

Características clínicas y resultados de pacientes con fibrosis quística con enfermedad pulmonar avanzada. Experiencia en 10 años del Instituto Nacional del Tórax

JOSÉ GUTIÉRREZ M.¹, VÍCTOR PINOCHET F.², PAULA IRAZOQUI G.³,
GUACOLDA BENAVIDES G.³, CHRISTIAN ANDRADE H.³,
MARÍA ORELLANA F.³ y JOEL MELO T.³

Clinical features and outcomes of cystic fibrosis patients with advanced lung disease. Experience of 10 years at the Instituto Nacional del Tórax

Advanced cystic fibrosis lung disease (ACFLD) is the leading cause of morbidity and mortality in patients with Cystic Fibrosis (CF). **Objective:** to describe clinical characteristics of patients with CF with ACFLD and mortality during follow-up. **Method:** Descriptive, retrospective study of patients with CF and ACFLD: $FEV_1 \leq 40\%$, oxygen dependent, and/or referred to a lung transplant program. Clinical, microbiological, functional, genetic and mortality characteristics were collected. **Results:** Of 111 controlled patients, 39% met criteria for ACFLD. 52% were men and the mean age was 29,8 years-old. The average BMI was 19.9 kg/m², 72% had pancreatic insufficiency and 87% had a genetic study, being the DF508 mutation the most frequent (67%). The average age of diagnosis was 11.2 years (SD \pm 13 years), being in 54,5% over the age of 4 years. 75% had chronic *Pseudomonas* infection. 68% were oxygen dependent and 18% on noninvasive mechanical ventilation. In the last year of follow-up 70% had 2 or more hospitalizations. Of 27 patients who have been referred for transplantation, 7 underwent lung transplantation, 3 died waiting on the transplant list, 9 had contraindications: 4 due to malnutrition and 5 to poor adherence and poor support network. 32% (n = 14) of the ACFLD patients died, 93% due to respiratory causes. **Conclusion:** 39% of the patients had ACFLD. The average age for CF diagnosis was 11.2 years (SD \pm 13 years) Barriers to entering the transplant list are: malnutrition, poor adherence, and lack of a support network. This is a population with a high mortality.

Key words: Cystic Fibrosis; Humans; Retrospective studies; Follow-up studies; Morbidities; Malnutrition; *Pseudomonas* infection.

Resumen

La enfermedad pulmonar avanzada (EPAV) es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con Fibrosis Quística (FQ). **Objetivo:** describir características clínicas de pacientes con FQ con EPAV y mortalidad en el seguimiento. **Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con FQ y EPAV: $VEF_1 \leq 40\%$, oxígeno dependiente, y/o enviados a programa de trasplante pulmonar. Se recolectaron características clínicas, microbiológicas, funcionales, genéticas, mortalidad. **Resultados:** De 111 pacientes controlados, un 39% cumplió criterios de EPAV. Un 52% son hombres y el promedio de edad fue de 29,8 años. El IMC promedio fue de 19,9 kg/m², un 72% eran portadores de insuficiencia pancreática y un 87% con estudio genético, siendo la mutación DF508 la más frecuente (67%). La edad promedio de diagnóstico fue de 11,2 años (DS \pm 13 años), siendo en un 54,5% en > 4 años de vida. Un 75% era portador de infección crónica por *Pseudomonas*. Un 68% era dependiente de oxígeno y un 18% de ventilación mecánica no invasiva. El 70 % tuvo 2 o más hospitalizaciones el último año de seguimiento. De 27 pacientes derivados a trasplante, 7 se trasplantaron, 3 fallecieron en lista para

¹ Residencia de Enfermedades Respiratorias del Adulto Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

² Unidad de Respiratorio, Hospital de San Carlos, Servicio de Salud del Ñuble.

³ Unidad de Fibrosis Quística, Instituto Nacional del Tórax.

trasplante, 9 presentaron alguna contraindicación: 4 de ellos por desnutrición y 5 por mala adherencia y escasa red de apoyo. En el seguimiento un 32% ($n = 14$) falleció, 93% de causa respiratoria. **Conclusión:** Un 39% de los pacientes tenían EPAV cuyo diagnóstico de FQ en promedio fue a los 11,2 años ($SD \pm 13$ a). Las barreras de ingreso a lista para trasplante fueron: desnutrición, mala adherencia y falta de red de apoyo. Esta es una población con una elevada mortalidad.

