

Caracterización espirométrica de pacientes con fibrosis quística

Spirometric characterization of cystic fibrosis patients

Astrid Pezoa^a, Pablo Jorquera^b, Ricardo Madrid^b, Pamela Maturana^c, Paola Viviani^d, Solange Caussade^e

^aDivisión Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

^bServicio Pediatría. Hospital Dr. Sótero del Río

^cCDT Juan Pefaur. Hospital Dr. Sótero del Río

^dDepartamento Salud Pública. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

^eDepartamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Facultad Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 02 de octubre de 2017; aceptado el 15 de enero de 2018

Resumen

Introducción: El pronóstico de los pacientes con fibrosis quística (FQ) ha mejorado en forma notable. La evaluación de la progresión de la enfermedad se basa en la medición del Volumen Espirado al primer segundo (VEF₁). **Objetivos:** 1. Describir volúmenes y flujos espiratorios forzados y comparar su interpretación según diferentes patrones de referencia (Knudson, multiétnicas Global Lung Initiative, Gutiérrez); 2. Comparar evolución de VEF₁ según diferentes patrones de referencia; 3. Describir respuesta a broncodilatador. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de fichas clínicas y espirometrías de pacientes con FQ controlados en Hospital Dr. Sótero del Río. Se obtuvo antecedentes demográficos, resultados de prueba de sudor, estudio genético, estudio bacteriológico. Se evaluó respuesta a broncodilatador (salbutamol 400 ugr), considerando significativo un aumento en 12% en el VEF₁. El valor de cloro en sudor se obtuvo mediante método de Gibson y Cooke. Se registraron: Capacidad Vital Forzada (CVF), Volumen Espirado al primer segundo (VEF₁) y relación VEF₁/CVF. Para graficar la progresión del VEF₁ en el tiempo y las curvas teóricas de GLL, Knudson y Gutiérrez, se utilizó el software de libre distribución R versión 3.3.1. **Resultados:** Se incluyeron 14 pacientes, 7 varones, edad entre 6 y 24 años, mediana 15 años, mediana índice de masa corporal (IMC) 18,15 (rango 14,6-23,3), mediana cloro en sudor 76 mEq/l (rango 50,2- 119), 7 pacientes con al menos 1 mutación F508del. Al utilizar fórmulas predictivas multiétnicas y de Gutiérrez, el compromiso de la función pulmonar ocurría con anterioridad en relación al uso de ecuaciones de Knudson. Ninguno de los pacientes presentó respuesta significativa a broncodilatador. **Conclusión:** El grupo de pacientes descritos presenta en su mayoría compromiso funcional respiratorio y no tiene respuesta a broncodilatador. La interpretación del compromiso funcional respiratorio varía según los valores teóricos utilizados.

Palabras clave:

Fibrosis quística;
espirometría;
pruebas de función
pulmonar;
VEF₁

Abstract

Introduction: The prognosis of patients with cystic fibrosis (CF) has remarkably improved. The assessment of the disease progression is based on the measurement of the FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second). **Objectives:** 1. To describe forced expiratory flows and volumes and compare their interpretation according to different reference standards (Knudson, Gutiérrez, and multi-ethnic GLI); 2. To describe bronchodilator response. **Patients and Method:** The medical records and spirometries of all patients with CF controlled at the Dr. Sotero del Río Hospital were reviewed. Demographic background, sweat test results, genetic study, and bacteriological study were obtained. In addition, Forced Vital Capacity (FVC) was recorded as well as FEV₁ and FEV₁/FVC ratio. **Results:** Data from 14 patients, were analyzed, seven males, aged 6-24 years, median 15 years, median BMI 18.15 (range 14.6-23.3), median sweat chloride test 76 mEq/l (range 50,2-119 mEq/l), seven patients with at least one F508del mutation. Using multi-ethnic and Gutierrez predictive formulas, lung function involvement occurred previously in relation to the use of Knudson equations. None of the patients had a significant bronchodilator response. **Conclusion:** The group of patients described mostly presents functional respiratory involvement and had no bronchodilator response. The interpretation of functional respiratory involvement varies according to the theoretical values used.

Keywords:

Cystic fibrosis; spirometry; pulmonary function tests; FEV₁

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente en raza blanca, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora del transporte de cloro en la membrana celular¹. En Chile se estima una incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos². Es una enfermedad multisistémica en la cual el compromiso pulmonar da cuenta del 85% de la mortalidad³.

