

# Fibrosis quística: incremento de sobrevida y función pulmonar

Dr Eduardo Lentini,<sup>1</sup> Lic Adriana López Millán,<sup>1</sup> Lic Leonor María Ituarte,<sup>2</sup>  
Ing Teresa Beatriz Viera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Fibrosis Quística, Hospital Pediátrico Dr HJ Notti. Mendoza, Argentina.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Física Biológica. Mendoza, Argentina.

## Resumen

**Objetivo.** Se presentan las curvas espirométricas de pacientes que constituyen la población global de un Centro de Fibrosis Quística, en sus valores de VEF1% y FMF25-75%, y se evaluaron distintos parámetros relacionados con ellas: descenso de función pulmonar con la edad y disminución anual porcentual de la misma; también se evalúa el descenso en el tiempo para la adecuada toma de decisiones. **Método.** La población ya fue estudiada y mostró en sus cohortes del 1999, 2002, 2005 y 2008, un incremento significativo de sobrevida progresivo en cada una de ellas. En el trabajo actual para estudio de VEF1% y FMF25-75% se crean las cohortes 2001 y la cohorte 2010: se seleccionan 11 pacientes con 3 a 5 registros de VEF1% (2001) y 14 pacientes con 3 a 5 registros de VEF1% (2010). Se realiza el análisis de los promedios de los valores medios por año. Se usa el coeficiente de Pearson para establecer la correlación lineal de los valores de VEF1% y FMF25-75% y cuando se comparan curvas se usa el test de student(t). **Resultados.** Las personas con fibrosis quística en 2010 tienen mejor función pulmonar comparadas con las de la cohorte del 2001. El análisis también muestra que el VEF1% desciende 1,8% por año; el FMF25-75% desciende 2,4% por año. La diferencia entre las rectas que describen la evolución temporal VEF1% y FMF25-75% es estadísticamente significativa para un nivel de significación de 0,0005. Se puede concluir que el FMF25-75% predice el descenso de la función respiratoria con anterioridad al VEF1%. Los valores así determinados permitirán una mejor estimación del caso individual y tomar medidas tales como la revisión de los tratamientos, el adelanto de la solicitud de trasplante pulmonar y la evaluación en profundidad del funcionamiento del Centro de Fibrosis Quística.

**Palabras claves.** Fibrosis Quística, Centro de Fibrosis Quística, sobrevida, mortalidad, espirometría.

**Correspondencia.** Dr Eduardo Lentini  
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

## Cystic Fibrosis: increased survival and lung function

### Summary

**Objective.** Spirometric results for the Cystic Fibrosis Center are presented. FEV1% and FMF25-75% were studied for pulmonary function decrease with age and percent annual decrease. **Method.** In a previous publication the whole Cystic Fibrosis Center population was divided into the 1999, 2002, 2005 and 2008 cohorts. Increased survival was shown for each cohort. In the present study of FEV1% and FMF25-75% we grouped patients in the 2001 and 2010 cohorts: 11 patients with 3 to 5 values of FEV1% were selected for the 2001 cohort and 14 patients for the 2010 cohort. We calculated the annual mean for these measurements. Pearson coefficient for linear regression was used for values of FEV1% and FMF25-75%. To compare results for these two cohorts we used the student's test (t). **Results.** Cystic Fibrosis patients for the 2010 cohort show higher spirometric FEV1% values compared to the 2001 cohort. FEV1% annual percentage decrease was 1,8% and FMF25-75% annual percentage decrease was 2,5%. Difference between regression lines for FEV1% and FMF25-75% is significant for  $p = 0,0005$ . We conclude that FMF25-75% shows decreased pulmonary functions before FEV1%. These results will allow for timely consideration of the individual patient's spirometric course and at the same time evaluate the Cystic Fibrosis Center performance.

**Key words.** Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Center, survival, mortality, spirometry.

### Abreviaturas

VEF 1: volumen respiratorio forzado en el primer segundo.