Palabras clave: Seres humanos; Fibrosis quística; Estudios retrospectivos; Estudios de seguimiento; Comorbilidades; desnutrición; infecciones por *Pseudomonas*.

Introducción

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética que afecta diversos órganos como el pulmón, páncreas, hígado y sistema reproductivo. El compromiso respiratorio suele ser progresivo manifestándose por infecciones recurrentes, desarrollo de bronquiectasias y complicaciones respiratorias como exacerbaciones, hemoptisis y neumotórax¹.

El pronóstico de pacientes con FQ ha mejorado notablemente en las últimas décadas debido fundamentalmente a un diagnóstico precoz y a los tratamientos médicos que han modificado el curso de la enfermedad, tanto previniendo como retardando sus complicaciones. La mediana de supervivencia ha pasado de sólo un año en 1950 a 50 años actualmente en países desarrollados². Sin embargo, la enfermedad pulmonar avanzada (EPAV) continúa siendo la principal causa de muerte en pacientes con FQ³.

Los pacientes con EPAV tienen un compromiso difuso del parénquima pulmonar, con bronquiectasias extensas y severo compromiso de la función pulmonar. Lo que se asocia con disminución en calidad de vida, aumento de exacerbaciones y mayor gasto de atención de salud³.

Se estima que a los 18 años el 4% de personas con FQ tienen EPAV y que el 20% sobre 30 años tienen VEF₁ bajo 40%. Se desconoce aún el impacto de la terapia moduladora del CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) en este grupo de pacientes, pero se estima que inclusive con esta terapia el 6% requerirá trasplante 20 años después³.

Con el fin de mejorar los resultados y cuidados de pacientes con EPAV la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) de EE.UU. publicó los criterios diagnósticos el año 2020 que se describen en la Tabla 1¹.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en los pacientes con EPAV mejorando su sobrevida y calidad de vida. Por lo anterior, la referencia debería ser precoz en el curso de la enfermedad, a pesar de ello, hay potenciales candidatos que nunca son referidos, y de los que son derivados a centros de trasplante un 27% fallece en lista de espera o por barreras presentes en el candidato¹.

No hay publicaciones de pacientes adultos en Chile con EPAV. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de pacientes con FQ y EPAV en el Instituto Nacional del Tórax (INT) y el impacto en la mortalidad al seguimiento.

Metodología

Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo, observacional y descriptivo.

El objetivo principal fue describir pacientes con FQ con criterios de EPAV que se controlan en el INT y su mortalidad en el seguimiento. El objetivo secundario fue comparar esta población con aquellos pacientes portadores de FQ pero que no cumplían criterios de EPAV.

Se revisaron los registros clínicos de pacientes con FQ controlados en el INT desde enero del año 2012 hasta junio del año 2022.

Se consignaron las variables: estudio genético, características demográficas, edad de diagnóstico, edad al inicio del seguimiento, género, IMC, comorbilidades como insuficiencia pancreática, diabetes, daño hepático, infección crónica por *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia cepacia complex*, oxígeno dependencia, uso de ventilación mecánica no invasiva, derivación a trasplante, adherencia, causales de no derivación y causas de muerte, además de pruebas espirométricas ($VEF_1 \leq 40\%$ y $VEF_1 > 40\%$), antes del año 2015 se utilizaron los valores predichos según Knudson et al.²⁵ y desde el año 2016 en adelante los valores predichos según Gutiérrez et al.²⁶.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de FQ, con seguimiento de al menos 6 meses y definimos insuficiencia pancreática, diabetes relacionada a FQ (DMRFQ) e infección crónica según las recomendaciones del Consenso Chileno para la atención integral de niños y adultos con FQ publicado recientemente⁴.

Los criterios de EPAV fueron los propuestos por la CFF el año 2020¹ (Tabla 1) y comparamos este grupo con población en seguimiento sin estos criterios (NEPAV).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para enfermedad pulmonar avanzada (EPAV) según la Fundación de Fibrosis Quística de EE.UU.¹

VEF ₁ < 40%
Paciente referido a evaluación para trasplante pulmonar
Uno o más de los siguientes:
Ingreso previo a unidad de cuidados intensivos por falla respiratoria
Hipercapnia con PaCO ₂ > 50 mmHg
Uso de oxígeno suplementario diurno
Hipertensión arterial pulmonar
Disnea en capacidad funcional IV New York Heart Association
Test de caminata de 6 minutos: < 400 m recorridos

Definimos como no adherentes, pacientes con inasistencia reiterada a controles sin justificación (3 o más al año en casos de EPAV) y que en forma reiterada en seguimiento manifieste que no realiza las terapias indicadas.