El daño pulmonar es causado por la obstrucción de la vía aérea debido a la deshidratación y espesamiento de las secreciones, infección endobronquial resultante, y una respuesta inflamatoria exagerada que conduce al desarrollo de bronquiectasias y enfermedad obstructiva y restrictiva progresivas³. Las pruebas de función pulmonar juegan un rol central en el control y tratamiento de los pacientes con FQ a toda edad⁴⁻⁶. La medición del VEF₁ (volumen espiratorio forzado al primer segundo) mediante espirometría es por ahora el parámetro clave para monitorizar la función pulmonar, evaluar su severidad y progresión⁷⁻¹². Por otro lado, la elección del patrón de referencia puede tener un efecto determinante en la interpretación del deterioro de la función pulmonar y como consecuencia en las medidas terapéuticas¹¹. Actualmente en nuestro país se usan ecuaciones de referencia de Knudson¹³, Gutiérrez¹⁴ y multiétnicas de la Global Lung Initiative (GLI)¹⁵. Los objetivos de este trabajo son: 1) Describir volúmenes espiratorios forzados en pacientes con fibrosis quística y comparar su interpretación según diferentes patrones de referencia; 2) Comparar evolución del VEF₁ según diferentes patrones de referencia y 3) Describir respuesta a broncodilatador.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes con FQ controlados en la Unidad de Respiratorio Pediátrico del Hospital Sótero del Río. Se revisaron las fichas clínicas registrando los siguientes datos: edad al diagnóstico y fecha del estudio, género, antropometría, estado nutricional según índice de masa corporal (IMC), prueba del sudor, mutación presente, número de hospitalizaciones y exacerbaciones y colonización bacteriana a la fecha. Se consideraron los siguientes diagnósticos nutricionales según IMC: Obesidad $\geq p95$, sobrepeso: $\geq p85 - \leq 94$, eutrofia: $\geq p10 - \leq 84$ y bajo peso: $< p10$, según recomendaciones para esta enfermedad^{16,17}.

Además, se revisó el total de espirometrías de cada paciente, registrando Capacidad Vital Forzada (CVF), Volumen espirado al primer segundo (VEF₁), relación VEF₁/CVF y flujos espiratorios forzados entre el 25 y 75% de la CVF (FEF₂₅₋₇₅). La espirometría se realizó según normas establecidas¹⁸⁻²⁰, cumpliendo los criterios de aceptabilidad y repetibilidad exigidos para escolares y adolescentes. El espirómetro utilizado fue Med-Graphics Breeze Suite 6.4.144SPA, versión 510, 2009, St Paul, Minnesota, USA. Se usaron como valores de referencia Knudson¹³, Gutiérrez¹⁴ y multiétnicos GLI¹⁵. Se interpretó la última espirometría registrada en cada paciente, según Knudson y Gutiérrez usando Percentil 5 como límite inferior (para ambos se usa el límite inferior en porcentaje, el cual varía según género, talla y edad), y para GLI 1 z-score (límite inferior 1 z-score, -1,64 D.S.), analizando VEF₁, CVF y relación VEF₁/CVF. Para establecer grado de severidad se utilizó porcentaje del valor real de CVF y VEF₁ con respecto al teórico².

