ed. Williams and Wilkins Company 2016.
12. Tsuji B, Hayashi K, Kondo N, Nishiyasu T. Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans. *Temperature.* 2016;3 (1): 146–160.
13. Tarja S. *Hormones and Breathing*. *Chest* 2002; 122:2165–2182.
14. Gary D. *Fisiopatología de la enfermedad*, 7ma Ed: www.accessmedicina.com
15. Suzanne R. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2014; 35(10): 417–429.
16. Perpiñá M. Síndrome de hiperventilación y asma *Arch Bronconeumol* 2004;40 (Supl 3):6-10.
17. Teitelbaum J. In a Page: *Pediatric signs & symptoms*. Williams and Wilkins Company 2007

VALORES DE REFERENCIA DE OXIMETRÍA DE PULSO EN PREMATUROS: SEGUIMOS EN DEUDA

REFERENCE VALUES OF PULSE OXIMETRY IN PRETERM INFANTS: STILL A DEBT

Dr. Ignacio J. Oyarzún A.¹, Dra. Alejandra Zamorano W.²

1 Pediatra, Residente Enfermedades Respiratorias del Niño, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Complejo Asistencial Hospital Sótero del Río, Profesor Asistente, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Oxygen therapy is frequent in pretermatures to treat respiratory conditions typically associated with them. Long-term use is mainly due to Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). However, the use of oxygen has been controversial in the last decade especially given the associated risk of hyperoxemia in these children. Pulse oximetry (SpO₂) is a fundamental tool to guide oxygen therapy. Different trials have found that, in pretermatures born ≤ 28 weeks of gestational age who requires oxygen, a restrictive SpO₂ target (85-89%) vs a liberal one (91-95%) may cause a higher mortality rate and enterocolitis, but less serious retinopathy. These targets are not normal SpO₂ values. Studies on SpO₂ reference values in preterm infants are scarce, heterogeneous and they do not necessarily use highly accurate and latest generation pulse oximeters. This contributes to the variation of oxygen therapy among different centers and reinforces the relevance of having SpO₂ reference values in preterm infants to safely guide oxygen therapy.

Keywords: Prematurity; pulse oximetry; reference values.

RESUMEN

La terapia con oxígeno es frecuente en prematuros para el tratamiento de patología respiratoria propia de su condición. En forma crónica la principal causa de su uso es Displasia Broncopulmonar (DBP). Sin embargo, el uso de oxígeno en prematuros ha sido motivo de debate en la última década fundamentalmente por los riesgos asociados a estados de hiperoxemia. La oximetría de pulso (SpO₂) es una herramienta fundamental para guiar la oxigenoterapia. En prematuros que nacen ≤ 28 semanas de edad gestacional que requieren oxígeno, distintos estudios han demostrado que una meta de SpO₂ restrictiva (85-89%) vs liberal (91-95%) tendría mayor mortalidad y enterocolitis, pero menor retinopatía grave. Estas metas no son valores normales de SpO₂. Los estudios sobre valores de referencia de SpO₂ en prematuros son limitados, heterogéneos y no necesariamente con oxímetros de última generación de mayor precisión. Esto contribuye a que la oxigenoterapia sea variable entre distintos centros y refuerza la relevancia de contar con valores de referencia de SpO₂ en prematuros para guiar con seguridad el uso de oxígeno.

Palabras clave: prematuridad, oximetría de pulso, valores de referencia.

INTRODUCCIÓN

Prematuridad, displasia broncopulmonar y oxigenoterapia

La prematuridad, definida como los recién nacidos (RN) < 37 semanas de edad gestacional, tiene una incidencia global de 15 millones por año, cifra variable según cada país, siendo reportado entre un 5 a 18% del total de RN vivos (1). En Chile, la tasa global de prematuridad es cercana a un 7,2%. De estos, cerca de un 1% son prematuros extremos, que corresponden al grupo de menores de 32 semanas de edad gestacional al nacer y/o menores de 1500 gramos de peso de nacimiento, estimándose alrededor de 1500 casos nuevos por año.

La prematuridad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal, y además mientras menor edad gestacional y menor peso de nacimiento existe mayor probabilidad de presentar complicaciones. Dentro de las

principales comorbilidades que afectan a este grupo de niños se encuentra la Displasia Broncopulmonar (DBP). En Estados Unidos se ha reportado una incidencia de DBP de un 3 a 50% dependiendo de la definición utilizada, estimándose 10.000 a 15.000 nuevos casos por año (3). El grupo colaborativo NEOCOSURE ha reportado hasta un 25% de DBP (Definido como uso de oxígeno a las 36 semanas post conceptuales), alcanzando hasta un 64% de incidencia en RN de 24 a 25 semanas de nacimiento (4).

La DBP es la principal indicación de oxigenoterapia crónica en pediatría (5). En nuestro medio, Palomino et al (6) reportaron que al igual que en otros centros del mundo, un 7% del total de prematuros extremos nacidos en centros hospitalarios de Chile entre los años 2000-2004 requerían oxígeno domiciliario, debido principalmente a DBP. Pittaluga y cols en el programa de seguimiento de 807 prematuros extremos nacidos entre los años 2009 y 2015 en el Hospital Sótero del Río (Puente Alto, Chile), reportaron un 28% de DBP si es definida como uso de oxígeno durante los primeros 28 días de vida y cercano a un 15% si es definida como uso de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional. Del total de prematuros, un 5% fue dado de alta con oxígeno domiciliario (Datos no publicados).

A pesar de ser una conducta habitual en las distintas

Correspondencia:

Dr. Ignacio Oyarzún A.
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguanay 362
Santiago
Correo electrónico: ijoyarzu@uc.cl

unidades de neonatología, la indicación de oxígeno y la meta de saturación que se exige a cada niño es muy heterogénea entre distintos centros y ha sido un tema de controversia en la última década. Los objetivos de esta revisión son describir la forma en que determinamos hipoxemia en prematuros y sus limitaciones, guiados principalmente por la oximetría de pulso, la evidencia respecto a las metas de saturación según la edad gestacional y contexto clínico del paciente y finalmente analizar la importancia de contar con valores de referencia de saturación en prematuros sanos para poder guiar de manera adecuada la oxigenoterapia.

