

## 8. Ventilación mecánica no invasiva en la fibrosis quística

**Autores:** Lic. Violeta Cervantes<sup>1</sup>, Dra. Claudia Otero<sup>2</sup>

### 8.1. Introducción

Es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente en la raza blanca, y está causada por la mutación de un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica una proteína, el CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que se comporta como un canal de cloro cuya disfunción produce un defecto del transporte iónico, condicionando deshidratación del líquido que recubre el epitelio respiratorio, de modo que se vuelve más viscoso. Como consecuencia se reduce el aclaramiento mucociliar, lo que favorece la obstrucción progresiva de las vías aéreas por moco que se infecta. El moco retenido e infectado da lugar a exacerbaciones pulmonares, y la recurrencia de estas al desarrollo de bronquiectasias (BQ) y a la pérdida de la función pulmonar<sup>1</sup>.

Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden dividirse<sup>2</sup> en seis clases (I-VI). Las mutaciones de clase I (nonsense mutations) causan una ausencia total de síntesis de CFTR. Las de clase II, tales como la mutación más frecuente F508del (c.1521\_1523delcTT), dan como resultado proteínas CFTR que no consiguen madurar y son degradadas. Las de clase III dan lugar a proteínas CFTR que maduran y alcanzan la membrana apical de la célula, pero presentan una alteración en la regulación del canal de cloro. Las de clase IV originan canales CFTR con propiedades conductoras anormales, con lo que tienen disminuida su conductividad. Las de clase V producen una cantidad escasa de proteínas CFTR funcionantes. Las de clase VI presentan un CFTR inestable en la membrana apical, que se degrada rápidamente.

### 8.2. Fisiopatología

En los pacientes con FQ existe una concentración anormal de iones en las glándulas serosas (aumento de cloruros en el sudor) El aumento de la viscosidad del moco enlentece el clearance de secreciones y produce una “captura” de las bacterias inhaladas<sup>3</sup>. El volumen de las glándulas y las secreciones están aumentados.

La secreción retenida en la vía aérea puede servir como fuente de infección e inflamación existiendo una marcada susceptibilidad de colonización endobronquial de determinados gérmenes *Stafilococcus Aureus*, *Haemophilus Influenzae* y *Pseudomona Aeruginosa*. La enfermedad FQ desarrolla procesos inflamatorios en la vía aérea, alvéolos e intersticio pulmonar que alteran la resistencia y elasticidad pulmonar, explicando el incremento de la carga de los músculos respiratorio. Los pacientes con compromiso más severo desarrollan una estrategia para disminuir el trabajo respiratorio y mantener el volumen minuto aumentando la frecuencia respiratoria y disminuyendo el volumen corriente<sup>4</sup>. El estadio final de la enfermedad se caracteriza por falla respiratoria con severa hipoxemia, hipertensión pulmonar y complicaciones cardíacas secundarias<sup>5</sup>.

### 8.3. Diagnóstico

*Cribado neonatal:* al proporcionar un diagnóstico precoz, mejora la calidad de vida y el pronóstico. La técnica consiste en medir el tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) obtenido de la muestra de sangre del recién nacido.

La combinación del TIR y el análisis genético tiene una sensibilidad diagnóstica del 96%<sup>6</sup>.

#### *Test del sudor*

Es necesario el test del sudor si los pacientes sospechosos tienen sólo una mutación identificable, el diagnóstico puede hacerse si el valor de CL- es =  $O > 60$  mmol/L y los sujetos muestran síntomas consistentes con FQ. Niveles intermedios entre 30 y 60 mmol/L pueden estar asociados a formas atípicas de FQ y deben ser estudiados con un análisis de mutación de CFTR.

El examen funcional respiratorio del paciente con FQ permite categorizar el compromiso respiratorio clínico, estudiar la evolución de la patología, medir el resultado de intervenciones terapéuticas y evaluar el pronóstico de la enfermedad. El VEF1 es el parámetro espirométrico más empleado para valorar la función pulmonar, fácilmente accesible, reproducible y económica, tiene demostrado valor pronóstico y es de probada utilidad para evaluar intervenciones terapéuticas

Los criterios de diagnóstico en la edad adulta se diferencian del modo de presentación en la infancia y suelen ser de mejor pronóstico. Aproximadamente un 15% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática y el 90% presentan clínica respiratoria. La mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias y en la colonización bronquial crónica predomina el *Staphylococcus aureus* y el *Haemophilus Influenzae* y en menor proporción la *Pseudomonas aureuginosa*. A veces se diagnostica por un estudio de infertilidad.

## **8.4. Pronóstico**

El pronóstico de la FQ ha mejorado mucho en los últimos 30-40 años, con el consiguiente aumento de la supervivencia y, por tanto, de la prevalencia de la enfermedad en la edad adulta. Esto se debe al diagnóstico precoz por el cribado neonatal y al empleo de tratamientos más precoces en unidades especializadas multidisciplinarias, donde se optimiza el manejo del estado nutricional y de la diabetes asociada a la FQ (DAFQ); se realizan tratamientos más eficientes de fisioterapia respiratoria y se identifican patógenos respiratorios con protocolos de tratamiento erradicador. La infección por *Pseudomonas aureuginosa* es un factor de riesgo para la pérdida de la función pulmonar y la supervivencia.