Tabla 1. Características de los pacientes

| Paciente | Género | Edad actual (años) | Edad al diagnóstico | Peso (Kg) | Talla (cm) | IMC | Estado nutricional | Cloro en sudor (mEq/L) | Mutaciones |
|----------|--------|--------------------|---------------------|-----------|------------|------|--------------------|------------------------|--------------|
| 1 | M | 6 | 5 a | 22,5 | 113 | 17,6 | Sobrepeso | 55,1 | R117H/R1162X |
| 2 | F | 7 | 4 m | 35 | 125 | 22,4 | Obesidad | 102 | F508del/ - |
| 3 | M | 7 | 9 m | 19 | 114 | 14,6 | Eutrofia | 77 | -/- |
| 4 | F | 8 | 3 m | 30 | 126 | 18,9 | Sobrepeso | 69,5 | F508del/ - |
| 5 | F | 10 | 8 a | 38 | 138 | 20,1 | Sobrepeso | 117 | F508del/ - |
| 6 | M | 11 | 3 m | 24,4 | 128 | 14,9 | Bajo peso | 97 | F508del/ - |
| 7 | M | 12 | 2 a | 42 | 148 | 19,2 | Eutrofia | 119 | F508del/ - |
| 8 | F | 18 | 14 a | 61 | 175 | 19,9 | Eutrofia | 75 | -/- |
| 9 | F | 20 | 3 a | 43,1 | 156 | 17,7 | Bajo peso | 58,1 | -/- |
| 10 | F | 21 | 5 a | 58 | 158 | 23,3 | Eutrofia | 59 | -/- |
| 11 | M | 22 | 8 a | 54 | 183 | 16,1 | Bajo peso | 55,9 | F508del/- |
| 12 | M | 22 | 14 a | 51,3 | 168 | 18,2 | Bajo Peso | 79,1 | F508del/- |
| 13 | M | 24 | 7 a | 53 | 171 | 18,1 | Bajo peso | 50,2 | -/- |
| 14 | F | 24 | 7 a | 40,7 | 155 | 16,7 | Bajo peso | 77,5 | -/- |

M: masculino; F: femenino; IMC: índice de masa corporal; a: años; m: meses; -/-: mutación no identificada.

Tabla 2. Diagnóstico espirométrico según valores de referencia

| Paciente | Knudson | GLI | Gutiérrez |
|----------|----------|----------|-----------|
| 1 | N | N | LOL* |
| 2 | LOL | LOL | LOL CVFd* |
| 3 | LRL | LRL | LOL CVFd* |
| 4 | LOS CVFd | LOS CVFd | LOS CVFd |
| 5 | LOL | LOL | LOL |
| 6 | LOM CVFd | LOM CVFd | LOM CVFd |
| 7 | N | N | N |
| 8 | N | LRL | LRL* |
| 9 | LOL CVFd | LRL | LOL CVFd* |
| 10 | LRL | LRL | LRL |
| 11 | N | N | LOL* |
| 12 | N | N | N |
| 13 | N | N | N |
| 14 | N | N | N |

N: normal, LOL: Limitación obstructiva leve, LOM: Limitación obstructiva moderada, LOS: Limitación obstructiva severa; LRL: Limitación restrictiva leve; CVF: Capacidad Vital Forzada; d: disminuida. *Interpretación no concordante entre autores de referencia.

Se evaluó respuesta a broncodilatador (salbutamol 400 ugr), considerando significativo un aumento en 12% en el VEF₁¹⁹. El valor de cloro en sudor se obtuvo mediante método de Gibson y Cooke¹.

Para graficar la progresión del VEF₁ en el tiempo y las curvas teóricas de GLI, Knudson y Gutiérrez, se utilizó el software de libre distribución R versión 3.3.1. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del Hospital Dr. Sótero del Río (dispensa de consentimiento informado).

Resultados

De los 17 pacientes controlados en esta Unidad, 14 tuvieron espirometrías seriadas, durante una mediana de tiempo de seguimiento de 9 años (rango 1-17 años), 7 hombres. La mediana de edad al momento del estudio fue de 15 años (rango 6-24 años), mediana de peso 41 Kg (rango 19-61 kg). En la Tabla 1 se describen las características demográficas, resultados de cloro en sudor y estudio genético.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 10 años (rango 1-17), exacerbaciones 12 (rango 4-29). La mediana del número de exacerbaciones calculada por año de seguimiento fue 1,8 (rango 0,35-4/año) y de hospitalizaciones 0,95 (rango 0,14-3,5/año). En 3 de nuestros pacientes no se encontraban datos debido a inicio reciente de control en nuestro centro.

En la Tabla 2 se muestra la interpretación de la última espirometría realizada por cada paciente, según Knudson¹³, Gutiérrez¹⁴ y GLI¹⁵. Siete pacientes tuvieron espirometría normal según Knudson, 6 si se utiliza GLI y 4 si utilizamos los parámetros de Gutiérrez. En 6

pacientes no hubo concordancia en la interpretación. Según GLI hubo mayor tendencia a encontrar patrones restrictivos, y según Gutiérrez obstructivos.

En la Tabla 3 se muestran los valores basales de VEF₁ y la respuesta a la administración de 400 ugr de salbutamol, observándose que al interpretar según guías^{19,20}, ningún paciente presentó un aumento significativo ($\geq 12\%$ con respecto al basal) en esta variable.

