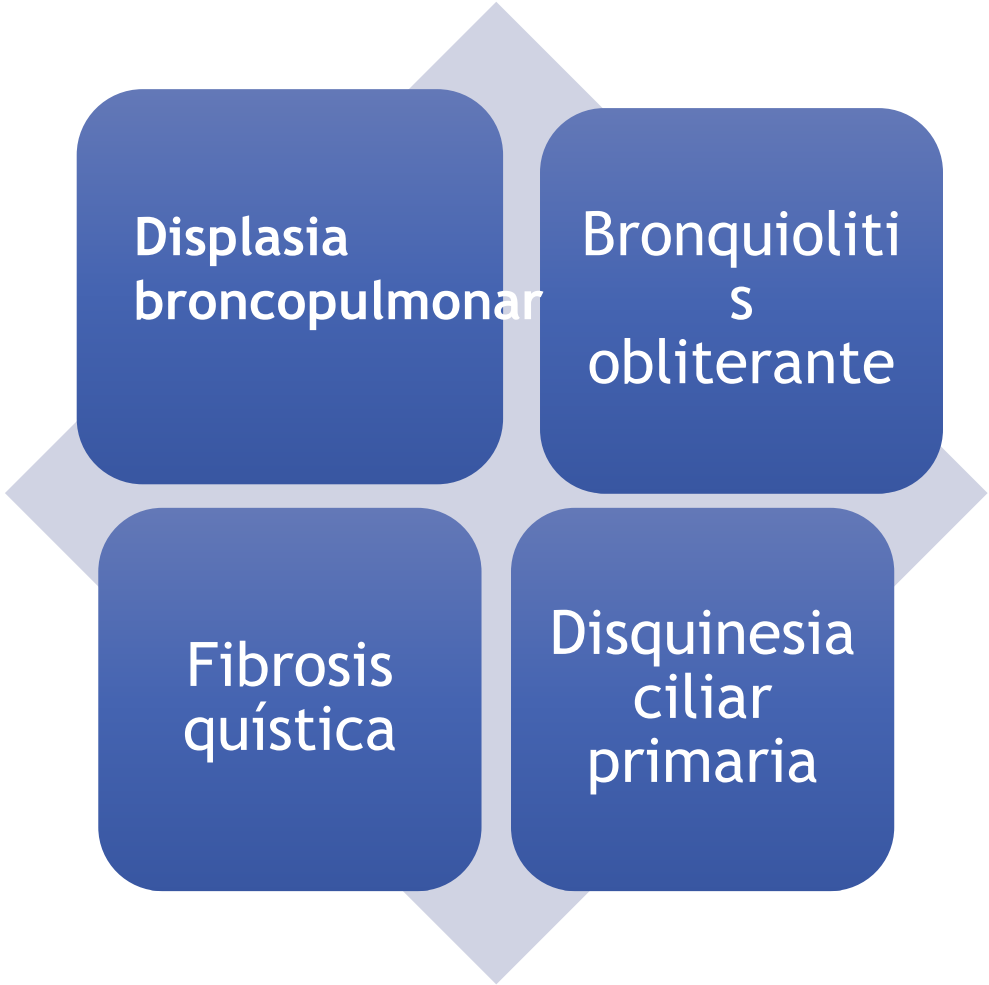
Enfermedades pulmonares crónicas

Dra. Gema Pérez Alarcón

Pediatra Broncopulmonar

Enfermedades Respiratorias crónicas



Daño pulmonar crónico en Pediatría

Definición: Daño pulmonar crónico es la resultante de la alteración pulmonar, anatómica y funcional secundaria a noxa externa, ,, inmadurez o compromiso genético.

3 Condiciones:

- **Pulmón sano con agresión externa:** Bronquiolitis obliterante, síndrome aspirativo (paciente neurológico o trastorno de deglución).

- **Pulmón inmaduro:** DBP

- **Alteración genética:** F.Q - Disquinesia ciliar

Bronquiolitis obliterante

- **Definición:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica infrecuente y grave, con lesión de la vía aérea periférica

- En niños en general es secundaria a una agresión viral severa del tracto respiratorio inferior.

- ADV 7 h el más asociado.

Tabla 1. CAUSAS DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

Trasplante	• Injerto vs. huésped postrasplante de médula ósea	
	• Rechazo crónico postrasplante pulmonar	
Infecciones	Virus	• Adenovirus: 3, 5, 7h,21
		• Influenza
		• Parainfluenza
		• Sarampión
	• Micoplasma	
Misceláneos	• Enfermedades del colágeno	
	• Inhalación de tóxicos (NH_3, NO_2)	
	• Polvos minerales	
	• Drogas	
	• Aspiración	
	• Síndrome Steven Johnson	