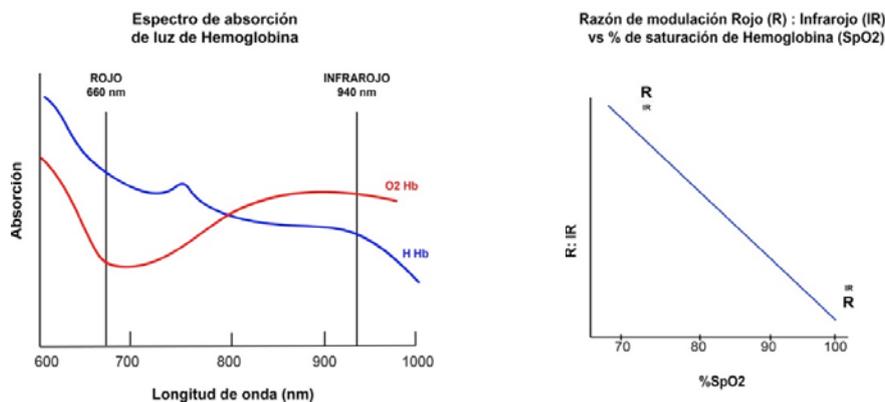
OXIMETRÍA DE PULSO: Nuevas tecnologías y uso en neonatología

Hoy en día, la forma en que determinamos los requerimientos de oxígeno y el estado de oxigenación de nuestros pacientes se basa fundamentalmente en la oximetría de pulso. Esta tecnología tiene sus orígenes en la década del 70, cuando Aoyagi y Kishi descubrieron que los cambios pulsátiles del compartimiento arterial en el rango de absorción de luz roja e infrarroja de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada podrían

ser usados para calcular la saturación de oxígeno de pulso (SpO_2). Fue a mediados de los 80 en que su uso se hizo más frecuente en pediatría, llegando a las unidades de neonatología, convirtiéndose de este modo en la principal forma no invasiva de monitorización continua del estado de oxigenación en los RN (7-9).

El principio fundamental de esta tecnología es la estimación de la saturación de hemoglobina basado en la diferencia de absorción de luz en la longitud de onda roja (660nm) e infrarroja (940nm). La relación entre luz roja e infrarroja (razón de modulación rojo:infrarrojo) nos permite estimar la saturación de la hemoglobina. Es así como la hemoglobina oxigenada absorbe menos la luz roja y más la luz infrarroja. Por lo tanto, una razón de modulación rojo:infrarrojo menor se relaciona con mayores niveles de saturación de hemoglobina. Estas propiedades de la oximetría de pulso se resumen en Figura 1. Una forma de recordar esto es en base a los principios básicos de absorción y reflejo de luz en los objetos que nos rodean. Por ejemplo, una manzana de color rojo refleja más el rojo y lo absorbe menos, esto hace que la veamos de ese color. La hemoglobina oxigenada tiene un comportamiento similar, absorbe menos la luz roja y la refleja más, por lo tanto la sangre oxigenada la vemos de color rojo.

Figura 1. Espectro de absorción de luz de hemoglobina y estimación de saturación de hemoglobina.



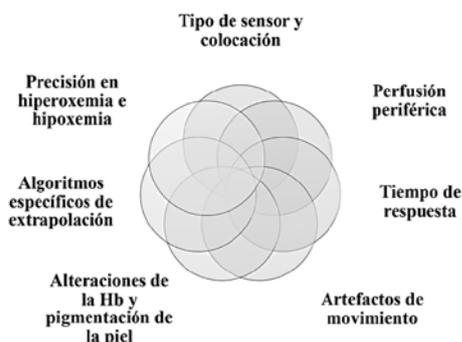
Las principales limitaciones de esta técnica para la estimación de la saturación de la hemoglobina están dadas por el tipo de sensor y su colocación. Una colocación inadecuada podría crear un shunt óptico, alterando así la medición; la perfusión periférica puede limitar la detección de hemoglobina en sangre y por lo tanto su absorción de luz; el tiempo de respuesta o promediación programado en el equipo de oximetría influye en la precisión para detectar e informar los eventos de hipoxemia. A mayores tiempos de promediación es más probable que se subestimen caídas en la saturación. Es importante considerar el objetivo de nuestra medición (Ej. Monitorización en unidad de cuidado intensivo versus estudio preciso de hipoxemia) y en base a esto ajustar la precisión que necesitamos en nuestro equipo. Los artefactos por movimiento pueden alterar la absorción no pulsátil del haz de luz, creando artefactos en la oximetría; al igual que alteraciones de la hemoglobina y pigmentación de la piel. Existen algoritmos específicos de extrapolación de la

información obtenida por cada equipo para la estimación de la saturación de hemoglobina; y finalmente, la precisión en los rangos de hiperoxemia e hipoxemia, habiéndose descrito que niveles de saturación de SpO_2 bajo 70-80% tendrían una mayor dispersión en los valores reales de oxígeno en gases de sangre arterial concomitantes (10). En la Figura 2 se resumen las principales limitaciones de la oximetría de pulso.

Los nuevos oxímetros de pulso con tecnología de extracción de señal (SET, por su sigla en inglés) han permitido procesar y eliminar los ruidos que no provienen de la señal pulsátil arterial, permitiendo separar los artefactos dados por el movimiento, mejorando así la precisión de su medición. Otra innovación de esta tecnología es la identificación de la calidad de señal (IQ Signal), que permite comprobar en forma permanente si la medición del oxímetro es la adecuada en cada pulsación (11-13). Dado las ventajas descritas de la tecnología SET es que su uso en neonatología es cada vez más aceptado. Al

comparar distintos tipos de oxímetros en neonatos, se ha podido determinar que la sensibilidad y especificidad para detectar verdaderos episodios de hipoxemia y bradicardia es superior al utilizar la tecnología de extracción de señal (11,14).

Figura 2. Factores que determinan la medición de oximetría de pulso.



USO DE OXÍGENO EN PREMATUROS: Riesgos y beneficios

El uso de oxígeno en prematuros ha sido controversial y tema de estudio en la última década. Un uso liberal tiene el riesgo de hiperoxemia y estrés oxidativo, los cuales se han relacionado con mayor incidencia de retinopatía del prematuro y ceguera. El uso restrictivo tiene el riesgo de hipoxemia, que se ha relacionado con una mayor mortalidad. El grupo colaborativo NeOproM el año 2003 coordinó 5 ensayos clínicos randomizados (SUPPORT en Estados Unidos, BOOST2 en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda y el Canadian COT en Canadá) con un n total de 4965 RN prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional, con el objetivo de poder determinar el nivel de saturación ideal en esta población en base a la SpO_2 , comparando una meta de saturación entre 85-89% vs 91-95% hasta las 36 semanas post concepcionales o la suspensión de la oxigenoterapia (15). El metanálisis de los resultados obtenidos determinó que un objetivo de saturación menor aumenta la mortalidad a los 18 y 24 meses de edad corregida con un RR 1.16 (95%IC 1.03-1.31) y Enterocolitis necrotizante con un RR 1.24 (95%IC 1.05-1.47). A su vez, disminuye la incidencia de retinopatía del prematuro que requiere tratamiento, con un RR 0.72 (95%IC 0.61-0.85) (16). Sin embargo, estos objetivos de saturación no son valores de referencia de normalidad de SpO_2 , dado que se incluyeron prematuros extremos en los cuales se determinó que requerían oxigenoterapia por diversos motivos. No son estudios que evalúen los niveles de saturación normal en población sin necesidad de oxígeno.