En la Figura 1 se muestra la evolución en el tiempo del porcentaje de VEF₁ de cada paciente interpretado por Knudson, GLI y Gutiérrez, y se proyecta la edad promedio a la cual se alcanzaría el 30% del VEF₁ predicho, siendo aproximadamente a los 38 años si se utiliza Knudson como referencia, y aproximadamente 33 años usando GLI y Gutiérrez.

Discusión

En esta serie de 14 pacientes con fibrosis quística nuestros datos indican que la interpretación del compromiso funcional respiratorio varía según los valores teóricos utilizados, diagnosticando mayor compromiso con valores teóricos GLI y Gutiérrez, y alcanzando el nivel crítico de VEF₁ de 30% aproximadamente 5 años antes al utilizar estos últimos como referencia con respecto a Knudson. Además, no hubo respuesta significativa a broncodilatador en ninguno de los pacientes, concordando con la fisiopatología de esta enfermedad^{1,3}.

La implementación del programa ministerial de FQ en Chile^{21,22} ha contribuido al diagnóstico precoz, destacando en nuestros pacientes su realización antes de los 5 años en 7 de ellos, y tres previo al año de vida. Además, ha favorecido la supervivencia, es así como la mediana de edad actual de nuestros pacientes es de 15 años.

Siendo la prueba del sudor el *gold standard* para el diagnóstico de fibrosis quística¹, 5 pacientes presentaron resultado en valores intermedios (30-59 mmol/l)²³ (Tabla 1). El paciente con mutaciones R117H y R1162X tiene función pulmonar normal, lo que sería concordante con el predominio fenotípico de R117H, conocida por tener manifestaciones leves^{23,24}. En otro de los pacientes se identificó solo 1 mutación F508del; se asume que la otra mutación sería de fenotipo leve ya que el paciente tiene 22 años y su función pulmonar es normal. En los 3 restantes no se identificó mutación. En 2 de ellos la función pulmonar está alterada. Se han descrito discordancias entre mutaciones y manifestaciones clínicas esperadas²⁵.

Con respecto al estado nutricional, Barja y cols²⁶ refieren una estrecha correlación entre este y el valor de VEF₁. En nuestra serie hubo 3 pacientes con sobrepeso y 1 obeso, por el escaso número no podemos estable-

cer correlaciones. Es importante destacar que no solo el bajo peso si no que el exceso de peso y el exceso de masa grasa se relaciona con un deterioro de la función pulmonar, deterioro en la función metabólica y peores *outcomes* post trasplante pulmonar²⁷⁻²⁹.

En Chile aún se utilizan valores predictivos de

Tabla 3. Respuesta a broncodilatador

| Paciente | VEF ₁ Basal (l) | VEF ₁ Post B2 (l) | % cambio |
|----------|----------------------------|------------------------------|----------|
| 1 | 1,44 | 1,56 | 7 |
| 2 | 1,76 | 1,82 | 3 |
| 3 | 1,25 | 1,28 | 3 |
| 4 | 1,97 | 1,97 | 0 |
| 5 | 1,73 | 1,86 | 7 |
| 6 | 1,12 | 1,12 | 1 |
| 7 | 1,75 | 1,85 | 5 |
| 8 | 0,62 | 0,66 | 5 |
| 9 | 2,49 | 2,46 | -1 |
| 10 | 2,3 | 2,32 | 1 |
| 11 | 5,2 | 5,52 | 6 |
| 12 | 4 | 4,16 | 4 |
| 13 | 2,04 | 1,96 | -4 |
| 14 | 2,39 | 2,38 | 0 |

VEF₁: Volumen Espirado al primer segundo. Post B2: uso de 400 ugr de Fesema® (salbutamol).