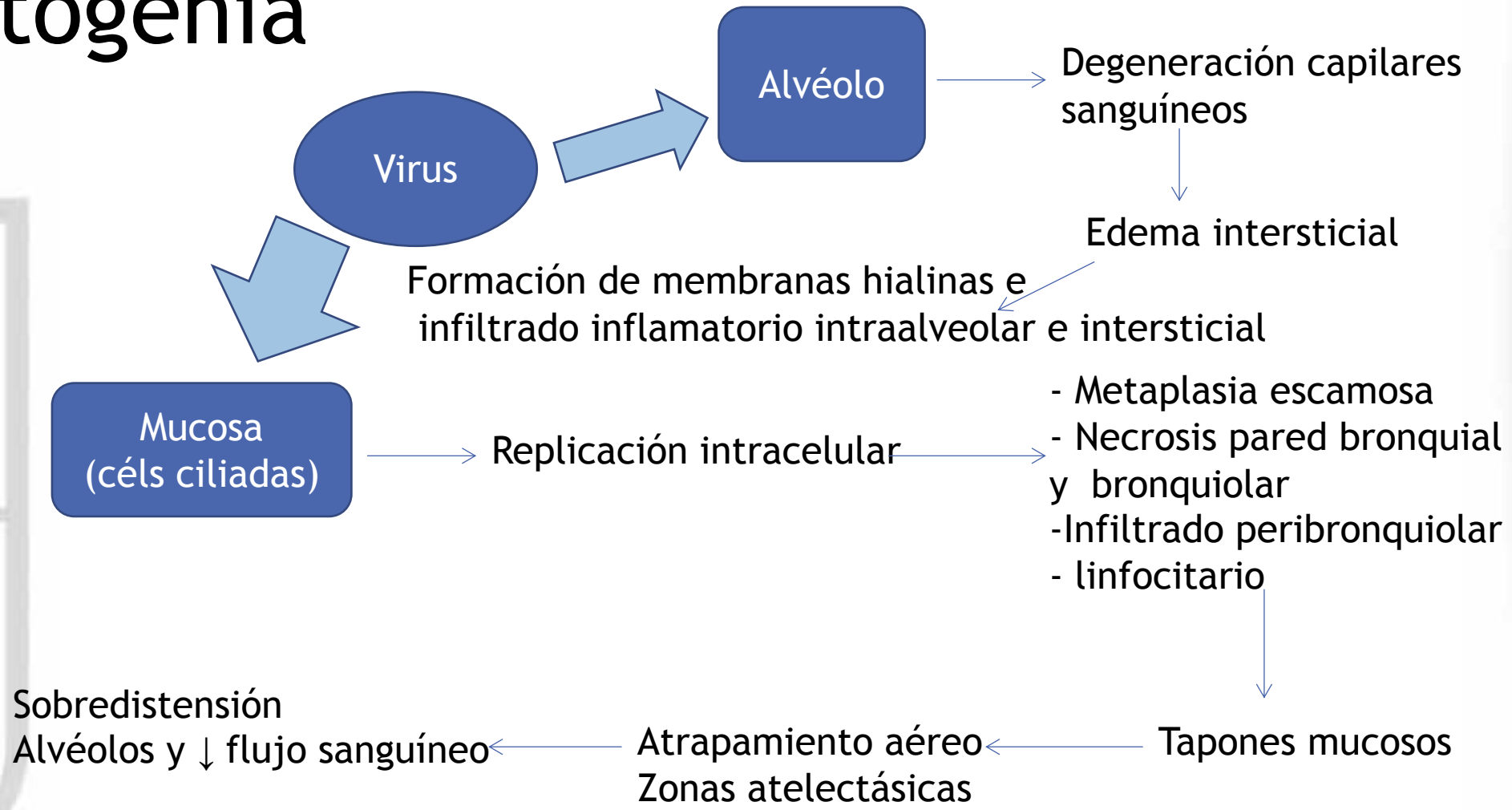
Bronquiolitis Obliterante

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- **Epidemiología**
  - En Europa y USA → mayoría de casos son secundarios a trasplantes de MO y pulmonar.
  - En Sudamérica → casos principalmente secundarios a infecciones (**ADENOVIRUS**)
  - Es la 2° causa más importante de enfermedad pulmonar crónica en nuestro país.
  - Aspiración crónica → cada vez más frecuente con ↑ sobrevida de pacientes neurológicos.