Por otro lado, en niños con DBP con requerimiento de oxígeno, su uso en forma crónica en domicilio ha demostrado beneficio en disminuir la frecuencia de desaturaciones intermitentes y mejoría de la arquitectura del sueño; menor riesgo de muerte súbita; disminución de hipertensión pulmonar; disminución de la resistencia de la vía aérea, aumento de la compliance pulmonar y disminución de trabajo respiratorio; efecto positivo sobre el crecimiento y neurodesarrollo. Esto ha determinado que sea una práctica habitual la indicación de

oxigenoterapia al momento del alta hospitalaria en niños en que se ha establecido que requieren oxígeno (5).

TOMANDO DECISIONES RESPECTO A OXIGENOTERAPIA: ¿Cuándo? ¿Cuanto?

La forma de decidir los requerimientos de oxígeno en prematuros al momento del alta es otro punto de controversia. La realización de oximetría de pulso previo alta y los valores para definir eventos de desaturación y/o necesidad de oxigenoterapia es variable entre distintos centros del mundo e incluso en distintos centros dentro de un mismo país (17). En nuestro medio se recomienda la realización de oximetría de pulso nocturna de 8 a 12 horas en prematuros <32 semanas de edad gestacional al nacimiento y/o <1500 gr con diagnóstico de DBP previo al alta o a la semana 36 post concepcional, con el objetivo de determinar requerimientos de oxígeno y severidad de la DBP. La guía del Ministerio de Salud de Chile del año 2009 de DBP, determinó por consenso de expertos, criterios de saturación con un objetivo de $SpO_2 > 95\%$ en >44 semanas post concepcionales con retina madura o hipertensión pulmonar y SpO_2 entre 92-94% en < 44 semanas post concepcionales o con retina inmadura (18). Sin embargo, hoy en día no existen valores de referencia de oximetría de pulso en niños prematuros que nos permitan determinar con exactitud los valores de saturación normal y los eventos de desaturación que consideraremos alterados.

VALORES DE REFERENCIA DE OXIMETRÍA DE PULSO EN PREMATUROS

Como hemos señalado previamente, a pesar del amplio uso de la oximetría de pulso en neonatología, existen escasos estudios que han intentado determinar valores de referencia en prematuros. Desde el año 1991 se han publicado 6 estudios, ninguno realizado en nuestro medio (19-24). Las características principales de estos estudios se resumen en Tabla 1. La principal limitación para poder utilizar estos valores reportados ha sido el escaso número de pacientes incluidos en los diferentes estudios, variando entre 15 a 66 niños; la definición de prematuro "sano" utilizada, debido a las múltiples comorbilidades de este grupo de niños, lo que dificulta tener un patrón de normalidad; la variabilidad en la edad post concepcional en que se ha realizado la oximetría de pulso, variando entre 48 horas a 37 semanas post concepcionales; el equipo utilizado, ya que en la mayoría de los estudios señalados no se ha utilizado tecnología de extracción de señal, lo que resulta en valores de menor precisión y confiabilidad.

En este contexto, es que resulta fundamental contar con valores de referencia de oximetría de pulso en prematuros. De este modo, podríamos determinar con mayor claridad quienes requieren oxígeno al momento del alta y cuanto se debe exigir como meta de saturación, en relación a valores obtenidos de prematuros que normalmente no requieren oxígeno. Contar con estos valores sería de gran ayuda para una mayor precisión en la oxigenoterapia y evitar así los efectos de la hiperoxemia o hipoxemia.

Tabla 1. Resumen de estudios publicados con valores normales de saturometría de pulso en prematuros.

Año	País	Autor	n	EG de RN (semanas)	Edad al realizar SpO ₂	Equipo utilizado	Tiempo de promediación utilizado en equipo	Promedio SpO ₂ (Rango)	p5
1991	UK	Poets (19)	66	25 - 32	37-46 semanas	Nellcor 100	Pulso a pulso	99,4 (88,9-100)	94,3
1993	UK	Richard (20)	55	30 - 36	1 semana de vida	Nellcor 200	Pulso a pulso	99,4 (90,7 - 100)	65,5
2011	UK	Harigopal (21)	43	29 - 36	2 semanas de vida	Nellcor 595	(*)	95 (92 - 99)	(*)
2012	USA	Rhein (22)	52	27 - 31	> 35 semanas, sin O ₂ por una semana	Masimo RAD 7	2 segundos	98,8 (95 -100)	96
2014	CAN	Shah (23)	60	35 - 41	48 horas de vida	Nellcor 600	2 a 3 segundos	96,5 (*)	(*)
2016	AUST	Rath (24)	15	24 - 26	37 semanas	Masimo RAD 7	2 segundos	97 (*)	(*)

EG: edad gestacional; RN: recién nacido; SpO₂: oximetría de pulso; UK: Reino Unido, USA: Estados Unidos, CAN: CANADA, AUST: Australia; PT: Pretermino, T: Terminó; () información no reportada.

CONCLUSIÓN

La oximetría de pulso es el método más utilizado para monitorizar y diagnosticar hipoxemia. Existen nuevas tecnologías que permiten que sus mediciones sean más confiables. En las unidades de neonatología cada vez se está usando más la tecnología de extracción de señal que ha demostrado una mayor precisión en identificar verdaderos episodios de desaturación. La evidencia actual se ha centrado en definir metas de saturación en base a oximetría de pulso en pacientes que ya requieren oxígeno, sobre todo basándose en los riesgos que puede tener la hiperoxemia o hipoxemia en mortalidad o discapacidad (neurodesarrollo, retinopatía, entre otros). Respecto a valores de saturación normal en prematuros que no requieren oxígeno existe evidencia limitada. A la fecha existen pocos estudios, de alta heterogeneidad respecto al tipo de paciente y equipos de oximetría utilizados, lo que hace que no necesariamente sean resultados aplicables a nuestro medio. Es por este motivo que hoy en día la decisión del uso de oxigenoterapia se basa principalmente en consenso en base a la literatura disponible. En este contexto Cherian y cols proponen que es importante considerar que las metas de saturación varían en distintos momentos en la vida de un prematuro. Su uso en sala de reanimación debiera ser cauteloso, considerando niveles de SpO₂ entre 85-92% en los primeros 10 minutos de vida. Posteriormente las metas debieran ser entre 91-95% hasta las 36 semanas de edad post concepcional. Previo al alta, se debe optimizar un crecimiento y desarrollo adecuado, con promedio de SpO₂ entre 93 a 95%. Una vez en domicilio, y en fase de suspensión de oxígeno deberíamos mantener SpO₂ entre 93-95% con menos del 5% del tiempo bajo 85% y menos del 5% del tiempo bajo 90% de SpO₂ (25).