FMF 25-75: flujo medio forzado entre el 25 y 75 % de la capacidad vital.

CVF: capacidad vital forzada.

VEF 1%: vef1 expresado como porcentaje de lo teórico calculado.

FMF 25-75%: fmf25-75 expresado como porcentaje de lo teórico calculado.

## Introducción

La importancia de la organización en Centros de Fibrosis Quística (CDFQ) en el aumento de la sobrevida de los pacientes con fibrosis quística (FQ) ya ha sido ampliamente demostrada.<sup>1</sup> Una suma de nuevos conceptos de tratamiento [disponibilidades de técnicas quirúrgicas y catéteres que permiten un acceso venoso más fácil y repetitivo, disponibilidad y uso de nuevos antibióticos contra la *Pseudomonas Aeruginosa* (PA),<sup>2</sup> uso de enzimas pancreáticas con mayor efectividad que ayudan a mejores resultados nutricionales,<sup>3</sup> uso de kinesioterapia respiratoria constante junto con ADNasa recombinante,<sup>4</sup> normatizaciones internacionales<sup>5</sup> y el imprescindible diagnóstico precoz a partir del mapeo neonatal]<sup>6</sup> han demostrado su papel indudable en el incremento de la sobrevida en la fibrosis quística.

En el mundo subdesarrollado ya hemos probado que la organización en un CDFQ, multidisciplinario para la FQ, permitió una mejoría indudable en las cifras de sobrevida al adoptar muchos de los avances ya descriptos aún dentro de las limitaciones de presupuestos acotados. El factor de compromiso personal entusiasta de todo el personal sanitario fuertemente motivado por una organización que los apoya es uno de los factores más importantes a tener en cuenta cuando se trata de desarrollar nuevas organizaciones. No debemos aceptar como inevitable que no se puedan mejorar las cifras informadas desde hace años. Un trabajo publicado así lo demuestra.<sup>7</sup>

**Hipótesis:** a partir de las cifras de incremento de sobrevida en nuestra experiencia como CDFQ, la función pulmonar debería mejorar paralelamente a este aumento de la sobrevida a través del tiempo. Hemos realizado mediciones estadísticas del VEF1% en las cohortes que se presentan y la hipótesis de trabajo fue que:

- Encontraríamos una mejoría en el VEF1% y FMF 25-75% en las sucesivas cohortes en relación con el tiempo.
- Hallaríamos un descenso anticipado del FMF25-75% en relación con el VEF1% en el tiempo.
- Estudiaríamos el descenso porcentual anual del VEF1% y FMF25-75% para comparar los valores que ofrece la literatura con nuestros propios resultados, y de acuerdo con esto, adoptaríamos nuevas medidas terapéuticas y/o de organización.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio

Se presenta aquí un resumen de un trabajo previo de sobrevida en FQ, sobre cuya población se basó el presente trabajo (con autorización de los autores para estos textos y gráficos de sobrevida).<sup>7</sup> Citamos:

“Estudio retrospectivo de sobrevida basado en la revisión de historias clínicas, durante 10 años, en una población de pacientes con FQ del CDFQ de Mendoza, Argentina. La población total de pacientes estudiada fue de 106, divididos en cohortes para

su análisis. Los criterios de inclusión fueron los de la *Cystic Fibrosis Foundation*”.<sup>8</sup>

### Conformación de las cohortes

“Los pacientes incluidos inicialmente como la cohorte de 1999 fueron todos aquellos con diagnóstico de FQ desde el 1º de enero de 1975 hasta el 31 de diciembre de 1999 (primera cohorte). Se siguió estudiando a estos pacientes como las cohortes de 1999, 2002, 2005 y 2008, agregando nuevos diagnósticos y censurando los datos de los perdidos al seguimiento y dando por terminado el seguimiento de los fallecidos. Los pacientes fueron evaluados desde el momento del diagnóstico (visita a consultorio externo y confirmación diagnóstica) hasta el momento de su fallecimiento o no concurren al CDFQ (perdidos al seguimiento). Los pacientes sobrevivientes se incluyeron en las cohortes anteriormente detalladas. Los números de pacientes en cada cohorte fueron: 1999: n= 55; 2002: n = 63; 2005: n= 79; 2008: n= 88”.