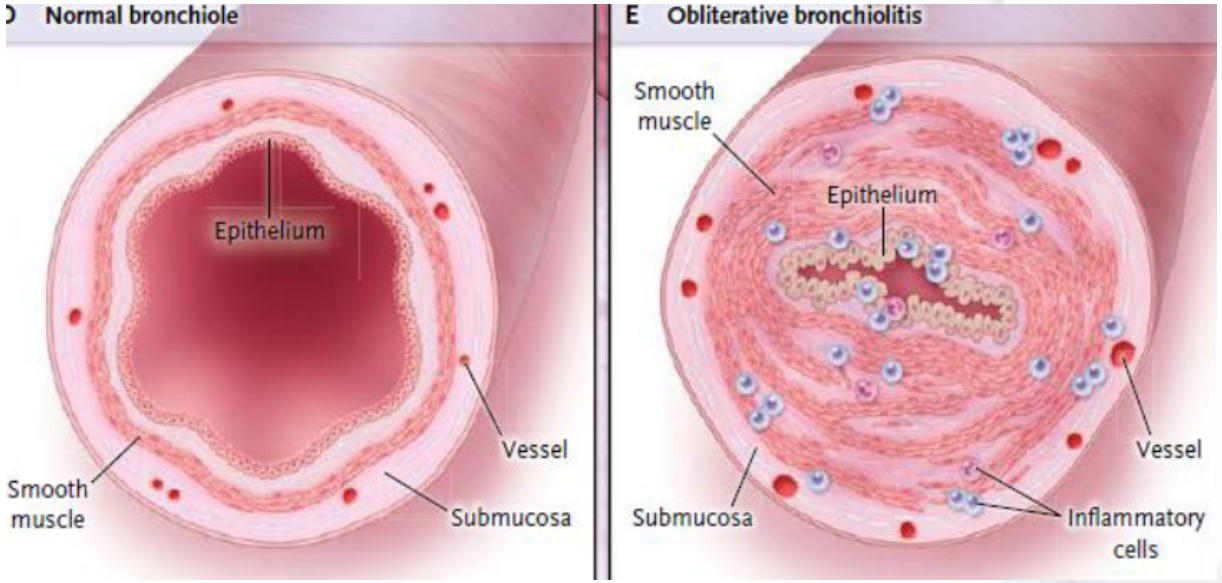
- **Susceptibilidad y factores de riesgo**
  - Origen geográfico: Nativos de Alaska, Canadá, Nueva Zelanda, Sudamérica.
  - Respuesta inmunológica
  - Carga viral ??

Patogenia


Virus
Alvéolo
Degeneración capilares sanguíneos
Edema intersticial
Formación de membranas hialinas e infiltrado inflamatorio intraalveolar e intersticial
Mucosa (céls ciliadas)
Replicación intracelular
- Metaplasia escamosa
- Necrosis pared bronquial y bronquiolar
-Infiltrado peribronquiolar
- linfocitario
Tapones mucosos
Atrapamiento aéreo
Zonas atelectásicas
Sobredistensión
Alvéolos y ↓ flujo sanguíneo

Bronquiolitis Obliterante

- **Patogenia**
  - Injuria lleva a lesión transitoria o necrosis local de VA fina.
  - Acumulación de exudado fibrinopurulento en fase inicial con proliferación de fibroblastos.
  - Esta proliferación induce depósitos de colágeno y mucopolisacáridos en exudado.
  - **Compromiso alveolar: BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)**
  - Preservación de arquitectura alveolar adyacente.