La oxigenoterapia en prematuros continúa siendo

motivo de controversia. Es fundamental contar con mayores estudios que evalúen valores normales de SpO₂ en prematuros. De este modo podremos guiar con mayor precisión la oxigenoterapia en un grupo de niños vulnerables a los riesgos del uso excesivo o insuficiente de oxígeno.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

- Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41 (7): 387-391.
- Ministerio de Salud de Chile. Departamento de estadística e información en salud (DEIS), 2014. En <http://www.deis.cl>
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatr* 2010;126 (3): 443-56.
- Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL. Survival and morbidity of very low birth weight infant in a South American neonatal network. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112 (5):405-12.
- Luna Paredes MC, Asensio de la Cruz O, Cortell Aznar I, Martínez Carrasco MC, Barrio Gómez de Agüero MI, Pérez Ruiz E, et al. Oxygen therapy in acute and chronic conditions: Indications, oxygen systems, assessment and follow-up. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(2):161-74.
- Palomino MA, Morgues M, Martínez F. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Hum Dev.* 2005;8(2):143-9.
- Tin W, Lal M. Principles of pulse oximetry and its clinical

- application in neonatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):192-7.
8. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics.* 2011;128 (4): 740-52.
 9. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understandings its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med.* 2013; 107(6):789-99.
 10. Ross PA, Newth CJ, Khemani RG. Accuracy of pulse oximetry in children. *Pediatrics* 2014;133(1):22-9.
 11. Barjer SJ. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg.* 2002; 95(4):967-72.
 12. Sola A, Chow L, Rogido M. Pulse Oximetry in neonatal care in 2005. A comprehensive state of the art review. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62(3):266-81.
 13. Baquero H, Alviz R, Castillo A, Neira F, Sola A. Avoiding hiperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO2 monitors. *Acta Pediatr.* 2011; 100(4):515-8.
 14. Hay WW Jr, Rodden DJ, Collins SM, Melara DL, Hale KA, Fashaw LM. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol.* 2002; 22(5):360-6.
 15. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care of preterm infants. *Lancet.* 2017;389(10079):1649-1659.
 16. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011190.
 17. Wellington G, Campbell AJ, Elder DE. Oximetry for preterm infants at neonatal discharge: What is current practice in New Zealand and Australia?. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52 (3):333-7.
 18. Ministerio de Salud. Guía clínica de Displasia Broncopulmonar. Santiago:Minsal;2009.
 19. Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, Arrowsmith WA, Salfields SA, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 2: Preterm infants at discharge from special care. *Arch Dis Child.* 1991; 66(5):574-578.
 20. Richard D, Poets CF, Neale S, Stebbens VA, Alexander JR, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm neonates without respiratory failure. *J Pediatr.* 1993;123(6):963-8.
 21. Harigopal S, Satish HP, Taktak AF, Southern KW, Shaw NJ. Oxygen saturation profile in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(5):F339-42.
 22. Rhein L, Simoneau T, Davis J, Correia C, Ferrari D, Monuteaux M et al. Reference values of nocturnal oxygenation for use in outpatient oxygen weaning protocols in premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(5):453-9.
 23. Shah PS, Hakak H, Mohamed A, Shah J, Young J, Kelly E. Oxygen saturation profiles in late-preterm and term infants: a prospective cohort study. *J Perinatol.* 2014; 34(12):917-20.
 24. Rath C, Kluckow M. Oxygen saturation profile of term equivalent extreme preterm infants at discharge – comparison with healthy term counterparts. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3):e94-8.
 25. Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. *Pediatr Respir Rev.* 2014 Jun;15(2):135-41.

PROGRESOS EN FARMACOTERAPIA EN FIBROSIS QUÍSTICA

ADVANCES IN FARMACOTHERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS

Dra. Francisca V. Córdova. ¹, Dra. María Ester Pizarro ²

¹ Pediatra. Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Clínico Asistente Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is an autosomal recessive multisystemic disease caused by a mutation in the gene encoding the CFTR protein (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). For decades treatments were focused on pulmonary and extrapulmonary symptoms, but in recent years new treatments based on genetics and CFTR mutations have been proposed. The first treatment to appear was genetic therapy, which did not show long-term benefits. These new treatments have allowed a more individualized scheme by using potentiators and modulators of CFTR. Phase III studies and systematic revisions have demonstrated pulmonary function improvement, lower rates of FEV1 decline, reduction in pulmonary exacerbations, BMI improvement and better chloride transport revealed by the sweat test. Recent literature has also shown that these effects persist in the long term.

Keywords: Cystic fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, children.

RESUMEN

La Fibrosis Quística es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva causada por la mutación del gen que codifica al canal CFTR (proteína de regulación de transmembrana de Fibrosis Quística). Desde hace varias décadas se han utilizado tratamientos enfocados en síntomas pulmonares y extrapulmonares, pero los últimos años han surgido tratamientos basados en genética y mutaciones del CFTR. Inicialmente fue la terapia génica, la cual a largo plazo no demostró beneficios. Las nuevas terapias han permitido un tratamiento individualizado, mediante potenciadores y moduladores del CFTR, demostrándose en estudios fase III y revisiones sistemáticas mejoría en la función pulmonar, disminución de la velocidad de declinación del VEF1, reducción de exacerbaciones pulmonares, mejoría del IMC y del transporte de cloro medido en test del sudor, observándose efectos mantenidos a largo plazo.

Palabras clave: fibrosis quística, proteína reguladora de transmembrana de fibrosis quística, niños.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica. En Chile se estima una incidencia de 1:8.000 a 1:10.000 recién nacidos (1). Se produce por una mutación en el gen que codifica para CFTR (proteína de regulación de transmembrana de Fibrosis Quística) que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, locus 31.2 (7q31.2). Esta proteína está ubicada en la porción apical de la membrana de células epiteliales tales como vía aérea, páncreas, intestino, sistema hepatobiliar, tracto genital y glándulas sudoríparas (2) y se encarga de una adecuada secreción y absorción de electrolitos a través del epitelio, creando un gradiente osmótico para fluidificar secreciones (3). Su mutación producirá una secreción defectuosa de cloro y bicarbonato epitelial y una absorción de sodio aumentada (4), lo que conlleva a un aumento de la viscosidad de la secreción mucosa (5). Además presenta un rol absorbivo en algunos epitelios estructurales como las glándulas sudoríparas, por lo que su defecto genera deshidratación (3).

Se han reportado más de 2000 mutaciones distintas del CFTR, sin embargo, la mayoría son variantes que no producen

enfermedad clínica y sólo cerca de 200 son responsables de enfermedad. La mutación más frecuente es una delección de fenilalanina en posición 508 (F508del), presente en dos tercios de los alelos fibroquísticos en el mundo (4,6,7).