### Seguimiento

“Durante este período de seguimiento cada paciente fue considerado individualmente. Éste puede fallecer, perderse al seguimiento o estar vivo en el momento en que el estudio de cada cohorte terminó. El tiempo de sobrevida se definió como los años que transcurrieron desde el tiempo 0 (momento del diagnóstico cuando ingresó al CDFQ) hasta el momento de su fallecimiento. La probabilidad de sobrevida en cualquier momento del tiempo se calculó sobre la probabilidad acumulada de sobrevivir en cada período de tiempo precedente. Aunque el seguimiento de cada paciente comenzó en diferentes fechas del estudio, la metodología aplicada consideró esto, y por lo tanto, el momento de ingreso al estudio no influyó los resultados.

Para comparar tasas de sobrevida se usó el test de  $X^2$  y para la edad mediana de la población se usó el test no paramétrico de Mann-Whitney.” Los resultados estadísticamente significativos fueron publicados en Lentini ER.<sup>7</sup> Ver también Figura 1 (curvas de sobrevida).

### Descripción de la metodología de estudio y seguimiento estadístico del VEF1% y FMF 25-75% en el presente trabajo sobre función respiratoria en FQ

Según normas de la *American Thoracic Association*,<sup>9</sup> se realizaron las mediciones en tres maniobras aceptables para CFV, VEF1 y FMF25-75. Se tomaron como resultados de CFV y VEF1 a los mejores valores medidos aunque no fueran en la misma curva. El FMF25-75 se determinó de la curva que tenía la mayor sumatoria de CFV y FEV1.

### Metodología de estudio en nuevas cohortes del VEF1% y FMF25-75% a través del tiempo y en su interrelación

Se evaluó a sujetos pertenecientes a la misma población de 106 pacientes. Se requirió la existencia de 3 a 5 valores anuales por persona de VEF1% y FMF25-75%.

Se usó el coeficiente de Pearson para establecer la correlación lineal de los valores de VEF1% y FMF25-75%, y cuando se compararon curvas se usó el test de student (t).

#### Descenso del VEF1% a través del tiempo en relación con edad (Figura 2)

Se crearon dos cohortes: 2001 y 2010. Se seleccionaron 11 pacientes con 3 a 5 registros de VEF1% (2001) y 14 pacientes con 3 a 5 registros de VEF1% (2010). Se realizó el análisis de los promedios de los valores medios por año. Se estableció la correlación lineal para VEF1% usando el coeficiente de correlación de Pearson. Para comparar las rectas de VEF1% correspondientes a las cohortes 2001-2010 se usó el test de student (t). El coeficiente de correlación fue de  $r = 0,8$  (las curvas de la figura explican aproximadamente el 80% de los puntos de la muestra). El test de comparación de medias (*t student*) mostró una diferencia significativa para un  $p = 0.03$ .

#### Descenso anual del VEF 1% y el FMF25-75%, y evolución comparada de esas variables en el tiempo (Figura 3)

El coeficiente de correlación de Pearson para VEF1% es de 0,96 lo que indica una importante correlación lineal entre las dos variables (VEF1% y edad). El coeficiente de correlación de Pearson para FMF25-75% es de 0,97. La diferencia entre las rectas (VEF1% y FMF25-75%) es estadísticamente significativa para un nivel de significación de 0.0005.

#### Descenso del porcentaje de lo teórico del VEF1 y el FMF 25-75 en relación con edad e interpretación de la diferencia (Figura 4)

La diferencia entre las rectas que describen la evolución temporal de VEF1% y FMF 25-75% es estadísticamente significativa para un nivel de significación del 0.0005.