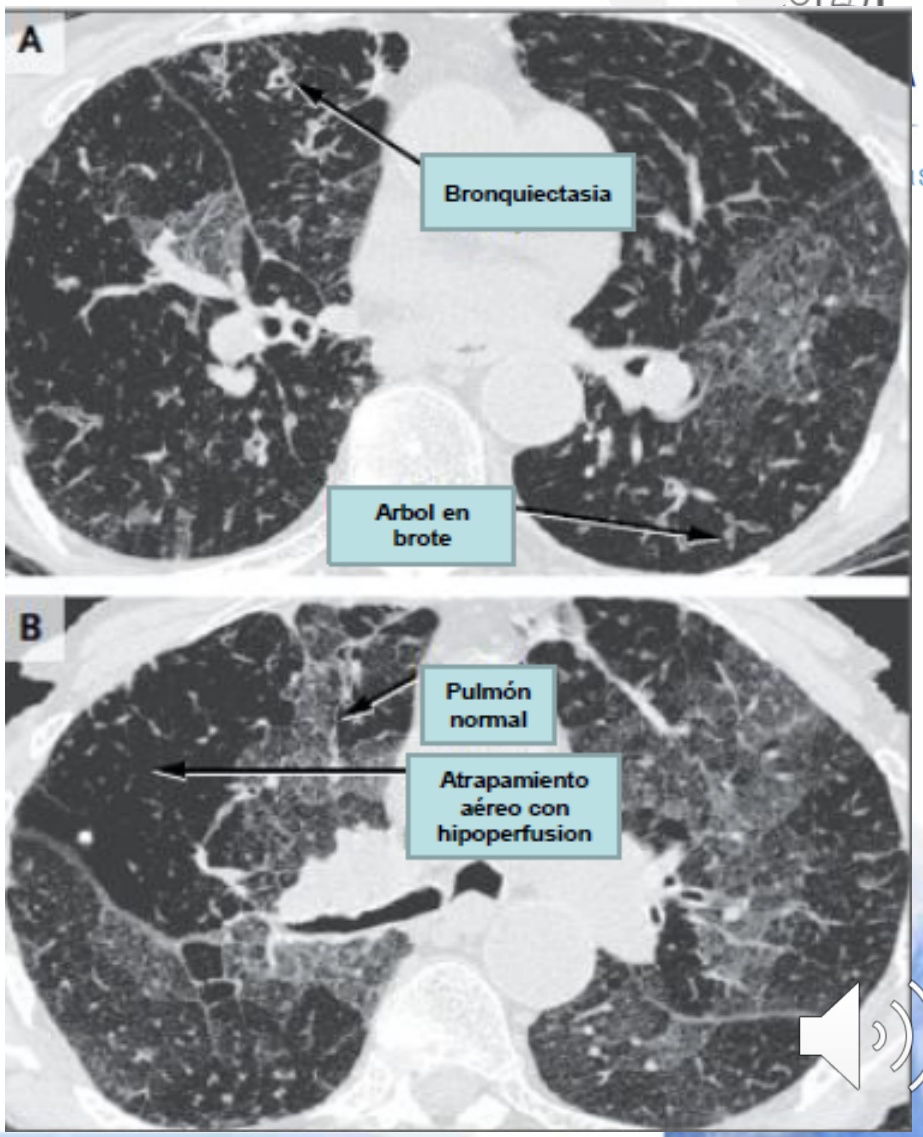


Barker Allan .NEJM 2014; 370:19

Bronquiolitis obliterante

- **Criterios diagnósticos:**

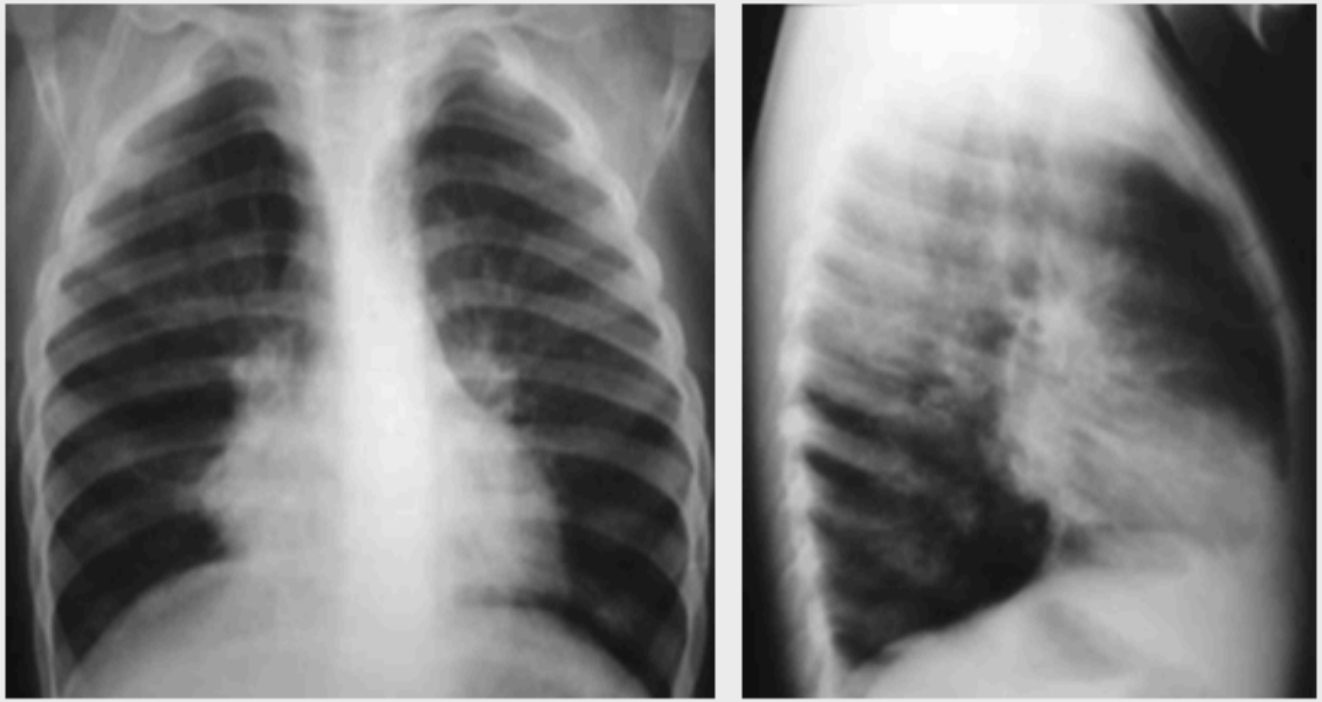
1. **Historia** de IRA baja en un niño previamente sano que presente neumonía viral grave → VM
2. **Obstrucción bronquial clínica** con alteración de función pulmonar >6 semanas a pesar del tto. con BD y esteroides.
3. **Síntomas crónicos:**
   - Tos y dificultad respiratoria
   - Fatiga muscular, poco incremento peso, irritabilidad, somnolencia, alteraciones del sueño, deformidad torácica, hipocratismo.
4. **Rx. tórax** inespecífica.
5. **TAC** pulmonar con evidencias de imagen en mosaico y/o bronquiectasias.