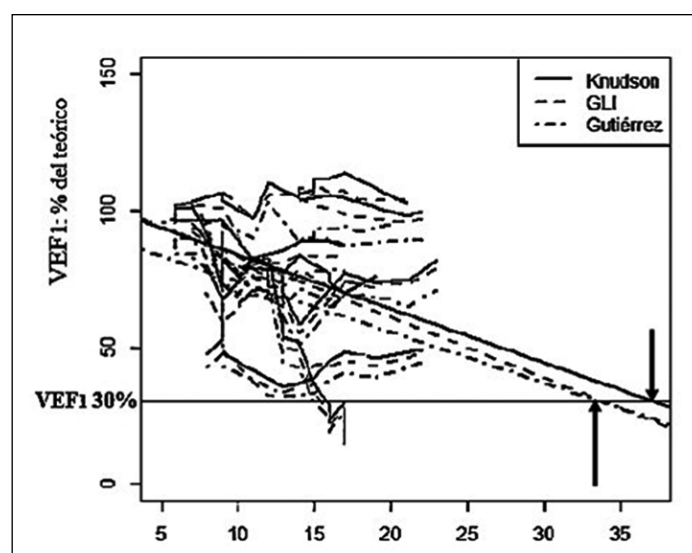


Figura 1. Evolución del porcentaje de VEF₁ con respecto a teóricos de cada paciente según Knudson, GLI y Gutiérrez y su proyección al 30% en VEF₁ según estos 3 teóricos (flechas). VEF₁: Volumen espirado al primer segundo. GLI: Global Lung Initiative.

Knudson¹³, los cuales se ha visto subestiman los resultados al interpretar las espirometrías³⁰. Las fórmulas de Gutiérrez fueron obtenidas en niños sanos chilenos residentes en Valparaíso¹⁴. Las fórmulas predictivas de GLI¹⁵ se diseñaron con datos obtenidos de diversos países y etnias, teniendo la gran ventaja de reflejar la función pulmonar como un continuo entre los 2 y 95 años^{11,31}. En nuestra serie hubo diferencia en la interpretación de la espirometría en 6 de los 14 pacientes, diagnosticándose mayor compromiso al usar las fórmulas de Gutiérrez y GLI. Esto significa que si usamos Knudson como referente algunos pacientes con FQ presentarían resultados aparentemente en “rango normal”, y se podrían determinar tratamientos errados. Hubo más limitaciones restrictivas al interpretar con GLI, lo que indicaría que estas fórmulas son más exigentes para el valor de CVF, por otro lado, Gutiérrez lo sería para VEF₁ y VEF₁/CVF.

El FEV₁ es la variable más utilizada para evaluar la severidad y progresión de la enfermedad. Su porcentaje con respecto al valor teórico se usa para decidir cambios de terapia, evaluar eficacia de tratamientos, decisión de hospitalizar y otros^{9,11,32}. Pero además el % del VEF₁ se relaciona con la sobrevida de los pacientes con FQ; se demostró que los pacientes cuyo porcentaje de VEF₁ es menor a 30% con respecto al teórico tienen una mortalidad mayor a 50% a 2 años⁷⁻¹⁰, y por esta razón este es uno de los criterios que se toma en cuenta para decidir la indicación de trasplante pulmonar^{4,7,8,18,28}.

En la Figura 1 se observan diferentes patrones evolutivos, incluso aumentando la función pulmonar en algunos de ellos. Esto podría explicarse por la conocida mayor variabilidad de los parámetros espirométricos en estos pacientes debido a la presencia permanente de secreciones bronquiales^{4,7,33}. En nuestro caso no se debe al cambio en los patrones de referencia espirométricos, como se ha descrito en otras casuísticas³¹. Se ha visto correlación entre variabilidad significativa de la función pulmonar durante 1 año de evolución con mayor deterioro de la caída en el VEF₁, considerándose su variabilidad un buen predictor de la progresión de la enfermedad^{4,7,9}.

Lo esperable en un niño sano es un aumento en volúmenes pulmonares hasta que finaliza el estirón puberal^{6,34}. Gran parte de los pacientes con FQ tienen una característica inevitable la cual es una disminución progresiva de la función pulmonar en el tiempo^{10,11,34}. Para evaluar esta trayectoria se usa el VEF₁, describiéndose una disminución variable entre - 0,65 y - 2,52% anual según diversos factores de riesgo de pérdida de la función pulmonar, tales como la mutación presente, compromiso pancreático, estado nutricional, agente infeccioso presente, número de exacerbaciones anuales, etc.^{7,25}. En nuestros pacientes

vemos como el porcentaje promedio del VEF₁ va disminuyendo con la edad, independiente del patrón de referencia utilizado.