## Resultados

### Aspectos éticos

Este trabajo se hizo manteniendo la confidencialidad de los datos referidos a los pacientes y contó con la aprobación del Comité de Ética Hospitalario.

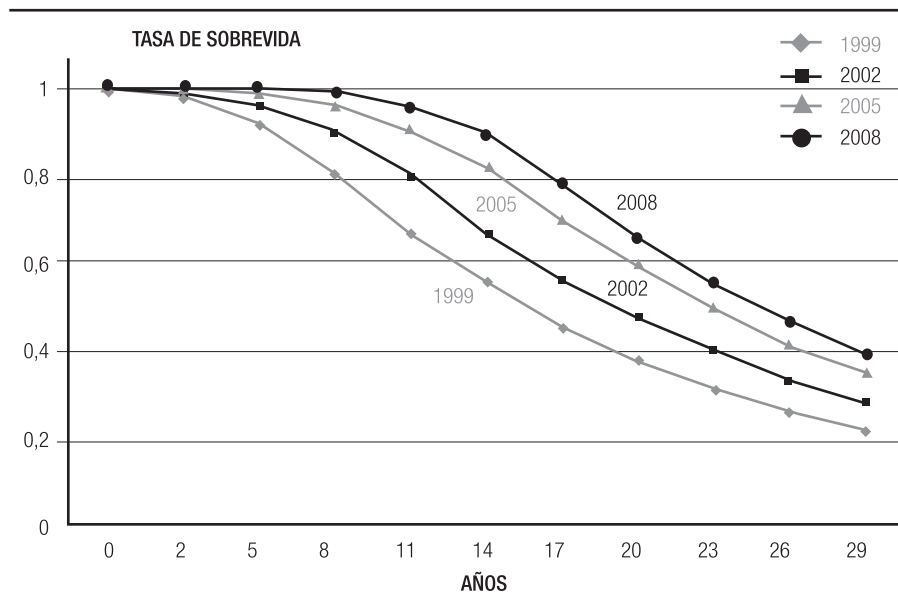
**Tasa Media de Sobrevida** (Figura 1). Se observó un incremento significativo de la tasa media de sobrevida durante los 10 años de seguimiento para las cohortes de los años 1999, 2002, 2005 y 2008 ( $p \leq 0,001$ ).

