ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR EN PEDIATRÍA

LUNG CLEARANCE INDEX

Dra. María Ester Pizarro G.¹, Dr. Félix Ratjen ²

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Instructor Adjunto Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Titular de Pediatría y Jefe Unidad Respiratorio Infantil Hospital for Sick Children. Investigador principal en Fisiología y Medicina Experimental Research Institute.

LUNG CLEARANCE INDEX

The rate of lung clearance is a measure of the ventilation inhomogeneity determined during multiple breath washout (MBW). Higher values of lung clearance index (LCI) indicate greater ventilation inhomogeneity. The test is performed during tidal breathing, needs little cooperation and coordination, and can be done in all age groups. Different tracer gases can be used; the most common are gas nitrogen as resident gas and sulfohexafluoride (SF6) as an exogenous gas.

LCI has been used in various pediatric diseases, such as asthma, bronchopulmonary dysplasia and especially in patients with cystic fibrosis (CF), where high LCI values had been a more sensitive tool than spirometry to detect the early disease and bronchiectasis. It has also been used to monitor the progression of early lung disease, since the value of LCI in preschoolers predicted FEV1 in children of school age. Finally, in patients older than 6 years LCI has proven to be a useful tool to assess response to interventions in patients with normal lung function test.

In conclusion the use of LCI is very promising in CF patients with early stages of the disease, and in the clinical monitoring of patients with CF. Its role in other respiratory diseases such as asthma, is still to be determined.

Keywords: lung clearance index, cystic fibrosis, multiple breath washout, ventilatory inhomogeneity

RESUMEN

El índice de aclaramiento de pulmón (LCI) es una medida de la falta de homogeneidad de ventilación determinado durante el lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW). Los valores más altos de LCI indican mayor inhomogeneidad de ventilación. La prueba se realiza durante respiración corriente y necesita poca cooperación y coordinación, por lo que se puede realizar en todos los grupos de edad. Pueden utilizarse diferentes gases trazadores; los más comunes son el nitrógeno como gas residente y sulfohexafluoride (SF6) como gas exógeno.

LCI ha sido utilizado en diferentes enfermedades en pediatría, tales como asma, displasia broncopulmonar y especialmente fibrosis quística (FQ). En esta última los valores elevados de LCI son una herramienta más sensible que la espirometría para la detección de la enfermedad pulmonar precoz y bronquiectasias. También ha sido utilizado para monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar, ya que el valor de LCI en los niños en edad preescolar predice el VEF1 en edad escolar. Finalmente en pacientes mayores de 6 años LCI ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar la respuesta a intervenciones en pacientes con función pulmonar normal.

En conclusión el uso de LCI es muy prometedor en pacientes con FQ en etapa precoz de la enfermedad, su rol en el monitoreo clínico de los pacientes con FQ. En otras enfermedades de las vías respiratorias, como el asma, esto aún está por definirse.

Palabras clave: índice aclaramiento pulmonar, fibrosis quística, lavado nitrógeno

INTRODUCCIÓN

En la edad pediátrica ciertas enfermedades respiratorias presentan compromiso funcional en forma precoz, incluso previo a la aparición de sintomatología y de la alteración en pruebas tradicionales de función pulmonar como la espirometría.

De las enfermedades que presentan compromiso de las vías aéreas periféricas en etapas tempranas, destacan la

fibrosis quística (FQ), bronquiolitis obliterante y asma (1). El índice de aclaramiento pulmonar (LCI) es un método muy útil para cuantificar la inhomogeneidad de la ventilación presente en las vías aéreas periféricas, especialmente después de la octava generación bronquial (2). En los pacientes con FQ la inhomogeneidad de la ventilación en esta zona se asocia a inflamación y cambios estructurales y se presentan en forma precoz.

Otro escenario en el cual es útil el índice de aclaramiento pulmonar son las enfermedades que presentan compromiso focal en etapas precoces, y en las cuales las pruebas globales de función pulmonar como la espirometría, y específicamente el volumen espirado al primer segundo (VEF1) pueden no ser lo suficientemente sensibles para detectarlo, como también es el caso de la FQ.

Correspondencia:

Dra. María Ester Pizarro
Pontificia Universidad Católica
Lira 85 piso 5, Santiago Chile.
Correo electrónico: mepizar@med.puc.cl

ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR

El índice de aclaramiento pulmonar mide la caída en la concentración de un gas con cada respiración hasta llegar a 1/40 (2.5%) de su concentración inicial. Se realiza a través de lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW). Los gases a medir deben tener una solubilidad baja en la sangre y otros tejidos y ser fácilmente medibles. Dentro de estos se encuentran los gases no residentes como son el Helio (He) y Hexafluoruro de azufre (SF6) y los gases residentes como son el Argón (Ar) y Nitrógeno (N) (3). Los resultados de LCI obtenidos con distintos gases han demostrado no ser intercambiables. Para desarrollar el examen se requiere de un equipo especializado, incluyendo un analizador de gases.