Bronquiolitis obliterante

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

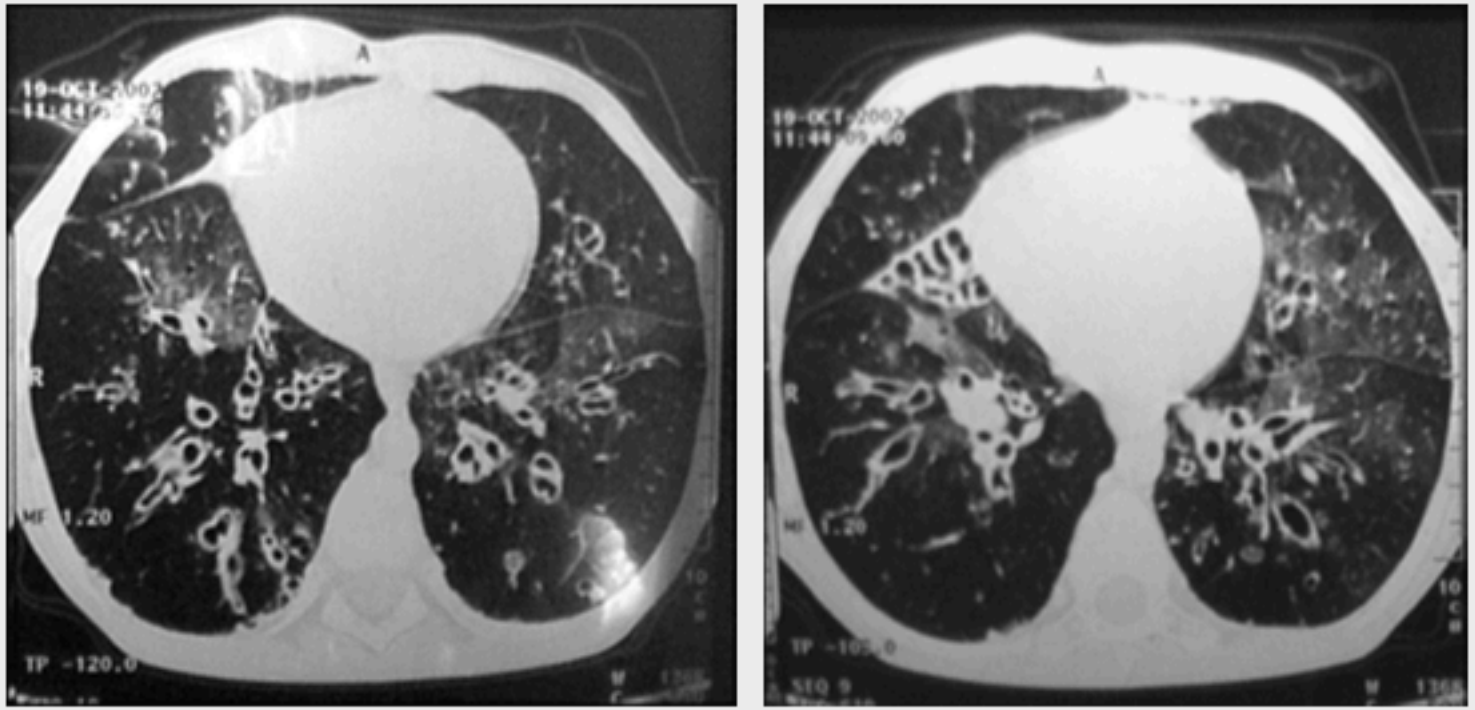
Figura 2. BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POST-INFECCIOSA



Radiografía de tórax AP-Lat de un escolar de 7 años en que se observa atrapamiento aéreo, atelectasias y bronquiectasias

Bronquiolitis obliterante

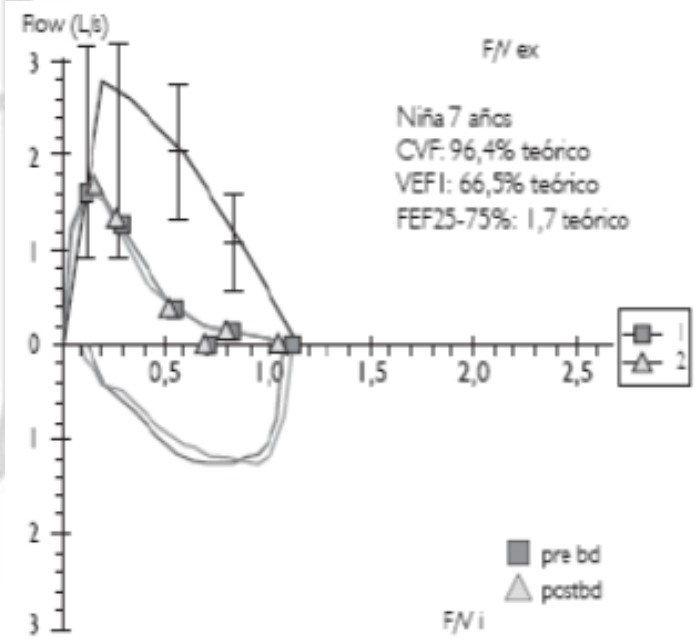
Figura 3. BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POST-INFECCIOSA



Tomografía ósea computarizada de tórax en un adolescente de 14 años en que se observan áreas de patrón en mosaico, atelectasias y bronquiectasias

Bronquiolitis obliterante

- La función pulmonar con **obstrucción no reversible,** no mejora significativamente durante primeros 2 años de enfermedad.
- Posteriormente, en mayoría de pacientes se observa una mejoría años después de la injuria inicial, probablemente debido al crecimiento pulmonar.