Este proyecto fue aprobado por el Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, el cual permitió la exención de consentimiento informado dada su naturaleza retrospectiva y ausencia de intervenciones potencialmente deletéreas para los participantes. Toda la información de los participantes fue anonimizada para evitar su identificación siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas en investigación.

Análisis de datos

El análisis descriptivo informó medidas de tendencia central y dispersión con frecuencias para las variables categóricas y para las variables continuas se usó medias y desviación estándar (DS) para las de distribución normal y medianas y percentiles para las de distribución no normal.

La comparación de variables categóricas independientes se realizó con prueba de Chi-cuadrado. La comparación de variables continuas utilizó Análisis de varianza (ANOVA) considerando la distribución de los datos.

La comparación de sobrevida se realizó con curvas de Kaplan-Meier y mediante test de Wilcoxon.

Resultados

De un total de 121 pacientes con FQ controlados en el INT, excluimos 7 pacientes por falta de registro y seguimiento en otros centros y 3

pacientes con test de sudor indeterminado y con genética negativa para FQ.

De 111 pacientes a junio del año 2022, un 39% (n = 44) cumplió criterios de EPAV (Tabla 2). Un 54% de los pacientes ya tenía criterios de EPAV cuando ingresó al programa del INT. La cohorte fue similar en sexo con un 52% de hombres. El IMC promedio fue de 19,9 kg/m² (rango: 15-25). La edad promedio de diagnóstico fue de 10,7 años (rango: 0,2-52 años), siendo un 55%

Tabla 2. Descripción de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada: EPAV

Variables	Resultados
Total (n / %)	44 (39,6%)
Hombres (%)	52
Edad años media (rango)	29,8 (19-53)
Edad al diagnóstico (promedio) años	10,7
Diagnóstico edad > 4 años (n / %)	24 (54,5)
IMC promedio (kg/m²)	19,9 kg/m ²
VEF₁ (% predeterminado)	27
Insuficiencia pancreática (n / %)	72
Diabetes mellitus (n / %)	25
Daño hepático (n / %)	9%
Estudio genético realizado	87%
DF508 (n / %)	25 (56,8)
Homocigoto (n / %)	4 (9)
Heterocigoto (n / %)	21 (47,7)
Edad al diagnóstico (años)	11,2
Colonización por MO (n / %)	
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	33 (75)
SAMS	13 (30)
SAMR	22 (50)
Oxígeno domiciliario (n / %)	30 (68)
Ventilación no invasiva (n / %)	8 (18)
Neumotórax (n / %)	4 (9)
Hemoptisis (n / %)	11 (25)
Hospitalizaciones ≥ 2 (n / %)	31 (70)
Derivados a trasplante (n)	27
Trasplantados	7 (26%)
Contraindicación	9 (33%)
Desnutrición	4
No adherentes / Sin red de apoyo	5
Fallecidos en lista de espera	3 (11%)
Mortalidad (n / %)	14 (32)
Causa respiratoria	13 (93)
DHC avanzado	1 (7)

MO: Micro-organismo. SAMS: *Staphylococcus aureus* Meticilino sensible. SAMR: *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente. DHC: Daño Hepático Crónico.

en mayores de 4 años. El inicio del seguimiento en el INT en promedio fue a los 24,8 años. Un 87% tenía estudio genético, siendo la mutación DF508 la detectada con mayor frecuencia (67%). Un 72% tenía insuficiencia pancreática, 25% DMRFQ y un 9% daño hepático con cirrosis.

El 100% de los pacientes tenían infección crónica por gérmenes siendo los más frecuentes *Pseudomonas aeruginosa* (75%), *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente: SAMR (50%) y *Staphylococcus aureus* Meticilino Sensible (30%) y un 50% coinfección por *S. aureus* y *Pseudomonas*.

Desde el punto de vista funcional, el VEF₁ promedio predicho de pacientes con EPAV fue de 27% (rango:10%-39%), un 68% era oxígeno dependiente y 18% requería VMNI domiciliaria. Un 70% tuvo exacerbaciones frecuentes con 2 o más hospitalizaciones por descompensación respiratoria.