En el caso de SF6 y Helio (He), el gas marcador se administra a través de una máscara facial o pieza bucal, dependiendo de la edad del paciente, hasta alcanzar equilibrio entre la fracción inspirada y expirada del gas, esto es llamado "wash-in" (Figura 1). Posterior a esto, al final de una espiración a volumen corriente se cambia a aire ambiental comenzando de este modo el aclaramiento pulmonar del gas, o también llamado "washout" hasta alcanzar el gas marcador 2.5% (1/40) de su concentración inicial (2).

Figura 1. Fase de wash in de gas trazador
(Cortesía Renée Jensen)

1. Portal inhalatorio: gas marcador (SF6) u oxígeno 100% ingresan al equipo.
2. El gas es inhalado y exhalado por el paciente, y pasa a través del sensor de flujo y analizador de gases
3. Portal exhalatorio

En el caso de nitrógeno la primera fase se realiza respirando aire ambiental a través de mascarilla o pieza bucal dependiendo de la edad, luego se cambia a oxígeno al 100% al final de una espiración a volumen corriente, y se mantiene de esta manera hasta que el nitrógeno alcance un 2.5% de su concentración inicial. Previo iniciar una nueva medición se debe esperar suficiente tiempo respirando aire ambiental para que la concentración de nitrógeno vuelva a la concentración basal (2). En la Figura 2 se muestran las variables medidas.

Figura 2. Variables medidas en wash out de Nitrógeno

Independiente del tipo de gas utilizado se recomienda realizar 3 mediciones que sean repetibles, es decir cuyos resultados para capacidad residual funcional presenten una variabilidad menor al 10%(4.)

Para cualquier tipo de gas utilizado, el LCI se calcula de la siguiente manera:

$$LCI = \frac{\text{Volumen espiratorio acumulado (CEV)}}{\text{Capacidad residual funcional}}$$

- El volumen espiratorio acumulado corresponde a la suma de los volúmenes exhalados en cada respiración durante el examen.
- Capacidad residual funcional corresponde al volumen de aire presente en el pulmón al final de una espiración a volumen corriente. Esta se calcula por método dilucional de la siguiente manera:

$$CRF = \frac{\text{Volumen acumulado del gas medido}}{\text{Concentración inicial del gas - concentración final del gas}}$$

El valor de LCI refleja la cantidad de capacidades pulmonares residuales o "turnover" es necesario respirar para barrer un gas hasta llegar a un 2.5% (o 1/40) de su concentración inicial. Mientras más alto sea el valor de LCI mayor inhomogeneidad de ventilación (5). Una de las características que hace más atractiva esta prueba para uso en la población pediátrica es que se realiza durante respiración a volumen corriente, requiriendo mínima cooperación y/o coordinación, por lo tanto se puede realizar en todos los grupos de edad (6-9). En los lactantes se realiza en posición supina y sedados, en niños y adultos se realiza sentados y distraídos, observando algún video(2).

APLICACIÓN EN DISTINTAS ENFERMEDADES

Fibrosis quística

Esta prueba ha demostrado ser capaz de diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con la enfermedad (6, 9-11). Un valor elevado de LCI es muy sensible para la detección precoz de enfermedad pulmonar incluso en presencia de una espirometría o pletismografía normales (6, 7, 10, 11). Actualmente esto es muy importante, ya que en varios países ha aumentado la detección de pacientes en edad pediátrica con FQ, con espirometría normal (12-14). Además, estudios recientes en niños mayores de 6 años han demostrado una mejor correlación entre un tomografía axial (CT) anormal y LCI anormal que entre CT anormal y espirometría anormal (FEV1) (11, 15), mostrando una relación entre un elevado LCI, bronquiectasias y atrapamiento aéreo (11, 16).

Además, LCI en niños preescolares ha demostrado ser capaz de predecir el VEF1 a edad escolar: los preescolares con FQ que presentan un LCI anormal tienen mayor probabilidad de tener FEV1 anormal en edad escolar temprana (17).

MBW y los correspondientes valores de LCI están siendo utilizados cada vez más en estudios clínicos para evaluar diferentes intervenciones. En pacientes mayores de 6 años LCI ha demostrado utilidad para evaluar la respuesta a tratamiento en ensayos clínicos en pacientes con función pulmonar normal (FEV1 $\geq$ 80%). En un estudio controlado randomizado se demostró que la inhalación de solución salina hipertónica mejoró significativamente los valores de LCI en comparación con solución salina isotónica (18). En otro estudio de diseño similar, el uso de Dornasa alfa mejoró significativamente el valor de LCI en comparación con el grupo placebo (19).

En el primer estudio multicéntrico usando LCI como objetivo primario, se encontró un efecto del tratamiento significativo para ivacaftor versus placebo en pacientes con FQ y FEV1 más del 90% predicho (20). Mientras FEV1 también mejoró significativamente en este estudio, tamaños muestrales considerando los cambios en LCI como resultado principal fueron menores para otras medidas de función pulmonar.