Variable predictora	presente	ausente
Historia clínica : pt grave con hipoxemia + 60 días	4	0
Infección por ADV (otros virus)	3	0
TAC (mosaico)	4	0
Puntaje > 7 B.O (Especificidad 100%-Sensibilidad 67%)		

Colom AJ. Am J Resp Crit Care Med; 200[illegible]77

Bronquiolitis obliterante

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- **Tratamiento**

- **Broncodilatadores:** No de rutina, salvo que exista reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial.
- **Corticoides:** Uso controversial. No existen ensayos clínicos que confirmen su eficacia, a pesar del importante papel de la inflamación en la patogenia de esta enfermedad.
  - En la fase aguda, antes que el daño pulmonar esté establecido, el uso de corticoides sistémicos, a diario o en pulsos mensuales, puede disminuir la respuesta inflamatoria.
- **ATB:** Macrólidos han demostrado tener una actividad **antinflamatoria e inmunomoduladora.**
  - **Azitromicina:** 10 mg/kg/día en dosis única, 3 días x semana, al menos 3 meses. Posteriormente evaluar su respuesta y su continuidad.
- **Cidofovir ???**

Fibrosis Quística

- **Definición:** Enfermedad genética, multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal cuyas principales manifestaciones incluyen:
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia pancreática.

- Es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca.

- Transmisión **autosómica recesiva:**
  - Pareja de portadores → 25% de hijo con FQ en cada embarazo.
  - Hijo sano → 2/3 de probabilidades de ser portador.

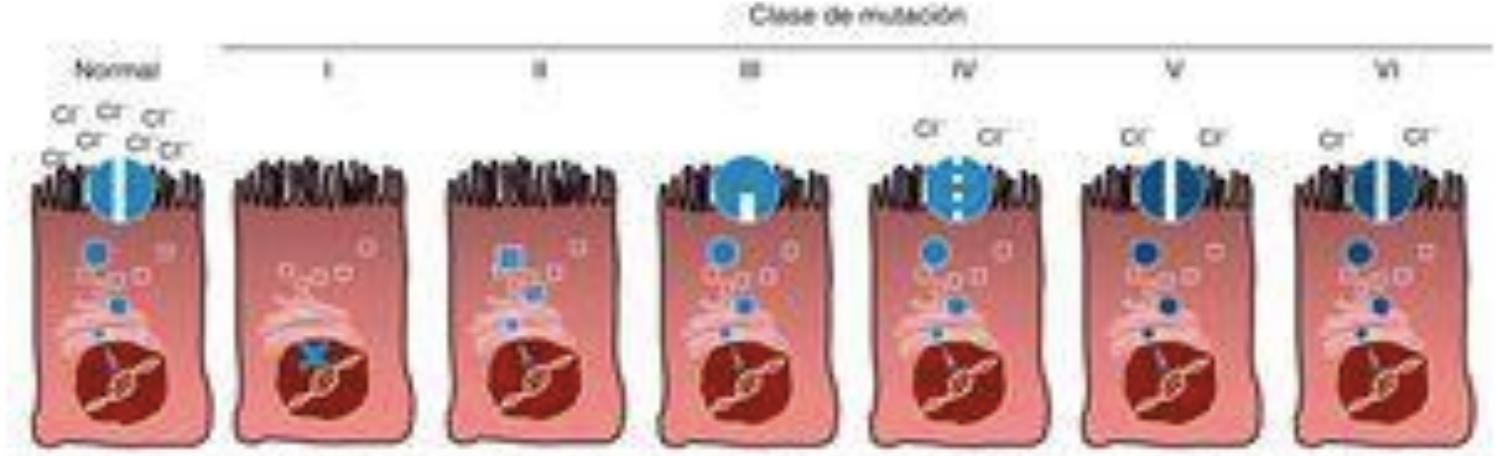
- Chile (según mezcla racial existente y estudios de las mutaciones):
  - **Incidencia**: 1/4000 a 1/6000 RN vivos.
  - **Casos nuevos anuales:** Aprox. 40-50.
  - **1 de 32** personas sanas serían portadoras.

Fibrosis Quística - Etiopatogenia

- Mutación en gen que codifica la **Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR)** , ubicado en el brazo largo del **CROMOSOMA 7.**
  - A la fecha se han encontrado **>2.000 mutaciones** que la determinan → más común → **DF508**.
  - La expresión fenotípica de FQ varía ampliamente, dependiendo de la(s) mutación(es) presentes.
  - La gravedad de la enfermedad parece variar en función de la mutación genética específica.

- El defecto de la proteína provoca un **trastorno del transporte de Cl y Na** en las células epiteliales:
  - **Gran espesamiento de las secreciones** → daños en epitelios secretores →
  - **Principales órganos afectados:** Pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros.