Como resultado de este estudio cabe destacar que existe una diferencia relevante en el corte del VEF₁ en 30% según los distintos parámetros de referencia. Esta se produce hasta con 5 años de diferencia entre los valores de Knudson y los valores de Gutiérrez y GLI. Esto lleva a un retraso en la toma de decisiones lo que pudiese repercutir negativamente en la evolución de los pacientes.

En relación a la terapia, los pacientes con FQ frecuentemente reciben broncodilatadores, pero su uso no siempre se ha justificado³⁴⁻³⁶. La patogenia de las sibilancias en esta enfermedad implica varios mecanismos que se sobreponen entre ellos: edema de la mucosa bronquial debido a infección e inflamación crónicas, obstrucción por secreciones, estímulo de vías autonómicas, contracción del músculo liso bronquial, y colapso dinámico de la vía aérea por destrucción de sus paredes³⁵. En esta casuística vemos que siguiendo las guías para interpretación espirométricas ninguno mostró cambio significativo en VEF₁ con el uso de BD, es decir su VEF₁ no aumentó 12% o más con respecto al basal¹⁹. Estos hallazgos son semejantes a los encontrados por Ziebach et al³⁷ y Sánchez et al³⁸. Sin embargo, estos últimos autores refieren que un aumento de 6% con respecto al VEF₁ basal sugeriría la presencia de hiperreactividad bronquial en pacientes con FQ, con 83% de sensibilidad y 100% especificidad. Si analizamos la Tabla 3, solo 3 pacientes tendrían un cambio igual o superior al 6%. En todo caso, es difícil definir un punto de corte para considerar un cambio significativo debido a la gran variabilidad que presentan los pacientes en VEF₁ y CVF, con cifras de 15-20% en forma espontánea, incluso el mismo día de realizada la espirometría³. Los autores de una revisión Cochrane³⁹ sugieren que previo a iniciar una terapia broncodilatadora permanente debe evaluarse la respuesta a broncodilatador considerando razonable un aumento del VEF₁ en 10% luego de administrar el broncodilatador. En relación a los flujos forzados (FEF₂₅₋₇₅), no consideramos mostrarlo ya que se ha visto su variabilidad es aún mayor, y se propone omitirlo en el informe espirométrico⁴⁰, aunque otros autores han encontrado que estos (FEF75) servirían como marcador precoz del compromiso de vía aérea pequeña⁴¹.

Consideramos una fortaleza de este estudio haber contado con todas las espirometrías de cada paciente, lo que permitió realizar su seguimiento funcional respiratorio por un período considerable, y así definir la tendencia individual del VEF₁, determinando su pronóstico. Además, estos exámenes fueron realizados siempre con el mismo espirómetro, el cual cumple las

características exigidas para confiabilidad de resultados.

Las debilidades del estudio son el número escaso de pacientes, el cual no es suficiente para asumir una representatividad de la población chilena ni obtener correlaciones de la función pulmonar con parámetros clínicos u otros parámetros de laboratorio.

Conclusión

Las mediciones de la función pulmonar son fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con FQ, siendo el VEF₁ la variable más utilizada para evaluar su severidad y progresión y para buscar la presencia de hiperreactividad bronquial.