TIPOS DE MUTACIONES

Existe una clasificación funcional de la mutación del CFTR, dividiéndose en 6 clases (Figura 1) (8):

- Clase I: presenta alteración en la biosíntesis, hay RNAm inestable o codon stop, lo que se traduce en una ausencia de la producción de la proteína
- Clase II: hay un defecto en el tráfico proteico, lo que resulta en una disminución en la cantidad de CFTR en la superficie celular
- Clase III: activación inefectiva de la proteína y defecto en la regulación del canal de cloro
- Clase IV: canal con actividad residual por disminución de conductancia, causando una permeabilidad anormal al cloruro
- Clase V: producción normal de CFTR pero disminución en la cantidad por empalme aberrante
- Clase VI: alto recambio del CFTR en la superficie apical o defecto en su regulación (3).

Correspondencia:

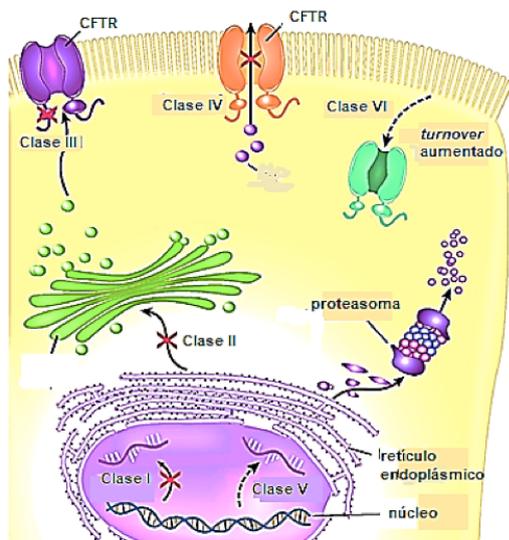
Dra. María Ester Pizarro

P. Universidad Católica de Chile

Lira 85, Santiago de Chile

Correo electrónico: mepizarr@med.puc.cl

Figura 1. Tipos de alteraciones del CFTR.



- Clase I: no hay síntesis de CFTR
 Clase II: alteración en el transporte de la proteína
 Clase III: activación y/o regulación inefectiva
 Clase IV: conducción disminuida
 Clase V: disminución en cantidad de proteína funcionante
 Clase VI: remoción rápida en la membrana apical

Cada individuo presenta distintos fenotipos determinados por la actividad del CFTR, la cual depende de la mutación de los dos alelos que impactan en la función y cantidad del canal. En general, los pacientes con pérdida en la función de los dos alelos (mutaciones clase I - III) tienen baja actividad en el CFTR (< 10% de lo normal) y enfermedad pulmonar de mayor severidad e insuficiencia pancreática. Por el contrario, pacientes con al menos un alelo funcional (clase III - VI) tienen actividad de CFTR > 10% de lo normal, enfermedad pulmonar menos severa y suficiencia pancreática (3).

NUEVAS TERAPIAS

El tratamiento de la Fibrosis Quística en la actualidad es fundamentalmente sintomático, interrumpiendo el círculo de retención de moco, infección e inflamación. Consiste fundamentalmente en el uso de antibióticos antipseudomónicos, compensación de la insuficiencia pancreática exocrina, aumento de la ingesta calórica y movilización de secreciones respiratorias mediante la kinesioterapia (5). A pesar de los avances en el tratamiento, la mayor causa de muerte de los pacientes con Fibrosis Quística es la insuficiencia respiratoria en individuos que no logran recibir a tiempo un trasplante pulmonar (5). Por lo anterior, se han seguido buscando nuevos tratamientos, que busquen corregir la expresión del defecto génico, lo que podría retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad, poniendo énfasis en el tratamiento de terapia génica y moduladores de CFTR con especial interés en este último (4).

Terapia génica

Se basa en la inserción de una copia de cDNA que codifica un CFTR normal dentro de las células respiratorias defectuosas utilizando distintos vectores dentro de los que se encuentran agentes virales como adenovirus. Diversos estudios han demostrado que se generan efectos transitorios sobre la función y expresión del CFTR, no obstante, no se ha podido demostrar efectos a largo plazo por la corta duración de su efectividad e indeseada respuesta inflamatoria secundaria a los vectores (4,7,9). En el año 2016 se publicó una revisión Cochrane que incluyó 4 estudios randomizados controlados, con un total de 302 pacientes desde los 12 años de edad, en donde no se logró observar diferencias a largo plazo respecto al placebo en el número de exacerbaciones ni diferencias en la función pulmonar; además, como efecto adverso se observaron síntomas *flu-like* (10).

Terapia moduladora del CFTR

Se ha visto un progreso desde la etapa preclínica al uso clínico, teniendo como objetivo tratar la causa subyacente del defecto en la proteína CFTR, mejorando su tráfico, expresión o función, modulando la falla del canal e identificando pequeñas moléculas capaces de corregir las proteínas de CFTR anormales (3,4). Dentro de ellos, existen los potenciadores que aumentan el flujo de iones a través de la activación del CFTR, para pacientes con mutaciones clase III que tienen cantidades normales de CFTR en la superficie celular, pero con defecto primario en su apertura (3). Por otro lado, están los correctores de CFTR que reparan el procesamiento del CFTR defectuoso, facilitando su maduración y liberación a la membrana plasmática. Utilizados para pacientes con mutaciones clase II que presentan un mal plegado proteico, el que es retenido en el retículo endoplásmico y prematuramente degradado (3).

Existen diversos estudios, dentro de los que se encuentran en aplicación a pacientes correctores vía oral tales como Ivacaftor y Lumacaftor + Ivacaftor. En fase 3 se encuentran Ataluren, VX-661 (Tezacaftor) + Ivacaftor.

Sobre el Ivacaftor (VX-770, Kalydeco®) (4,11-13), es el primer modulador aprobado por la FDA desde el año 2012 para mayores de 6 años. Es un potenciador de la función del CFTR, que participa sobre las mutaciones tipo III (mutación en al menos 1 alelo), activando el CFTR defectuoso en la superficie celular, y estabilizándolo para mantenerlo abierto. Se ha visto que disminuyen las concentraciones de cloruro en el test del sudor y logra una actividad de 35 - 40% de la función normal. Utilizando células recombinantes de se ha visto que aumenta el tiempo de apertura del canal de 5 a 50% en mediciones electrofisiológicas (14). En un estudio randomizado controlado con pacientes de 12 años y mayores con Fibrosis Quística con mutaciones clase III en al menos un alelo, se ha visto a las 24 semanas un aumento del VEF1 basal de 10% del predicho, además de tener 55% menos de exacerbaciones pulmonares a las 48 semanas ($p < 0.001$), aumento de 2.7 kg en relación con los pacientes que reciben placebo ($p < 0.001$) (15). Similares resultados se han visto en el grupo de 6 a 11 años en estudio doble ciego randomizado controlado, con mejoría del VEF1 en un 12.5% ($p < 0.001$), con efectos en la función pulmonar evidenciados a las 2 semanas, aumento de peso de 2.8 kg a las 48 semanas ($p < 0.001$), y mejoría en la medición del test del sudor en -53.5 mmol/L ($p < 0.001$) en relación al placebo (16). Estudios de fase III desde los 2 años (17) han demostrado reducción significativa en la concentración de cloro en el test del sudor incluso a las 24 semanas de tratamiento (-46.9