A la fecha, 27 pacientes han sido derivados a

evaluación pre-trasplante, 7 se han trasplantado, 4 se encuentran en lista de espera, 3 fallecieron en lista de espera y 9 presentaron contraindicación: 4 por desnutrición y 5 por no adherencia y/o escasa red de apoyo. Los 17 pacientes restantes no derivados a policlínico de trasplante corresponden a las siguientes causas: 8 por enfermedad estable en el seguimiento, 8 por historial de mala adherencia y un paciente por desnutrición severa persistente que no mejoró a pesar de intervención nutricional con gastrostomía (GGT).

La Tabla 3 compara pacientes con EPAV (n = 44) y pacientes sin EPAV (n = 67). No se encontraron diferencias significativas en variables como edad, proporción de pacientes con diagnóstico en mayores de 4 años, adherencia y genética en ambos grupos.

Los pacientes con enfermedad avanzada tuvieron mayor compromiso nutricional (IMC de 19 vs. 23 kg/m²), insuficiencia pancreática (72% vs. 48%) y DMRFQ (25% vs. 15%), las que alcan-

Tabla 3. Comparación de pacientes con y sin enfermedad pulmonar avanzada: (EPAV versus NEPAV)

	EPAV	NEPAV	Valor de p
Total (n / %)	44 (39,6%)	67 (60,3%)	-
Mujeres (%)	48	52	0,641
Edad años (media / DS)	29,8 (8,3)	29,2 (10,2)	0,727
Edad dg. Años (media /DS)	10,7 (12,7)	10,8 (13,3)	0,993
Diagnóstico en > 4 años (n / %)	24 (54,5)	37 (55,2)	0,943
Adherencia (n / %)	29 (66)	43 (64)	0,851
IMC (media / DS) kg/m²	19,9 (3,3)	23,3 (3,5)	0,00001
VEF₁ % predeterminado (media)	27	72	-
Insuficiencia pancreática	72%	48%	0,0056
Diabetes Mellitus	25%	15%	0,0023
Daño hepático	9%	3%	0,164
Estudio genético realizado	87%	82%	-
DF508 (n / %)	25 (56,8)	31 (46,2)	0,276
Homocigoto	4 (9)	6 (8,9)	
Heterocigoto	21 (47,7)	25 (37,3)	
Infección por PSAE (n / %)	33 (75)	26 (39)	0,0001
Burkholderia (n / %)	0	7 (10)	-
SAMS (n / %)	13 (30)	40 (60)	0,001
Infección por SAMR (n / %)	22 (50)	16 (24)	0,004
Neumotórax (n / %)	4 (9)	2 (3)	0,164
Hemoptisis (n / %)	11 (25)	7 (10)	0,041
Hospitalizaciones ≥ 2 (n / %)	31 (70)	8 (12)	0,00001
Derivados a trasplante (n)	27	1	-
Mortalidad (n / %)	14 (32%)	2 (3%)	0,00002

PSAE: *Pseudomona aeruginosa*. SAMS: *Staphylococo aureus* Meticilino sensible. SAMR: *Staphylococo aureus* metilino resistente; dg: diagnóstico.

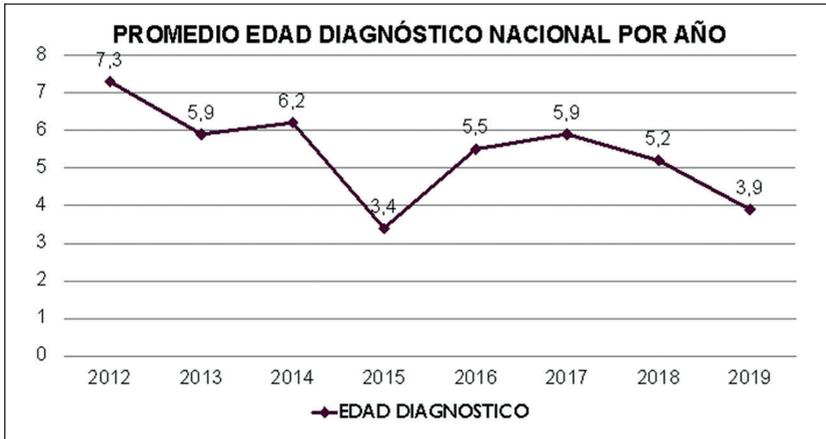


Figura 1. Edad al momento del diagnóstico de Fibrosis Quística. Chile 2012 -2019. (Figura adaptada de referencia 8).