Fibrosis quística



Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

FIGURA 5. ETIOPATOGENIA DEL DAÑO PULMONAR

Mutación FG

↓

Alteración CFTR

↓

Secreciones viscosas

↓

Infección endobronquial

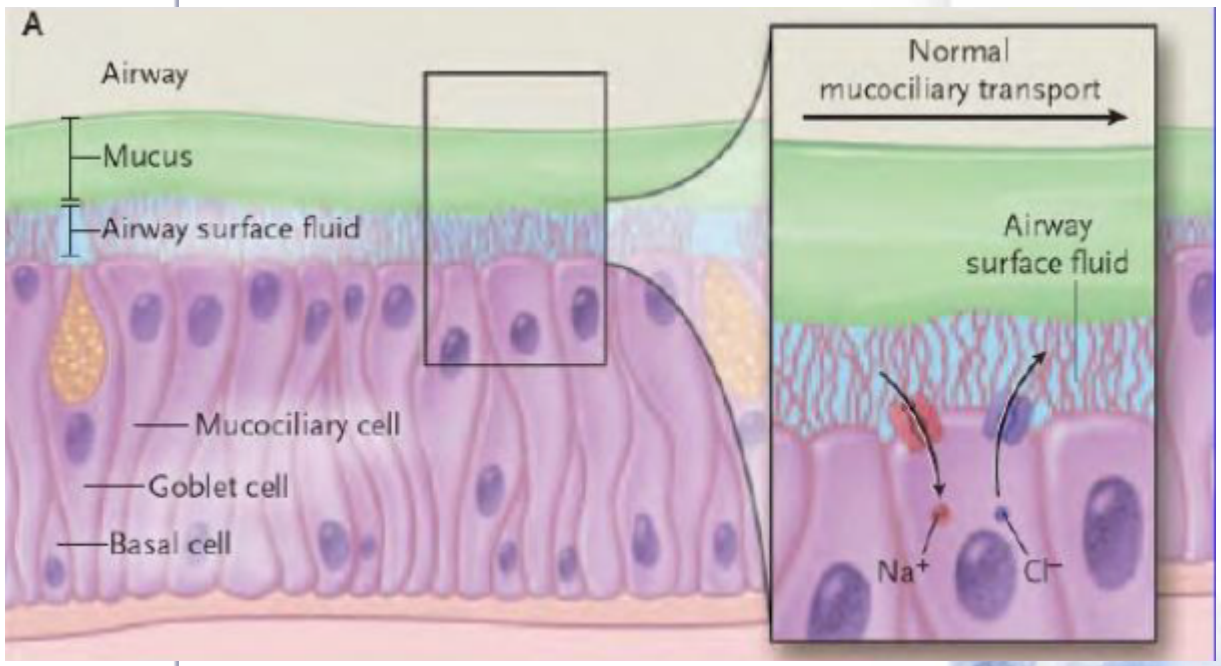
↓ *S. areus*
P. areuginosa

Inflamación crónica

↓

Bronquiectasis y fribrosis parénquima

La importancia de la hidratación de la superficie de la vía aé



Clin Chest Med 28 (2007) 279–288

Fibrosis Quística – Sospecha clínica

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
...ía y Cirugía Infantil Sur

RN y lactante menor

Ileo meconial
Ictericia neonatal prolongada (colestásica)
Sd. de edema, anemia, desnutrición
Esteatorrea, Sd. de malabsorción
Incremento ponderal inadecuado
Vómitos recurrentes

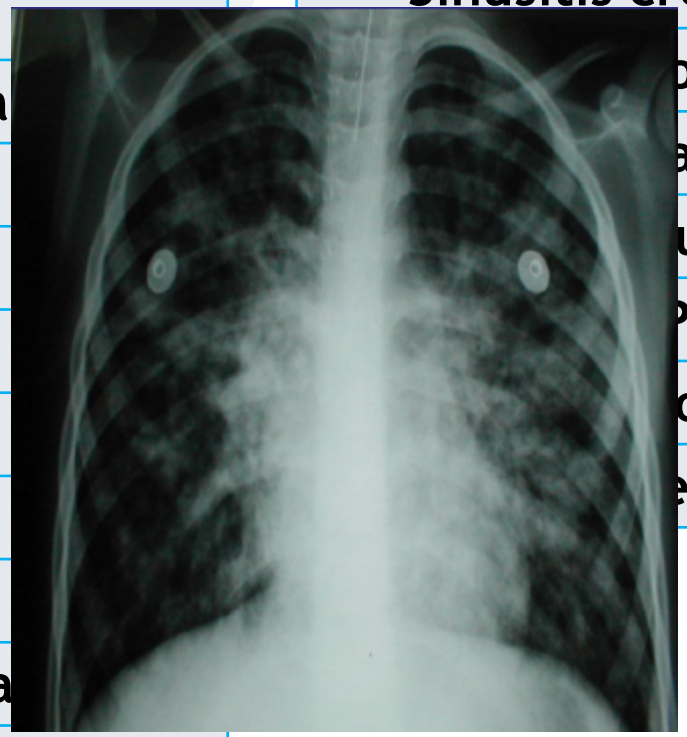
Lactantes

Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejoran con tratamiento
Neumonía recurrente o crónica
Retardo de crecimiento
Diarrea crónica
Prolapso rectal
Sabor salado de piel
HipoNa e hipoCl crónicas
Historia familiar de FQ, o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes

Fibrosis Quística – Sospecha clínica

Preescolar

Tos crónica c/s expectoración purulenta, sin respuesta a tto.
crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta a tto.
Incremento deficiente de peso y talla
Dolor abdominal recurrente
Prolapso rectal
Diarrea crónica
Hipocratismo digital
Invaginación intestinal
HipoNa e hipoCl crónicas
Hepatomegalia o enf. hepática inexplica
Pólipos nasales



Escolar

Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
P. aeruginosa en secreción bronquial
Sinusitis crónica, poliposis nasal
onquiectasias
arrea crónica
ucción intestinal distal
Pancreatitis
olapso rectal
epatomegalia

Fibrosis Quística – Sospecha clínica

Adolescentes y adultos

Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
Hipocratismo digital
Dolor abdominal recurrente
Pancreatitis
Sd. de obstrucción intestinal distal
Cirrosis hepática e hipertensión portal
Retardo del crecimiento
Esterilidad masculina con azoospermia
Disminución de fertilidad en mujeres

Fibrosis Quística

F.Q → "Sin sospecha clínica no hay diagnóstico".