mmol/L, $p < 0.001$) y mejoría del zIMC (0.4, $p < 0.001$). Los beneficios persisten a 3 años del estudio (12). In vitro, se ha visto que podría ayudar en mutaciones clase IV y V en adultos, pero aún no en niños. Como efectos adversos se ha visto tos en un 56% de los pacientes, vómitos en un 30% y aumento de pruebas hepáticas en un 15% (17). En una revisión Cochrane (18) que incluyó RCT de potenciadores vs placebo, con 167 pacientes en total, 52 de ellos pacientes pediátricos, se observó mejoría del VEF1 con OR 10.44 IC 95% 8.56-12.32.

Otro medicamento en estudio es el Lumacaftor (VX – 809) (4,19,20), corrector de CFTR que actúa en mutaciones tipo II, movilizando la proteína de CFTR defectuosa al lugar adecuado en la membrana celular de las vías respiratorias y mejoría de función pulmonar como canal de cloruro a un 14%. Se ha visto un beneficio limitado como monoterapia, sin beneficios clínicos después de uso a los 28 días en 4 distintas dosis; por lo anterior, se ha estudiado la combinación con Ivacaftor (Orkambi®) desde los 12 años, en asociación en homocigotos. Dos estudios fase III doble ciego controlados llamados TRAFFIC y TRANSPORT (números NCT01807923 y NCT01807949 respectivamente), ha demostrado mejoría en el valor de VEF1 a las 24 semanas de 2.6 – 4% y disminución de exacerbaciones en 30 – 39% (20), además de mejorar el transporte de cloruro en 25% (21). En dos estudios fase III (22,23) se probó eficacia y seguridad en pacientes entre 6 a 11 años. Dicha combinación ha sido aprobada por la FDA desde el año 2015 para mayores de 12 años en homocigotos de F508del y extensión a mayores de 6 años en septiembre del 2016. No se han visto beneficio en heterocigotos (7). Se ha visto que el Lumacaftor produce inducción enzimática de CYP3A, lo que produce que se requieran elevadas dosis de Ivacaftor para obtener buenos resultados, por lo anterior, se ha probado el uso de Tezacaftor en estudio fase III, mostrando mejoría de la función respiratoria valor en VEF1 con mutaciones en monocigotos y heterocigotos (7).

Por otro lado, para las mutaciones tipo I se ha desarrollado Ataluren (PTC124 - Translarna ®), corrector de producción, que promueve la lectura a través de codones truncados prematuramente en el mRNA de CFTR, también conocidas como mutaciones sin sentido, desmostrando que aumenta la expresión del CFTR y mejora el transporte de cloro. En una revisión de Cochrane año 2017 (24) se observó beneficio en el VEF1 sólo en el subgrupos de pacientes que no utilizan tobramicina inhalada crónica, creyéndose que este antibiótico podría interferir en el mecanismo de acción de Ataluren. En los últimos estudios de fase III, se observó en pacientes sin uso de tobramicina falla en demostrar mejoría en la función pulmonar o en la tasa de exacerbaciones pulmonares comparados con placebo, por lo que se discontinuó su uso en marzo del 2017, viéndose mayores usos futuros en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne y enfermedad de Hurler (25).

Basado en todas estas terapias y sus targets específicos, se estima que sobre el 50% de todos los pacientes con Fibrosis Quística podrían ser tratados (26).

A pesar de los grandes beneficios que se han observado, un punto desfavorable es el costo elevado que presentan estos medicamentos, no pudiendo ser administrados a una gran cantidad de población afectada, limitando su uso y potenciales beneficios. Otro punto a considerar es la eficacia, dado que los efectos de Kalydeco® se han visto superiores en relación a Orkambi, lo que podría deberse a interacciones entre lumacaftor e ivacaftor. Y por último, deben considerarse los efectos adversos dado que podrían contribuir a un

deterioro en la calidad de vida de algunos pacientes (27).

Existen otros tratamientos llamado “bypassing CFTR” (7) que no han demostrado resultados favorables en pacientes con fibrosis quística, tales como inhibidores del ENaC, con los que no se ha visto mejoría de la función pulmonar a los 6 meses con amiloride inhalado y limitada potencia con vida media corta. Otros medicamentos como activadores de canales de cloro han fallado en demostrar mejoría en función pulmonar y disminución de exacerbaciones.

Hay otro tipo de estabilizadores y amplificadores del CFTR aún en estudios de fase I y II, por lo que aún no se sabe si tendrán beneficios clínicos en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

Las nuevas terapias están dirigidas a corregir el trastorno fisiopatológico básico o directamente a modular las distintas mutaciones del CFTR. Estos nuevos tratamientos permitirían evitar el progreso de la enfermedad pulmonar, sin embargo, no deben usarse como monoterapia, sino que deben ser usadas en adición al tratamiento estándar. Debido a la limitada actividad de los actuales correctores CFTR, moduladores más potentes necesitan ser desarrollados para todos los pacientes con FQ, pero por el momento han permitido un objetivo terapéutico basado en la individualidad de cada paciente y con vistas a que en un futuro pueda ser aplicable a un importante número de esta población afectada.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Chile. Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento 2012. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística; 2012. p. 1–76. Available from: https://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia_clinica_fq_2012.pdf
 2. Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992;68(4):809–18.
 3. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ* 2016;30:i859.
 4. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther* 2017;170:205–11.
 5. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin Chem* 2018;64(6):898–908.
 6. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(8):662–74.
 7. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46(6):e165–75.
 8. Banjar H, Angyalosi G. The road for survival improvement of cystic fibrosis patients in Arab countries. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2015 ;2(2):47–58.
- ong-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic

- fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014 ;2(11):902–10.
14. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci* 2009 Nov 3;106(44):18825–30.
 15. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Devinek P et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011;365(18):1663–72.
 16. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(11):1219–25.
 17. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4(2):107–15.
 18. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2015 Mar 26;(3):CD009841.
 19. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM. Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(S40):S3–13.
 20. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3):220–31.
 21. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(46):18843–8.
 22. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):912–20.
 23. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(7):557–67.
 24. Aslam A, Jahnke N, Remington T, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2017;24(1):32–4.
 25. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007;447(7140):87–91.
 26. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2016;7:1–20.
 27. Zhang W, Zhang X, Zhang YH, Strokes DC, Naren AP. Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients homozygous for Phe508del-CFTR. *Drugs Today (Barc)* 2016 ;52(4):229–37.

NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECII EN NIÑO INMUNOCOMPETENTE: REVISIÓN DE UN CASO

PNEUMOCYSTIS JIROVECII IN IMMUNOCOMPETENT CHILDREN: A CASE REPORT

Dra. Roxana Aznarán ¹, Dra. Alejandra Zamorano ²

¹ Pediatra, Hospital Regional Docente de Trujillo-Perú.

² Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Complejo Asistencial Hospital Sótero del Río, Profesor Asistente, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

We describe an unusual case of severe pneumonia due to *Pneumocystis jirovecii* in a previously healthy 2-month-old patient who had been hospitalized for RSV bronchiolitis.

Keywords: *jirovecii*, *pneumocystis*, immunocompetence, children.

RESUMEN

Se describe un caso inusual de neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente de 2 meses de vida previamente sano, quien había sido hospitalizado por una bronquiolitis por VRS.

Palabras clave: *jirovecii*, *pneumocystis*, inmunocompetente, niños.

INTRODUCCIÓN

La Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) ha sido reconocida durante muchos años como causa principal de morbilidad y mortalidad en huéspedes inmunocomprometidos, particularmente con infección HIV. Esta incidencia ha ido disminuyendo con el tratamiento antirretroviral y se ha visto un incremento en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, corticoides, ventilación mecánica prolongada y pacientes con trasplante de órganos y médula ósea; en los cuales probablemente exista un bajo recuento de linfocitos CD4 (1).

El objetivo de este artículo es describir un caso clínico de NPJ en un niño inmunocompetente con una evolución inusual, y revisar la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 2 meses de edad sin antecedentes mórbidos, nacido a término, peso al nacer de 3400g, embarazo controlado.

Dos semanas previo a su ingreso al hospital comienza con síntomas respiratorios altos que se autolimitan agregándose diez días después dificultad respiratoria progresiva asociado a tos, coriza, rechazo alimentario, sin fiebre motivo por el cual acude a Policlínico siendo derivado al Servicio de Urgencia con diagnóstico de bronquiolitis.

Al ingreso se constata paciente en malas condiciones generales, taquicárdico, afebril, con apremio respiratorio. Al examen pulmonar se auscultan sibilancias y

crépitos bilaterales. Se indica oxígeno y nebulizaciones con adrenalina. Evoluciona con mayor requerimiento de oxígeno, mala mecánica respiratoria y compromiso del estado general. Se indica conectar a ventilación no invasiva, Bipap, en urgencia, mientras se prepara cupo en unidad de pacientes críticos (UPC). Exámenes de ingreso:

Gases sanguíneos venosos: pH 7,3 pCO₂ 33,8 mmHg pO₂ 47,8 mmHg HCO₃ 16,3 mmo/l BE -9,1mmo/l. Cell-Dyn Leucocitos 9220 uL, PCR 22 mg/dl. Panel viral VRS (+). Radiografía de tórax: Infiltrado confluyente en bases y lóbulo superior derecho (Figura1)

En UPC evoluciona grave, manejándose inicialmente con BIPAP 15/8 y nebulizaciones con solución hipertónica y adrenalina debiendo conectarse a las 24 horas a ventilación mecánica invasiva por mayor compromiso respiratorio, con signología obstructiva manejada con salbutamol, sulfato de magnesio e hidrocortisona endovenosa. A las 72 horas se agrega compromiso hemodinámico recibiendo epinefrina, diuréticos y se inicia tratamiento antibiótico con cefotaxima y ampicilina endovenosa. A las 120 horas de su ingreso a UPC debido a progresión radiológica, con mayor infiltrado basal derecho (Figura 2) se decide pancultivar, se toma muestra de cultivo de secreción traqueal para *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus, además se solicita VIH, subpoblación linfocitaria, Inmunoglobulinas A, G, M y se escala esquema antibiótico con vancomicina y piperacilina. El estudio inmunológico es normal excepto para Linfocitos T "Helper" CD4 31.5% (total: 1506/uL) e índice CD4/CD8 1.55, los cuales se encuentran disminuidos. El estudio infeccioso es positivo solo para *Pneumocystis jirovecii* con lo que se inicia tratamiento antibiótico con cotrimoxazol endovenoso por 21 días. Al quinto día de tratamiento se logra weaning a ventilación no invasiva con buena tolerancia y luego se traslada a sala básica con administración de oxígeno por cánula nasal el cual logra ser suspendido en algunos días.

Correspondencia:

Dra. Roxana Aznarán

Correo electrónico: roxanaznaran@gmail.com

Figura 1. Radiografía de Tórax.

Infiltrado intersticial bilateral
lóbulo confluyente en bases y lóbulo
superior derecho.

Figura 2. Radiografía de Tórax.

Infiltrados en base derecha y superior derecha
mayor que en la anterior. Además, atelectasia en
lóbulo inferior izquierdo. lóbulo inferior izquierdo.

DISCUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) es una infección fúngica, oportunista y patógena que a menudo afecta a pacientes que tienen una enfermedad muy grave que compromete su sistema inmunológico (1-3).

Desde su descubrimiento, inicialmente reportado por Carlos Chagas, durante muchos años *Pneumocystis* fue considerado un protozoo, aunque hoy se reconoce como un hongo atípico. Estudios genéticos con técnicas de biología molecular para la identificación de este patógeno han evidenciado que cada especie de mamífero tiene su propia especie de *Pneumocystis* residente, siendo en humanos el *P. jirovecii* (4-7).

P. jirovecii es un hongo ubicuo cuya principal limitación en su diagnóstico es su carencia de crecimiento continuo en medios de cultivo *in vitro*, su genoma relativamente pequeño debido a la pérdida de genes a través de su evolución, el requerimiento absoluto de su hospedero para multiplicarse (biotrofo obligado) y la necesidad de muestras respiratorias como lavado broncoalveolar (LBA) para su mejor aislamiento (7,8).

En pacientes inmunocompetentes la primoinfección por *Pneumocystis jirovecii* se produce en los primeros años de vida y constituye una circunstancia muy frecuente⁷. Esta se presenta de tres maneras diferentes: asintomática, limitada al tracto respiratorio superior o como neumonía invasiva en infantes muy pequeños. Los individuos que están colonizados pueden estar en riesgo de desarrollar la enfermedad o actuar como reservorio del microorganismo y ser potencialmente transmisores del patógeno a sujetos susceptibles. Nuestro paciente no tenía indicios de ser considerado un inmunodeprimido ya que no tenía historia previa de infecciones y se encontraba bien nutrido. Bajo el contexto de la infección por VRS, lo más probable es que la primoinfección se manifestó como una neumonía invasiva (4,9).