Debemos informarnos acerca de los valores de referencia utilizados para espirometría, ya que según el elegido el diagnóstico funcional respiratorio puede ser variable.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
- Guía Clínica: Programa Nacional de Fibrosis Quística orientaciones técnicas programáticas para diagnóstico y tratamiento, 2012, disponible en <http://www.minsal.cl>
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-969.
- Counil FP, Karila C, Le Bourgeois M, et al. Cystic Fibrosis: How to Use Pulmonary Function Tests. *Rev Mal Respir*. 2007;24(6):691-701.
- Ranganathan S, Linnane B, Nolan G, Gangell C, Hall G. Early detection of lung disease in children with cystic fibrosis using lung function. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):160-7.
- Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, et al. Lung Function from Infancy to the Preschool Years after Clinical Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:42-9.
- Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, et al. Understanding the natural progression in % FEV₁ decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax* 2012;67(10):860-6.
- Vilozni D, Lavie M, Sarouk I, Efrati O. Progressive flow-to-volume dysanapsis in cystic fibrosis: a predictor for lung transplantation? *Am Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):82-7.
- Heinzmann-Filho JP, Araujo L, Cauduro PJ, Fagundes MV. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Brasil pneumol*. 2015;41(6):509-15.
- Morgan WJ, Van DevanBoecker DR, Pasta DJ, Foreman AJ, Wagener JS, Konstan MW. Forced expiratory volume in 1 second variability helps identify patients with Cystic Fibrosis at risk of greater loss of lung function. *J Pediatr*. 2016;169:116-21.
- Stanojevic S, Bilton D, McDonald A, et al. Global Lung Function Initiative equations improve interpretation of FEV₁ decline among patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;46(1):262-4.
- Sanders DB, Emerson J, Ren CL, et al. EPIC Study Group. Early Childhood Risk Factors for Decreased FEV₁ at Age Six to Seven Years in Young Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1170-6.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
- Gutiérrez M, Rioseco F, Rojas A, Casanova D. Determinación de valores espirométricos en una población chilena normal mayor de 5 años, a nivel del mar. *Rev Med Chile* 1996;124:1295-306.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324-43.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak A, Quinton H. Evidence-based practice. Recommendations for nutrition-related management of children and adults with Cystic Fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review: clinical practice guidelines on growth and nutrition subcommittee; ad hoc working group. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:832-9.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 11(246). 2002.
- Miller M, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing: General Considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:153-61.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
- Gutiérrez M, Beroiza T, Borzone G, et al. Espirometría: Manual de procedimientos. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, *Rev Chil Enf Respir*. 2007;23(1):31-42.
- Cerda J, Valdivia G, Guiraldes E, Sánchez I. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). *Rev Med Chile* 2008;136:157-62.
- Gutiérrez H, Sánchez I, Schidlow D. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:632-7.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus

- guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-15.
24. Yu YC, Sohma Y, Hwang TC. On the mechanism of gating defects caused by the R117H mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Physiol*. 2016;594(12):3227-44.
 25. De Boeck K, Zolin A. Year to year change in FEV₁ in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. *J Cyst Fibros*. 2017;16:239-45.
 26. Barja S, Espinoza T, Cerda J, Sánchez I. Evolución nutricional y función pulmonar en niños y adolescentes chilenos con fibrosis quística. *Rev Med Chile* 2011;139:977-84.
 27. Panagopoulou P1, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int*. 2014;56(1):89-94.
 28. Benden CI, Ridout DA, Edwards LB, Boehler A, Christie JD, Sweet SC. Body mass index and its effect on outcome in children after lung transplantation. *J Hearst Lung Transplant*. 2013;32(2):196-201.
 29. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(1):35-41.
 30. Álvarez C, Brockmann P, Bertrand P, Caussade S, Campos E, Sánchez I. Aplicación clínica de los valores de referencia de espirometría realizados en niños chilenos. *Rev Med Chile* 2004;132:1205-10.
 31. Stanojevic S, Stocks J, Bountziouka V, et al. Stitching and switching: the impact of discontinuous lung function reference equations. *Eur Respir J*. 2012;39:1256-73.
 32. Wagener JS, Elkin EP, Pasta DJ, Schechter MS, Konstan MW, Morgan WJ. Pulmonary function outcomes for assessing cystic fibrosis care. *J Cyst Fibrosis* 2015;14:376-83.
 33. Cooper PJ, Robertson CF, Hudson IL, Phelan P. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8:16-22.
 34. Zapletal A, Houstek J, Samanek M, Vavrova V, Srajer J. Lung function abnormalities in cystic fibrosis and changes during growth. *Bull Eur Physiopath Resp*. 1979;15:575-92.
 35. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. "CF asthma": what is it and what do we do about it? *Thorax* 2002;57:742-8.
 36. Balfour-Lyn IM. Asthma in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2003;96(Suppl)43:30-4.
 37. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmuller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol; ipratropium Bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:431-5.
 38. Sánchez I, Powell R, Chernick V. Response to inhaled bronchodilators and nonspecific airway hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;14:52-7.
 39. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003428. DOI: 10.1002/14651858.CD003428.pub2.
 40. Lukic K, Coates A. Does the FEF25-75 or the FEF 75 have any value in assessing lung disease in children with cystic fibrosis or asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:863-8.
 41. Bakker EM, Borsboom GJJM, van der Wiel-Kooij EC, Caudri D, Rosenfeld M, Tiddens HAWM. Small Airway Involvement in Cystic Fibrosis Lung Disease: Routine Spirometry as an Early and Sensitive Marker. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:1081-8.