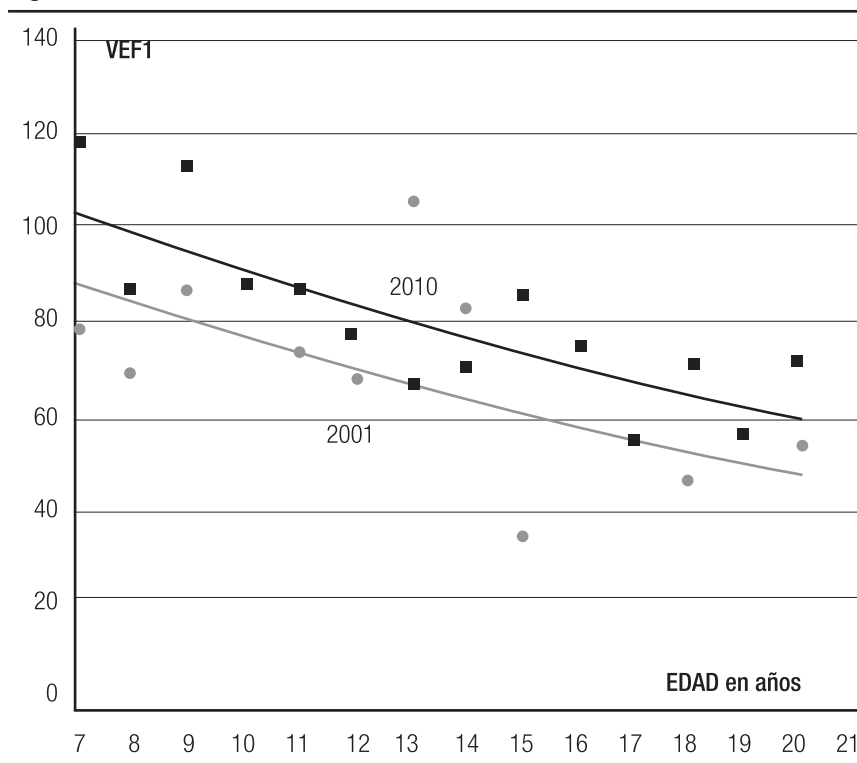
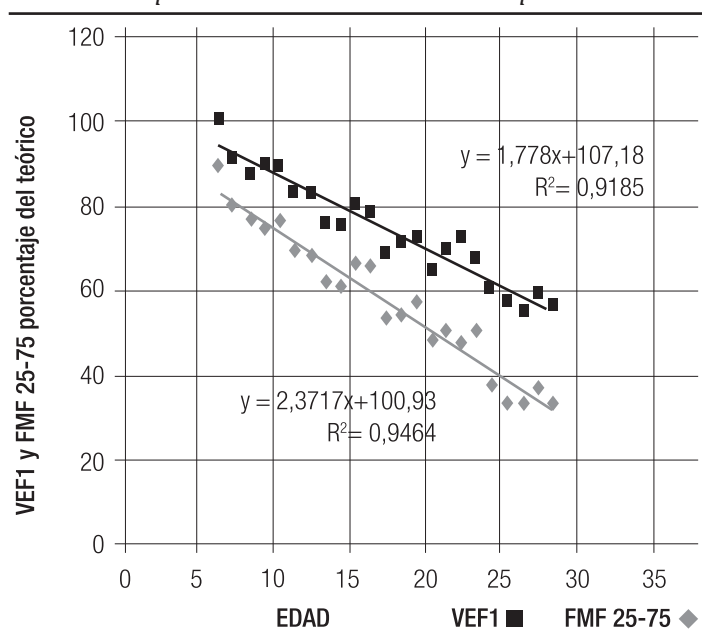
**Descenso del VEF1% a través del tiempo (edad)** (Figura 2). Se comparan las cohortes 2001 y 2010. Se observa un corrimiento (mejores resultados) en las curvas representativas. Las personas con FQ en el 2010 tienen mejor función pulmonar comparadas con las de la cohorte del 2001.

**Descenso de VEF1 y FMF en % de lo teórico a través del tiempo** (Figura 3): el análisis concluyó que el VEF1% desciende 1,8% por año; el FMF25-75% desciende 2,4% por año. Así el FMF25-75% desciende un 33% más por año que el VEF1%, lo que permitiría concluir que el FMF25-75% (lesión vía aérea menor) sería el que mejor refleja el deterioro de la función pulmonar descendiendo antes que el VEF1%.