El modo de transmisión del *P. jirovecii* ha sido muy debatido a lo largo de estos años, planteándose dos hipótesis: la reactivación de una infección latente cuando el huésped se convierte en un inmunocomprometido o la adquisición reciente de la infección. La primera hipótesis se ha rechazado debido a que

existen estudios donde se ha demostrado variación geográfica de genotipos de *P.jirovecii* en el momento del diagnóstico con respecto a su lugar de nacimiento y diferentes genotipos en pacientes con infecciones recurrentes.

P.jirovecii se adhiere al epitelio alveolar (células tipo I) donde estimula la respuesta inmune (3,5). En el huésped inmunocompetente, las citocinas proinflamatorias, quimiocinas, macrófagos y complemento eliminan la infección en los pulmones con leve inflamación y poco daño pulmonar. Se propone que hay un equilibrio entre las células T CD4 y TCD8, sin embargo, en el huésped inmunocomprometido, las células T CD8 comienzan la respuesta inmune debido a la falta de células TCD4, causando una hiperrespuesta que daña los pulmones y no elimina la infección (1,10). En nuestro paciente, los exámenes de subpoblaciones linfocitarias indican que hay un desequilibrio entre la población de linfocitos T CD4 y CD8, lo cual contrasta con la literatura que refiere que esto podría ocasionar una respuesta exagerada con daño alveolar y compromiso del intercambio gaseoso, con requerimientos de oxígeno elevado lo cual se pudo observar en nuestro paciente ya que presentó una evolución tórpida con empeoramiento del compromiso respiratorio.

La neumonía por *P.jirovecii* puede ser difícil de identificar y constituye un verdadero reto si se pretende diagnosticarla solo por clínica, porque diferentes enfermedades severas comparten signos y síntomas similares a *P.jirovecii*. Hay que tener en cuenta la edad, el grado de inmunocompromiso y el tipo de muestra seleccionada al momento de hacer un buen diagnóstico (11).

Hay diferentes maneras de identificar *P.jirovecii*, a través de tinciones (Gomori, Giemsa), inmunofluorescencia, reacción en cadena polimerasa (PCR) y biomarcadores serológicos.⁹ El diagnóstico se basa en la clínica y en la identificación microbiológica del *P.jirovecii* en el esputo, LBA o tejido pulmonar a través del PCR. Se prefiere PCR en tiempo real ya que facilita la obtención del resultado más rápido, reduce la posibilidad de contaminación en las muestras y posibilita cuantificar la carga de patógeno, aunque no se ha podido identificar el cut-off que logre separar entre colonización y enfermedad (4,11).

Si bien es cierto, el LBA es el gold standard para recolectar la muestra y aislar al *Pneumocystis jirovecii*, en nuestro paciente se aisló a través del aspirado traqueal, el cual asociado a los hallazgos clínicos y la radiografía nos confirma el estado de infección y no portador.

Los hallazgos radiológicos son similares en pacientes con o sin VIH. Se presenta como infiltrado pulmonar intersticial bilateral u opacidad en vidrio esmerilado, reticular o nodular (12). Esto contrasta con nuestro paciente en donde los hallazgos radiológicos presentaron infiltrados intersticiales bilaterales asociado a atelectasia.

El cotrimoxazol es el tratamiento de elección para NPJ, la literatura recomienda 21 días por vía endovenosa. Nuestro paciente presentó una mejoría clínica muy importante desde el punto de vista respiratorio una vez iniciado el tratamiento, lográndose realizar retiro de la ventilación mecánica invasiva al quinto día de iniciado el medicamento. Se administró dos semanas de tratamiento endovenoso y se completó con tratamiento vía oral los 21 días establecidos.

CONCLUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* puede causar infección en pacientes no sólo con HIV/SIDA, sino en pacientes con tratamiento inmunosupresor, corticoides a largo plazo, inmunodeficiencias primarias o en pacientes previamente sanos que cursan con una inmunosupresión transitoria debido a infecciones virales severas, uso de corticoides en altas dosis o sometidos a ventilación mecánica invasiva.

Es importante reconocer los pacientes con riesgo además de los que tienen síntomas semejantes a infección por *P. jirovecii* para iniciar profilaxis o tratamiento activo respectivamente.

Son pocos los laboratorios que han estandarizado las metodologías diagnósticas que permitan diferenciar entre una infección y un estado de portador.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected population. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):673-9.
2. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2405-13.
3. Maskell NA, Waite DJ, Lindley A, Pepperell JC, Wakefield AE, Miller RF, Davies RJ. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003;58:594-597.
4. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):297-317.
5. Thomas CF, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(4):298-308.
6. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR. *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: Nomenclature and Typifications. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53(1):2-11.
7. Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop* 2011;63(2):97-116.
8. Cushion MT, Stringer JR: Stealth and Opportunism: Alternative Lifestyles of Species in the Fungal Genus *Pneumocystis*. *Annu. Rev. Microbiol*. 2010; 64:431-52.
9. Calderón E. Epidemiology of *Pneumocystis* infection in Human. *Journal de Mycologie Médicale*.2009; 19: 270-275
10. Ling C, Qian S, Wang Q, Zeng J, Jia X, Liu J, Li Z. *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV children: a 10-year retrospective study. *Clin Respir J*. 2018;12(1):16-22.
11. Zuluaga I. Protocolo de estudio y manejo de infección por *Pneumocysti jirovecii*. *Infectio*. 2012;16(3): 129-131.
12. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, Alanio A, Lange C. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52-65.



Actividades y Reuniones SOCHINEP 2018

12:00-13:00 hrs

AÑO 2018	DÍA	EXPOSITOR
MARZO	8	Clínica Indisa
ABRIL	5	Hospital de La Florida
MAYO	3	Universidad Católica
JULIO	5	Hospital Padre Hurtado
AGOSTO	2	Hospital Exequiel González Cortés
SEPTIEMBRE	6	Hospital Roberto del Río
OCTUBRE	4	Hospital San Borja Arriarán
NOVIEMBRE	8	Hospital Sótero del Río
DICIEMBRE	6	C'lnica Santa María

XIV CONGRESO ANUAL

25 al 27 octubre

Hotel Plaza El Bosque Nueva Las Condes

Manquehue 656, Las Condes, 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: Miguel Claro 195, Of. 101, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono 22 224 1481.

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@neumología-pediátrica.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 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. Diseñarla 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 del autor y de la revista 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@neumologia-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[®]

MONTELUKAST / SAVAL

Todas las presentaciones
para **RESPIRAR MEJOR**



Lukanex[®] (Montelukast)

- Lukanex[®] Comp. Recubiertos 10mg x 40
- Lukanex[®] Comp. Masticables 5mg x 40
- Lukanex[®] Comp. Masticables 4mg x 40
- Lukanex[®] Sobres con Granulado 4mg x 40