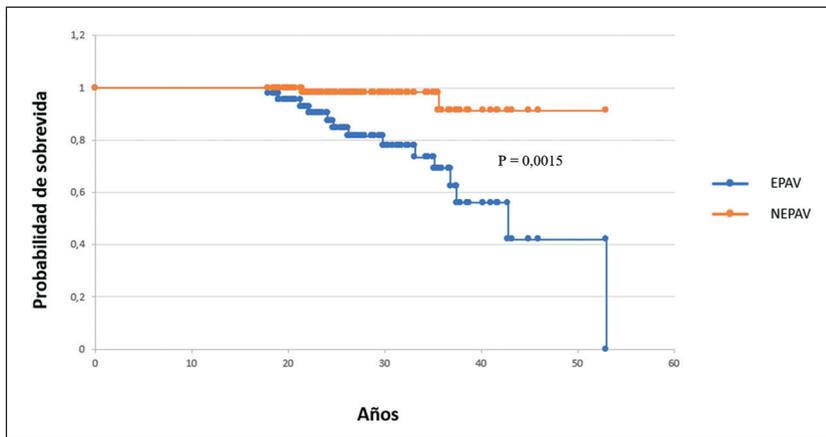


Figura 2. Fibrosis Quística: Probabilidad de sobrevivida estimada de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (EPAV) versus pacientes sin enfermedad pulmonar avanzada (NEPAV). Curva de Kaplan Meier elaborada con los resultados del estudio, $p = 0,0015$.

zaron diferencias estadísticamente significativas. Además, el grupo EPAV presentó mayor porcentaje de infección crónica por *Pseudomonas* (75% vs. 39%) y *SAMR* (50% vs. 24%).

Un 32 % de los pacientes con EPAV falleció en el seguimiento ($n = 14$) siendo un 93% ($n = 13$) por causa respiratoria y 7% por daño hepático crónico terminal. Sólo 2 pacientes del grupo NEPAV fallecieron; siendo ambas causas de origen oncológico. Las diferencias en mortalidad en ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0,00002$) y la probabilidad de sobrevivida estimada por curvas de Kaplan Meier también demostró una diferencia significativa ($p = 0,0015$) (Figura 2).

Discusión

Los resultados de este estudio han encontrado lo siguiente:

1) En el 54,5% de pacientes controlados en el INT el diagnóstico de FQ se realizó en mayores de 4 años de edad.

- 2) Un 39,6% de pacientes con FQ controlados en el INT cumple criterios de enfermedad pulmonar avanzada, población con mayor riesgo de fallecer de causa respiratoria en el seguimiento.
- 3) El trasplante es una opción para pacientes con EPAV, sin embargo, actores nutricionales, mala adherencia y escasa red de apoyo limitan su acceso a esta terapia.

Según datos de FONASA, el año 2020 había 574 pacientes con FQ en el sistema público de salud, de los cuales, el 45% correspondían a pacientes adultos, en comparación con el 7% del año 2003 y el 38% del año 2011, con una sobrevivida de 27 años, que, si bien está lejos de los casi 50 años reportados por la *Cystic Fibrosis Foundation* de EEUU, refleja un mejor diagnóstico y manejo de la enfermedad^{4,5}.

Un aspecto esencial en la enfermedad es que el diagnóstico se realice en fases tempranas, dado que permite medidas de intervención temprana que mejoran el pronóstico de la enfermedad⁶.

El tamizaje neonatal (TN) es fundamental para

lograr este objetivo. La mayoría de los países europeos y de América del Norte cuentan con TN, donde la edad promedio de diagnóstico son 3 meses, con incrementos de supervivencia promedio de 43, 47 y 53 años en EEUU, países nórdicos y Canadá respectivamente⁷. En Chile no contamos con TN y como muestra la Figura 1, el promedio de edad de diagnóstico de FQ en Chile fue de 7,3 años en 2012 y de 3,9 años en 2019. Este diagnóstico tardío, se traduce en una mayor proporción de pacientes que llegan con enfermedad avanzada a la etapa adulta, que en nuestro centro incluye a un 39% de nuestra población y que explica en parte que la supervivencia promedio en Chile sea de solo 27 años⁸. Un diagnóstico tardío incrementa la gravedad de daño especialmente a nivel pulmonar y nutricional, dado que el compromiso inflamatorio se observa en etapas tempranas de la enfermedad⁴.