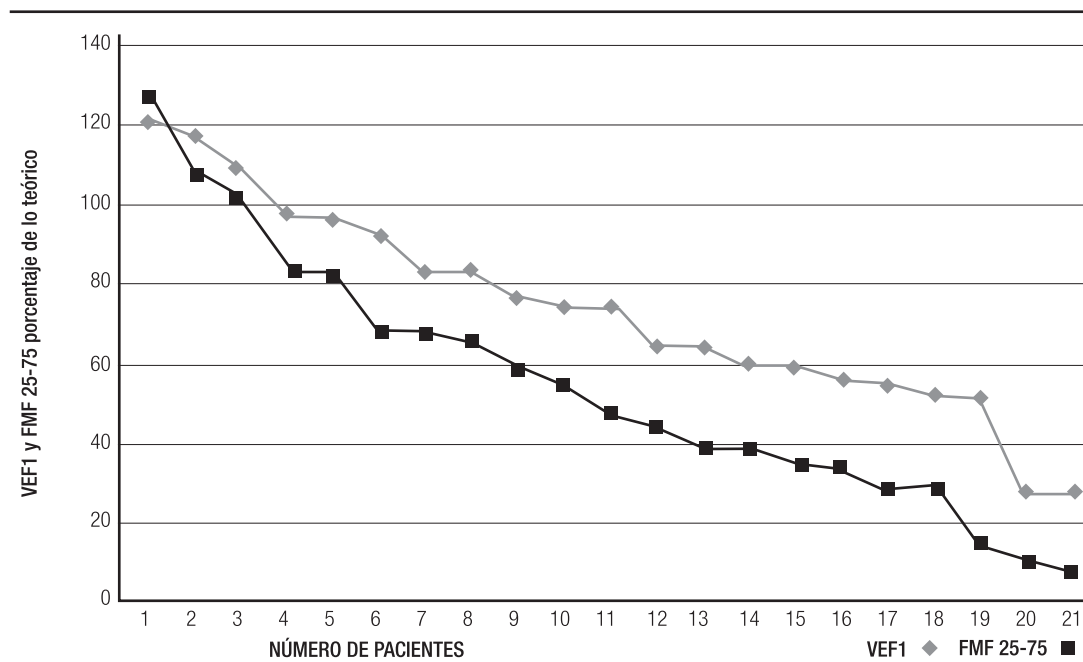
**Descenso del FMF 25-75% antes que el VEF1%** (Figura 4): La diferencia entre las rectas que describen la evolución temporal VEF1% y FMF25-75% es estadísticamente significativa para un nivel de significación de 0,0005. Se puede concluir que el FMF25-75% predice el descenso de la función respiratoria con anterioridad al VEF1%.

**Figura 1.** Relación entre tasa de sobrevida y edad.



**Figura 2.** Descenso del VEF1 vs edad en 2 cohortes: 2001-2010.**Figura 3.** Descenso anual del Vef 1 y el FMF25-75 (% del teórico) y evolución comparada de esas variables en el tiempo.

**Figura 4.** Comparación de la velocidad de descenso del porcentaje de lo teórico entre el VEF1 y el FMF 25-75 en relación con la edad.



## Discusión

Cuando presentamos el primer trabajo sobre sobrevida en FQ -primero en Sudamérica-.<sup>7</sup> Nos propusimos seguir trabajando sobre los resultados espirométricos de los mismos pacientes porque era evidente que el incremento de sobrevida observado debía necesariamente ir acompañado por mejoría en los valores de sus espirometrías, siendo el pulmón el que marca el decurso principal de la enfermedad.<sup>9</sup>

Hemos demostrado un incremento del VEF1% y del FMF25-75% a través del tiempo en dos poblaciones (2001-2010) corroborando nuestras hipótesis.

**El marcador indirecto espirométrico que se ha usado durante más tiempo en la FQ - como predictor de mortalidad- es el VEF1%.** También es el “blanco” terapéutico más elegido en los tratamientos pulmonares.<sup>10</sup> Sus valores son referenciados a diferentes ecuaciones de diversos autores y sus valores “normales” dependen de variables tales como: edad, estatura y género dando valores que se expresan como porcentaje del valor teórico (VEF1%).

El VEF1% tiene un descenso en el tiempo en la FQ, calculado como inevitable, que es personal para

cada enfermo, indicando cambios negativos en la enfermedad: “después de un período de modesto decremento se produce un descenso mayor durante la adolescencia”. “Para la mayor parte de las edades el cambio anual es 1 a 3 puntos del VEF1%”. Estas cifras provienen de trabajos que toman el VEF1% como el valor mayor de 3 durante un año. Al haber tomado en nuestro trabajo el “promedio” de 3 VEF1% como mínimo (que puede incluir valores menores y algunos medidos durante exacerbaciones) no podemos excluir un sesgo relativo en los valores obtenidos”.<sup>10</sup>