Actualmente existe limitada experiencia en lactantes y niños pequeños, sin embargo un estudio piloto demostró la viabilidad de un estudio clínico para evaluar respuesta a tratamiento (21). En este, realizado en el contexto del estudio ISIS (solución hipertónica inhalada en lactantes con FQ) se observó un efecto del tratamiento con cambio en LCI expresado en z score en niños tratados con solución salina hipertónica versus solución salina isotónica.

Asma bronquial

La mayoría de los pacientes asmáticos en la edad pediátrica cuentan con una espirometría basal normal, incluso aquellos con enfermedad moderada, a pesar de haberse demostrado compromiso de la vía aérea distal (2).

LCI se ha utilizado en preescolares sibilantes inducidos por virus versus sibilantes desencadenados por múltiples gatillantes, mostrando un LCI mayor en estos últimos, aunque otras pruebas de función pulmonar no mostraban diferencias entre ambos grupos (22).

Se ha descrito un mayor valor de LCI en pacientes asmáticos con respecto a controles sanos en presencia de espirometría y de óxido nítrico exhalado normales (23), siendo la relación entre valores de LCI y respuesta a tratamiento con salbutamol aun no bien definida. De la misma forma se ha correlacionado la inhomogeneidad en la ventilación en condiciones basales como predictor de hiperreactividad de la vía aérea en pacientes asmáticos y su relación con tratamiento corticoesteroidal (24).

Bronquiolitis obliterante

En esta área la investigación se ha centrado en la bronquiolitis obliterante post trasplante pulmonar (2). En un estudio se encontró deterioro del LCI posterior al trasplante incluso en presencia de espirometría normal, lo cual se acentuaba con el tiempo, sugiriendo una relación posible entre valores anormales de LCI y un diagnóstico precoz de bronquiolitis obliterante (25), incluso antes de presentar cambios espirométricos.

Displasia broncopulmonar

La alteración del desarrollo pulmonar normal lleva a cambios en la vía aérea que podrían estar asociados a inhomogeneidad de la ventilación. Varios estudios han incluido LCI en la evaluación de prematuros, sin aún contar son resultados definitivos, los valores son discretamente más elevados que en los controles sanos, pero sin relación con la presencia del diagnóstico de displasia ni la edad gestacional (2). En lactantes la inhalación de oxígeno al 100% podría alterar el patrón respiratorio (4, 26) y de esta manera los resultados del test, además en prematuros existen otras limitaciones para el uso de oxígeno al 100% como el riesgo de retinopatía del prematuro, por lo que se recomienda el uso de He o SF6 como gas marcador, existiendo múltiples estudios que realizan MBW para medición de FRC (26) y de LCI (27) con esta metodología. De la misma forma se han realizado estudios de seguimiento de prematuros hasta edad escolar usando LCI junto a otros indicadores (28).

CONCLUSIONES

El estudio de LCI es muy prometedor, especialmente en pacientes con FQ en etapas precoces de la enfermedad, en lactantes y preescolares donde no siempre es posible obtener otras mediciones de función pulmonar. Su rol en otras enfermedades obstructivas como el asma, displasia broncopulmonar y bronquiolitis obliterante aún deben ser definidos.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78:339-55
2. Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev* 2011;12: 264-70
3. Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:239-45
4. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013;41:507-22
5. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:123-38
6. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:249-56
7. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;22:972-9
8. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007;62:341-7
9. Stahl M, Joachim C, Blessing K, Hammerling S, Sommerburg O, Latzin P et al. Multiple breath washout is feasible in the clinical setting and detects abnormal lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respiration* 2014;87:357-63
10. Fuchs SI, Ellemunter H, Eder J, Mellies U, Grosse-Onnebrink J, Tummler B et al. Feasibility and variability of measuring the Lung Clearance Index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:649-57
11. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481-8
12. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 annual report.
13. Australia CF. Cystic Fibrosis in australia 2012. 2012 annual report.
14. Canada CF. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2012 annual report.
15. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med* 2014;108:865-74
16. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129-34
17. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:752-8
18. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010;65:379-83
19. Amin R, Subbarao P, Lou w, Jabar A, Balkovec S, Jensen R et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;37:806-12
20. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2013;1:630-8
21. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:456-60
22. Sonnappa S, Bastardo C, Wade A, Saglani S, McKenzie S, Bush A et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 519-26
23. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009;64:33-7
24. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax* 2007;62:684-9
25. Lahzami S, Schoeffel RE, Pechey V, Reid C, Greenwood M, Salome CM, et al. Small airways function declines after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2011;38:1180-8
26. Hulskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. Lung Function Tests in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease of Infancy: Functional Residual Capacity. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:1-22.
27. Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung Function Tests in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease: Global and Regional Ventilation Inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:105-21
28. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* 2011;37:1199-207