En un estudio multicéntrico nacional realizado el 2018 reportamos que un 23% de pacientes con FQ controlados en 3 centros hospitalarios, el diagnóstico se realizó después de los 15 años, donde el 87% de estos pacientes tenía historia de bronquiectasias e infecciones respiratorias recurrentes⁹. En nuestra serie, la edad promedio de diagnóstico de pacientes con EPAV fue de 10,7 años (rango: 0,2-52 años). Creemos que esto, explica en parte, que una proporción elevada de pacientes que controlamos tenga enfermedad pulmonar avanzada (39%), que un 70% tenga exacerbaciones frecuentes que requieren manejo hospitalario, con un mayor riesgo de muerte en el seguimiento.

En un esfuerzo por mejorar los resultados de pacientes con FQ, la CFF realizó una guía de cuidados y manejo de pacientes con EPAV, definiendo una serie de criterios diagnósticos basados en factores funcionales y clínicos asociados a peor pronóstico que se describen en la Tabla 1¹.

El VEF₁ es uno de los factores pronósticos más importantes de mortalidad y morbilidad en pacientes con FQ. Kerem et al, en un estudio de 673 pacientes con FQ en 12 años de seguimiento, concluyeron que pacientes con FQ con VEF₁ < 30% tenían una mortalidad de 50% a 2 años. Pero hay una serie de otros factores predictores de mortalidad que se han identificado en la literatura como: distancia recorrida en el test de caminata 6 minutos < de 400 m, hipoxemia en reposo o con ejercicio, hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg), IMC < 18 kg/m², uso de oxígeno domiciliario, exacerbaciones frecuentes e infección por *Burkholderia cepacia*^{10,11,12,13}.

En nuestra cohorte de pacientes con EPAV, el 68% de los pacientes requirió oxígeno domici-

liario, un 18% estaba con VMNI y un 70% había tenido al menos dos hospitalizaciones por exacerbación respiratoria el último año, reflejando una población de elevados predictores de mortalidad.

En nuestra serie de 111 pacientes controlados en el INT con una edad promedio de 29 años, 16 fallecieron en el seguimiento. La Figura 2 muestra las curvas de supervivencia entre los 2 grupos EPAV vs NEPAV, evidenciando diferencias significativas de mortalidad entre los 2 grupos, de los cuales un 87,5% (14/16) tenía un VEF₁ ≤ 40, siendo la mortalidad de origen respiratorio en el 81,2% de los casos (13/16), datos muy similares a lo reportado en el registro francés de FQ¹⁹ y mayor a lo reportado por la por la CFF de EE. UU. donde un 62% de las muertes fue de causa respiratoria².

Hay una serie de exámenes que no hacemos rutinariamente en pacientes con EPAV como test de caminata de 6 min y ecocardiograma, y que pedimos sólo a pacientes en estudio pre-trasplante, pero creemos que son herramientas importantes que debemos incorporar y que son esenciales para definir los pacientes de mayor riesgo y el mejor momento para el trasplante.

El trasplante pulmonar es una opción de tratamiento para pacientes con EPAV, mejorando la supervivencia y su calidad de vida. Según el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, la FQ es la tercera indicación más frecuente de trasplante en adultos con una supervivencia promedio de 9,9 años²⁰.

En un estudio reciente que incluyó 1.240 pacientes que cumplían con criterios funcionales (VEF₁ < 30%) de derivación para trasplante, un 35% nunca fue derivado a un centro de trasplante, identificándose como predictores de no derivación: la situación socioeconómica, edad avanzada e infección por *Burkholderia cepacia complex*²¹. En un esfuerzo de mejorar esta situación, la CFF realizó una guía de consenso cuyos principales puntos son: 1) discusión precoz en pacientes con VEF₁ < 50% de que el trasplante es una opción de tratamiento en el curso de la enfermedad; 2) ser proactivos en la identificación de barreras para trasplante como desnutrición, adherencia, soporte social, distancia geográfica, problemas de salud mental, descondicionamiento, y mal control metabólico de la Diabetes Mellitus; 3) derivación a trasplante de pacientes con VEF₁ < 50% con rápido deterioro de la función pulmonar, VEF₁ < 40% con marcadores pronósticos de menor supervivencia y cuando el VEF₁ sea < 30%²². En Chile en 2020 publicamos las recomendaciones de derivación y trasplante en pacientes con FQ⁴ haciendo énfasis en que la derivación oportuna permite identificar

contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de mejorar y corregir pre-trasplante. En nuestra serie, son 27 pacientes con EPAV que han sido derivados a trasplante, de los cuales 7 se han trasplantado. Las principales contraindicaciones fueron por mala adherencia y/o escasa red de apoyo y la desnutrición. Hay varios estudios que identifican una pobre e irregular adherencia a los tratamientos en pacientes con FQ que puede ir desde el 4 al 100% dependiendo de la edad de los pacientes, tipo de medicación (oral, inhalatoria y kinesioterapia) asociándose a una mayor tasa de hospitalización. La adherencia también parece disminuir con la edad, siendo más frecuente entre los 18 y 25 años²³.