La mejoría de la función pulmonar en el tiempo, lograda en nuestro caso, es importante ya que permite evaluar simultáneamente los resultados globales de la atención en un CDFQ, a nivel personal y poblacional. El descenso anual del VEF1% se encuentra como grupo dentro de lo descrito en la literatura.<sup>9</sup> Su evaluación también debe ser parte de la rutina anual del CDFQ. En el nivel general porque permite controlar el funcionamiento del CDFQ, y en el caso particular, porque hay pacientes que se apartan mucho del descenso anual grupal y deben ser seguidos cuidadosamente para la indicación temporal apropiada de trasplante pulmonar.<sup>11</sup>

El FMF-25-75% representaría mejor el compromiso de la vía aérea menor aunque esta interpretación no es unánime.<sup>12</sup> Ya se ha observado -como en nuestro caso- que desciende antes que el VEF1%.<sup>13</sup> A esto se le debe prestar atención ya que sabemos que la afectación en la FQ comienza en la vía aérea menor,<sup>14</sup> aunque hasta el momento las decisiones importantes en FQ se siguen basando en el VEF1%.

### ¿Cómo será el enfoque futuro de la enfermedad?

El diagnóstico precoz de la FQ a través del mapeo neonatal del tripsinógeno inmuno-reactivo (TIR) ha permitido establecer que hay lactantes que, aún asintomáticos, presentan ya lesión evidente en sus tomografías axiales computadas o con las técnicas de medición de flujos con compresión torácica a "volumen aumentado".<sup>14</sup>

Una paso más allá se está dando con el uso precoz del LCI (*Lung Clearance Index*) que permitiría detectar alteraciones funcionales en los lactantes antes que las técnicas mencionadas.<sup>14</sup>

### ¿Con qué objetivo?

¿Para el uso aún anticipado de tratamientos anti-bióticos orales, intravenosos o inhalados? O como es más lógico pensar, ¿para el uso precoz de los correctores / potenciadores del canal de Cloro al detectarse la anomalía funcional pulmonar? La corrección del proceso que actúa sobre el canal de Cloro -responsable principal de la patología en la FQ por medio de los antedichos correctores/potenciadores- está dando grandes pasos y ya se usa como terapéutica en algunas mutaciones como la Phe508del, al parecer, con resultados promisorios.<sup>15</sup> Falta dar un paso enorme para que estén disponibles para todos dados sus precios aún prohibitivos en nuestro mundo subdesarrollado con presupuestos de salud muy acotados.

### ¿Cuáles son las fortalezas de este trabajo?

- 1- Demostrar la mejoría de la sobrevida de los enfermos a través del tiempo.
- 2- Corroborar que la mejoría en la función pulmonar también acompaña a esta sobrevida.
- 3- Establecer las curvas de descenso porcentual anual del VE1 y FMF25-75 que permitirán orientar terapéuticas en el caso individual y evaluar el CDFQ globalmente.
- 4- Comenzar a hacer diagnósticos precocísimos a partir del TIR, lo que permitió cambiar los enfoques terapéuticos al respecto.<sup>16</sup> Esto seguramente en un futuro se traducirá en mayor sobrevida si se mejora la estructura de tratamiento presente.

### Debilidades

- 1- El uso de diferentes ecuaciones para espirometría a través del tiempo y para las diferentes edades puede comprometer parcialmente los resultados. Actualmente se aconseja usar las llamadas "GLI" (*Global Lung Initiative*) que solucionan este problema.<sup>17</sup>

2- La mejoría de los resultados depende fuertemente del compromiso sostenido del personal que puede verse afectado por sobrecargas con otras patologías que se tratan simultáneamente en el CDFQ, y de los apoyos presupuestarios que han sido muy variables. También intervendrá en la mejoría de la sobrevida la capacidad de la organización del sistema de Salud para ordenar la transición a un Centro de Tratamientos de Adultos que reconoce serios inconvenientes en este momento.<sup>18, 19</sup>