## **8.5. Tratamiento**

Por ser una enfermedad multisistémica compleja y progresiva, el tratamiento también es complejo, no existe el tratamiento estandarizado, sino que el especialista debe determinar el tratamiento adecuado para cada paciente.

En las agudizaciones leves el tratamiento es con antibióticos por vía oral de amplio espectro que cubra los gérmenes aislados, en las más graves se requieren antibióticos por vía endovenosa.

En la colonización y/o infección crónica por PA la vía de administración recomendada es la inhalatoria con tobramicina no fenólica, ya que mejora la función pulmonar, reduce los ingresos hospitalarios y el recuento en el esputo de PA.

Las nebulizaciones con solución salina hipertónica han demostrado una modesta mejoría en la función pulmonar y un aumento mínimo de tiempo entre las exacerbaciones.

La DNASA desoxirribonucleasa recombinante tipo I es capaz de disminuir la viscosidad del esputo, se utiliza después de la fisioterapia y media hora antes del antibiótico inhalado.

En cuanto al soporte nutricional en estos pacientes la ingesta debe ser hipercalórica, el aporte de enzimas pancreáticas es el pilar del tratamiento de la insuficiencia pancreática, complementado con aportes de vitaminas liposolubles A, D E y K.

### *8.5.1. Fisioterapia respiratoria*

Las distintas técnicas en el clearance de secreciones son consideradas esenciales para optimizar la función respiratoria de estos pacientes y reducir la progresión de la enfermedad.

La fisioterapia convencional incluye la combinación de drenaje postural, percusión, vibración, técnica de huffing y tos dirigida. Dentro de las diferentes técnicas autoadministradas se incluyen: ciclo activo de la respiración, técnica de espiración forzada, drenaje autogénico, dispositivos mecánicos de presión positiva espiratoria, flutter, compresión torácica a alta frecuencia y ejercicios.

Existe poca evidencia de la mejor forma de utilizar métodos de clearance de secreciones en pacientes con FQ y las que existen se basan en la experiencia clínica. Revisiones sistemáticas de Cochrane señalan que no hay evidencia de superioridad de una técnica sobre otra.

### 8.5.2. Ventilación mecánica no invasiva

La ventilación espontánea es el resultado del equilibrio entre los mecanismos neurológicos que controlan la ventilación, la fuerza de los músculos respiratorios y la carga respiratoria. Cuando alguno de estos tres componentes se altera repercute en la capacidad de generar espontáneamente una respiración eficaz.

En los pacientes con FQ la carga impuesta a los músculos respiratorios está incrementada por la obstrucción al flujo aéreo, la inflamación y la destrucción del parénquima, lo que explicaría el desarrollo de la hipoventilación alveolar.

Si este disbalance no puede ser corregido con tratamiento médico, el soporte ventilatorio no invasivo está indicado<sup>9-12</sup>.

#### 1. VMNI durante la exacerbación respiratoria aguda hipercápnica

La VMNI puede ser útil cuando se usa tempranamente en la falla respiratoria aguda hipercápnica, mejorando el volumen corriente, reduciendo el trabajo respiratorio y la hipoventilación nocturna.

Sin embargo el monitoreo de estos pacientes debe ser minucioso para no retrasar la ventilación invasiva.

#### 2. VMNI durante el sueño, el ejercicio y la fisioterapia

La fibrosis quística es una enfermedad pulmonar caracterizada por obstrucción a flujo aéreo, impactación de tapones mucosos, inflamación de las paredes bronquiales y destrucción del parénquima pulmonar secundaria a bronquiectasias. Estudios clínicos han demostrado que a ventilación no invasiva a presión positiva descargan los músculos respiratorios, mejora la ventilación alveolar durante el sueño<sup>12, 13, 14</sup> ya que los pacientes con FQ presentan desaturación marcada especialmente durante el sueño REM y la ventilación no invasiva mejora la ventilación alveolar reduciendo la hipercapnia nocturna, en comparación con terapia de oxígeno sola. Durante el ejercicio los efectos beneficiosos fueron más evidentes en aquellos con enfermedad grave y PEEP intrínseca, pero este beneficio merece confirmación en una población más grande y un período mayor de tiempo de uso<sup>15</sup>. La VNI reduce el trabajo de los músculos respiratorios y previene la fatiga, pudiendo ser considerada una buena alternativa para aquellos pacientes que necesiten un soporte extra durante el clearance de secreciones de la vía aérea. En algunos estudios los pacientes reportaron mayor facilidad para expectorar, menor fatiga cuando la fisioterapia respiratoria fue asistida con la VNI. La mejoría en la disnea, la fatiga y la facilidad de la expectoración pueden ser en parte explicadas por la preservación de la fuerza muscular respiratoria durante el tratamiento asistido con VNI comparado con la fisioterapia respiratoria standard, especialmente durante una exacerbación aguda<sup>16-18</sup>. En cuanto a la función pulmonar hay un estudio que demuestra que aquellos pacientes que usaron VNI mostraron una significativa mejoría en la declinación de la función pulmonar durante el primer año de uso en comparación de aquellos quienes no la recibieron, pero al año no hubo diferencias entre ambos grupos<sup>19, 20</sup> ver **Tabla 8.1**. Beneficios en la VMNI en la fibrosis quística

Si bien existen trabajos que demuestran que el uso de la VMNI mejora la sobrevida en pacientes con enfermedad neuromuscular<sup>21, 22</sup>, estos datos no están disponibles en pacientes con FQ.