En nuestra cohorte un 35% de los pacientes con EPAV se consideraron no adherentes y/o con falta de red de apoyo familiar. Estos factores son considerados como contraindicación absoluta en las guías nacionales e internacionales para trasplante, dado que la incapacidad de seguir tratamiento y controles incide en la sobrevida del trasplante pulmonar. Además, se requiere un compromiso familiar o social que asegure, sobre todo en pacientes jóvenes y adolescentes, la adherencia a las terapias y controles regulares en el proceso de preparación pre-trasplante. Con la incorporación reciente de profesionales de salud mental a nuestro equipo esperamos una detección y manejo oportuno de trastornos de dicha esfera como depresión y ansiedad frecuentes en pacientes con FQ³ que pueden incidir en falta de adherencia vistos en nuestra población.

La malnutrición es común en pacientes con EPAV asociándose a peor función pulmonar y menor sobrevida pre-trasplante, pero también se asocia a mayor riesgo de muerte post trasplante y es un factor a considerar en los candidatos a trasplante pulmonar³. En el grupo de pacientes con EPAV, un 34% tenía criterios de desnutrición (IMC < 18,5 kg/m²) y un 16% estaba con gastrostomía. En el INT contamos con un equipo de nutrición que ha permitido un manejo proactivo que incluye instalación de gastrostomía en pacientes que no cumplen los objetivos nutricionales, procedimiento que es rechazado por algunos pacientes. Para ser incluidos como candidatos a trasplante, los pacientes deben tener un IMC > 18 kg/m² y estar realizando rehabilitación kinésica. además de lo descrito, otras contraindicaciones, como infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, hongos y/o ciertas cepas de micobacterias no Tuberculosis multiresistentes difíciles de controlar pre-trasplante no fueron detectadas en nuestra serie de pacientes con EPAV y que son consideraciones que los neumólogos

deberían tener presentes a la hora de enviar un paciente a un centro de trasplante.

Las limitaciones de este estudio son los sesgos que generan su origen retrospectivo, con errores potenciales de registro. En los dos últimos años la frecuencia de atenciones de pacientes con FQ disminuyó por la pandemia de COVID-19. El estudio no especifica el período considerado de menor adherencia y sería interesante ver estudios que muestren el impacto de intervenciones que tengan como objetivo mejorar factores considerados como contraindicación a la hora de ser derivados a trasplante.

Conclusión

La EPAV es común y permanece como la principal causa de mortalidad en pacientes adultos con Fibrosis Quística. Hay una serie de marcadores funcionales y clínicos de severidad de la enfermedad que deberían tomarse en cuenta a la hora de identificar que pacientes son de mayor riesgo de fallecer en el seguimiento. Si bien el trasplante pulmonar es una opción para un grupo seleccionado de pacientes mejorando su sobrevida y calidad de vida, una proporción elevada de ellos nunca es derivado a trasplante, y aquellos referidos, pueden potencialmente fallecer sin un trasplante debido a barreras presentes en el candidato. Por lo anterior, una derivación oportuna a un centro de trasplante, con una evaluación multidisciplinaria, permite al paciente y su familia conocer sus riesgos y beneficios, otorga el tiempo necesario para un completo estudio del potencial candidato e identificar contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de modificar y corregir pre-trasplante.

Referencias bibliográficas

- 1.- KAPNADAK S, DIMANGO E, HADJILIADIS D, HEMPSTEAD SE, TALLARICO E, PILEWSKI JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020; 19 (3): 344-54.
- 2.- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2020 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. Cystic Fibrosis Foundation
- 3.- KAPNADAK SG, RAMOS KJ, DELLON EP. Enhancing care for individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 Suppl1: S69-S78
- 4.- BOZA L, MELO J, BARJA S, CODNER E, GOMOLAN P, HERNÁNDEZ R, et al. Consenso Chileno para