### Conclusiones

El haber demostrado anteriormente que las sucesivas cohortes en un CDFQ -organizado según normas internacionales- aumentan la sobrevida y -en este trabajo- que ese resultado muestra obviamente un incremento correspondiente de la función pulmonar (VEF1% y FMF25-75%) cuyo porcentaje de descenso anual, semejante al de la literatura, nos permitirá predecir mejor el momento de ingreso a lista de trasplantes, no parecen aportar sino lo obvio: la organización es satisfactoria. Pero lo obvio requiere un esfuerzo y apoyo multisistémico. Sin embargo, el trasfondo de esta presentación es mostrar que aún con escasos medios y aportes estatales fluctuantes, cuando se quiere se puede. El futuro de estos esfuerzos está por verse y ¿mantenerse?, ya que la diaria lucha con escasos presupuestos en Salud en medio del panorama general de otras demandas más "masivas" termina siempre por dificultar estos progresos. El sostén del mapeo neonatal universal y obligatorio para el diagnóstico precoz (TIR), las compras de medicaciones caras y el mantenimiento de toda una estructura complejísima para una sola enfermedad, no parece "tener sentido" -a veces- cuando, abrumados por la necesidad de presupuesto, nos preguntamos si "se justifica el tremendo gasto". Las etapas que vienen aún son más difíciles ante la aplastante realidad de los precios internacionales de controladores y modificadores del canal de cloro que parecen estar ofreciendo un escalón más hacia una mejor y más larga sobrevida. Sin embargo, no habrá más progreso si bajamos los brazos.

### Bibliografía

1. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros* 2009; 8:26-30.
2. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-969.
3. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2007; 10: 348-354.
4. Konstan MW: Dornase Alfa and Progression of Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Lab Medicine* 2011; 42:595-601.

5. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK cystic fibrosis Trust Antibiotic Working group. May 2009. Third ed: 4.7.1- 4.7.2.
6. Bender LM, Cotton SW, Willis MS: Kids in America: Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Lab Medicine* 2011; 42: 595-601.
7. Lentini ER, López Millán A, Lores AM. Fibrosis Quística: aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85(3): 281-287.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of Cystic Fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry. ATS/ERS TASK FORCE. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
10. Gulnur C, Carrol JL, Melguizo Castro M. Predictors and Outcome of Low Initial Forced Expiratory Volume in 1 Second Measurement in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2014; 164: 832-838.
11. Liou T.G, Elkin E.P, Pasta DJ. Year to year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2010; 9: 250-256.
12. Stanojevic S. Markers of Early Lung Disease: The Search Continues...Letter to the Editor. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:1253- 125.
13. Tiddens HAWM, Donaldson SH, Rosenfeld M. Cystic Fibrosis Disease Starts in the Small Airways: Can We Treat it More Effectively? *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:107-117.
14. Ranganathan SC, Davis SD, Rosenfeld M. Monitoring of Structure and Function in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatr Aller Immunol and Pulmonol.* 2011; 24(3): 1-6.
15. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW. Breakthrough Therapies: Cystic Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: S3-S13.
16. Borowitz D, Parad RB, Sharp J. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. *J Pediatr* 2009; 155: S106-S116.
17. Brazzale D, Hall G, Pretto J. Effects of Adopting the New Global Function Initiative 2012. Reference Equations on the Interpretation of Spirometry. *Respiration* 2013; 86: 183-189.
18. Lentini ER. Comentario. El problema de la transición de jóvenes adultos con enfermedades especiales a hospitales de adultos. La fibrosis quística como ejemplo. *Arch argent pediatr* 2005; 103(3): 259-261.
19. Lentini ER, López Millán A. Transferencia a Hospital de Adultos de Adolescentes con enfermedades crónicas. La fibrosis quística como modelo. En: Herrera O, Quezada A, ed. *Enfermedades Respiratorias en Pediatría*. Santiago – Buenos Aires. Editorial Mediterráneo, 2012. 529-532.