La VMNI se utiliza como puente al trasplante sugiriendo mejores resultados post trasplante<sup>23</sup> pero falta aún más evidencia para afirmarlo<sup>24</sup>.

**TABLA 8.1.** Beneficios en la VMNI en la fibrosis quística B Fauroux 2011

Beneficios comprobados	Beneficios potenciales
Descarga de los músculos respiratorios	Mejora la calidad de vida
Aumenta la ventilación alveolar y mejora el intercambio gaseoso: Durante el sueño Durante el ejercicio	Mejora la sobrevida
Mejora la desaturación y el rendimiento muscular respiratorio durante la fisioterapia.	Mejora la sobrevida post-transplante
Mejora la tolerancia al ejercicio	Mejora el estado nutricional
	Mejora la calidad del sueño
	Retrasa la declinación de la función pulmonar

### 8.5.3. Como ventilar a un paciente con FQ

Diferentes modos pueden ser usados en pacientes con FQ pero la presión de soporte es la que proporciona mayor confort y es más fácil de adaptar para el paciente. Durante la presión de soporte el paciente controla la frecuencia respiratoria y la duración de la respiración. El volumen depende del nivel de presión de soporte, del esfuerzo de paciente y de las propiedades mecánicas pulmonares.

La selección de parámetros del ventilador debe ser ajustado para aliviar los síntomas de la hipovenilación alveolar de acuerdo a las manifestaciones clínicas como saturación, gases en sangre y mecánica respiratoria tanto en vigilia como durante el sueño<sup>25</sup>.

## 8.6. Conclusión

Hay un beneficio fisiológico en pacientes con enfermedad fibroquística pulmonar avanzada porque la ventilación no invasiva mejora la ventilación alveolar durante el reposo, el sueño el ejercicio y la fisioterapia, por lo tanto se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con exacerbación respiratoria aguda hipercápnica así como también para aquellos que desaturan o presentan fatiga durante la fisioterapia respiratoria.

## Bibliografía

- De la Rosa Carrillo D, Álvarez Fernández A. Monogr Arch Bronconeumol 2018; (5): 00160
- Serrano Fernández L, Blanco-Aparicio M, Baranda García FM. Monogr Arch Bronconeumol. 2018; (5): 00161-3.
- Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. Paediatr Respir Rev. 2004; 5 Suppl A: S367-9.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002; 34: 91-100.
- O'Sullivan BP; Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373 (9678): 1891-904.
- Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. Pediatrics. 2012; 129: e339-47.
- Gemma Villanueva BMJ 2017 NICE guidelines.
- Warnock I. Cochrane Database Syst. Rev 2015.
- Fauroux B, Pigeot J, Isabey D, Harf A, Clément A, Lofaso F. In vivo physiological comparison of two ventilators used for domiciliary ventilation in children with cystic fibrosis. Crit Care Med 2001; 29: 2097-105.
- Fauroux B, Louis B, Hart N, et al. The effect of back-up rate during non-invasive ventilation in young patients with cystic fibrosis. Intens Care Med 2004; 30: 673-81.
- Fauroux B, Nicot F, Essouri S, Hart N, Polkey MI, Clément A et al. Setting of pressure support in young patients with A et al. Setting of pressure support in young patients with cystic fibrosis. Eur Resp J 2004; 24: 624-30.
- Granton JT, Kesten S. The acute effects of nasal positive pressure ventilation in patients with advanced cystic fibrosis. Chest 1998; 113:1013-8. 5
- O'Sullivan BP; Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373 (9678): 1891-904.

14. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. *Eur Resp J* 1997; 10: 1999-2003.
15. Milross MA, Piper AJ, Norman M, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support. Effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 129-34.
16. Henke KG, Regnis JA, Bye PTP. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1272-6.
17. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assist chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* .2003; 58(10): 880-4
18. Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, Piper AJ, Bell SC, Bye PT. Non- invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis (CF): a randomized trial. *Physiother*. 2015; 61(3): 142-7.
19. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 158-64.
20. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 335-8.
21. Texereau J, Jamal D, Choukroun G, et al. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res* 2006; 7: 14-24.
22. Simonds A, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 949-52.
23. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromus Dis* 2003; 13: 804-12.
24. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients-a potential bridge to transplantation. *Eur Resp J* 1991; 4: 524-7
25. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care* 2008; 53: 1482-9.