- la atención integral de niños y adultos con Fibrosis Quística. *Neumol Pediatr*. 2020; 15 (4): 429-83.
- 5.- CERDA LJ, VALDIVIA CG, GUIRALDES CE, SÁNCHEZ DI. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). *Rev Med Chile* 2008; 136 (2): 157-62.
 - 6.- GROSSE SD, ROSENFELD M, DEVINE OJ, LAI HJ, FARRELL PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006; 149: 362.
 - 7.- BELL SC, MALL MA, GUTIERREZ H, MACEK M, MADGE S, DAVIES JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (1): 65-124.
 - 8.- BOZA L. Tamizaje neonatal para la Fibrosis Quística en Chile: Una promesa pendiente. *Neumol Pediatr*. 2021; 16 (3): 130-1.
 - 9.- AMIGO C, MELO J, IRAZOQUI P, FERNÁNDEZ P, LEZANA V, PÉREZ ME, et al. Caracterización Clínica de pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados en la edad adulta. *Rev Chil Enferm Respir*. 2018; 33: S37-S62.
 - 10.- RAMOS KJ, QUON BS, HELTSHE SL, MAYER-HAMBLETT N, LEASE ED, AITKEN ML, et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV₁ < 30% of Predicted in the United States. *Chest*. 2017; 151 (6): 1320-8.
 - 11.- MACKENZIE T, GIFFORD AH, SABADOSA KA, QUINTON HB, KNAPP EA, GOSS CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (4): 233-41.
 - 12.- LIOU TG, ADLER FR, FITZSIMMONS SC, CAHILL BC, HIBBS JR, MARSHALL BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (4): 345-52.
 - 13.- JONES A, DODD M, GOVAN J, DOHERTY CJ, MORRIS J, WEBB AK. Burkholderia cenocepacia and Burkholderia multivorans: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004; 59 (11): 948-51.
 - 14.- LEARD LE, HOLM AM, VALAPOUR M, GLANVILLE AR, ATTAWAR S, AVERSA M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40 (11): 1349-79.
 - 15.- CASTELLANI C, DUFF A, BELL S, DREVENIK P, MUNCK A, RATJEN F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17: 153-78.
 - 16.- BRAUN A, MERLO C. Cystic Fibrosis Lung Transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 11: 467-72.
 - 17.- DE SOYZA A, MEACHERY G, HESTER KL, NICHOLSON A, PARRY G, TOCEWICZ K, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 139.
 - 18.- MELO J. Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis quística. *Neumol Pediatr*. 2016; 11 (1): 33-7.
 - 19.- MARTIN C, HAMARD C, KANNAN R, BOUSSAUD V, GRENET D, ABÉLY M, et al. Causes of death in French Cystic Fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies. *J Cyst Fibros*. 2016; 15: 204-12.
 - 20.- KHUSH K, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, HARRHAY MO, HAYES D, HSICH E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019: Focus theme: Donors and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (10): 1042-1055.
 - 21.- RAMOS KJ, QUON BS, PSOTER KJ, LEASE E, MAYER-HAMBLETT N, AITKEN M, et al. Predictors of non-referral of patients with cystic fibrosis for lung transplant evaluation in the United States *J Cystic Fibros*. 2016; 15 (2): 196-203.
 - 22.- RAMOS K, SMITH P, MCKONE E, PILEWSKI J, LUCY A, HEMPSTEAD SE, et al. Lung Transplant Referral for Individuals with Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines. *J Cyst Fibros*. 2019; 18: 321-33.
 - 23.- SHERMAN A, SIMONTON-ATCHLEY S, CAMPBELL D, REDDY R, O'BRIEN CE, GUINEE B, et al. Persistent Adherence to Airway Clearance Therapy in Adults with Cystic Fibrosis. *Respir Care* 2019; 64 (7): 778-85.
 - 24.- QUITTNER AL, GOLDBERCK L, ABBOTT J, ALISTAIR D, LAMBRECHT P, SOLÉ A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014; 69 (12): 1090-7.
 - 25.- KNUDSON RJ, LEBOWITZ MD, HOLDBERG CJ, BURROWS B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127: 725-34.
 - 26.- GUTIÉRREZ M, VALDIVIA G, VILLARROEL L, CONTRERAS G, CARTAGENA C, LISBOA C. Proposición de nuevas ecuaciones para calcular valores espirométricos de referencia en población chilena adulta. *Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER)*. *Rev Med Chile* 2014; 142 (2): 143-52.

Correspondencia a:

Dr. Joel Melo Tanner

Unidad de Fibrosis Quística, Instituto Nacional del Tórax

José M. Infante 717 Providencia, Santiago, Chile

Email: joelmelot@hotmail.com