- **Confirmación diagnóstica:**

- **TEST DE SUDOR:** ELP en sudor. Técnica Gibson y Cooke (recolección del sudor inducida por iontoforesis con pilocarpina y medición de Cl con técnica digital).
  - **Valor anormal: > 40 mEq/lt de Cl** (en lactantes >30 es sospechoso).
    - Debe repetirse frente a valor alterado.
  - En >1 mes de vida.
- **Tamizaje neonatal** → Disponible en Chile, no de regla.
- **Estudio genético** ⇨
  - En todo confirmado que ingrese al programa nacional.
  - Sirve para caracterización clínica, severidad y pronóstico.
  - Si duda, puede confirmar (mutación en 2 alelos), si es normal no descarta Dg.
  - **Consejo genético**

Fibrosis Quística GES

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- **Patología:** Fibrosis Quística, Mucoviscidosis, Íleo meconial (en RN).

- **Garantía de acceso:** Todo Beneficiario:
  - Con confirmación diagnóstica tendrá acceso a etapificación y tratamiento.
  - En tratamiento tendrá acceso a continuarlo.

- **Garantía de oportunidad:**
  - **Tratamiento:** Inicio inmediato desde la confirmación diagnóstica.

Problema de salud AUGE Nº 51
Fibrosis Quística

Garantía de protección financiera

Fonasa A y B Copago = $ 0 del Valor de Arancel
Fonasa C tiene Copago = 10% del Valor de Arancel
Fonasa D tiene Copago = 20% del Valor de Arancel

TIPO DE INTERVENCIÓN SANITARIA	PRESTACIÓN O GRUPO DE PRESTACIONES	PERIODICIDAD	ARANCEL ($)	COPAGO %	COPAGO $
Etapificación	Etapificación pancreática y genética	cada vez	70.930	20%	14.190
Tratamiento	Inmunización de pacientes con fibrosis quística	anual	59.490	20%	11.900
	Tratamiento fibrosis quística leve	mensual	325.490	20%	65.100
	Tratamiento fibrosis quística moderada	mensual	1.156.560	20%	231.310
	Tratamiento fibrosis quística grave	mensual	1.482.770	20%	296.550
	Tratamiento farmacológico con tobramicina para pacientes con fibrosis quística grave y moderada	anual	9.953.250	20%	0.351

Enfermedad respiratoria y FQ

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- Infección e inflamación son fenómenos precoces después de nacer.
- La mayor morbimortalidad en FQ es por el compromiso respiratorio.
- Síntomas respiratorios comienzan en etapas tempranas → mitad entre la 2° y 3° década.
- Presentación como enfermedad respiratoria → 40%
- Ciclos de infección e inflamación destruyen el pulmón y ↓ función pulmonar
- Exacerbaciones infecciosas ↑ con la edad.
- Enfermedad de VA superior es también una causa importante de morbilidad.

Tratamiento FQ – KNT respiratoria

- Es la **principal herramienta del tratamiento respiratorio**, debe realizarse en todos los pacientes 2 veces por día desde el diagnóstico en forma permanente y aumentar en períodos de crisis o sobreinfección.

Dispositivos mecánicos complementarios a la kinesiterapia:

- PEP mask: Mascarilla con una válvula inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de presión espiratoria positiva es monitorizado a través de un manómetro.
- Flutter VRP1 y : Dispositivos manuales que generan impulsos de presión positiva oscilatorios en la vía aérea al espirar a través de ellos.
- Vibradores Manuales y chalecos vibradores: Chaleco inflable conectado con un compresor de pulso, generando oscilación de alta frecuencia sobre la pared torácica.
- Dispositivos de tos asistida: Equipos automatizados para la generación de pulso de presión positiva y negativa en la vía aérea, en los ciclos inspiratorios y espiratorios respectivamente que pueden usar como interfase boquillas, mascarillas nasales o nasobucales y canulas de traqueotomía.
- Equipos generadores de flujo con presión positiva en 2 niveles: Bipap

Tratamiento FQ – ATB

1. **TRATAMIENTO ATB DE LA EXACERBACIÓN:** Debe plantearse la presencia de exacerbación y tomar cultivo de expectoración ante la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos:

- ↑ tos y/o secreciones bronquiales.
- Cambio en volumen, apariencia y color de la expectoración.
- Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica.
- ↑ FR o de la disnea.
- Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar.
- Nuevos infiltrados en Rx. de tórax.
- Deterioro pruebas de función pulmonar (↓VEF1 ≥10% y/o ↓≥2 puntos en Sat. O2).
- Pérdida del apetito, astenia, baja de peso.
- Fatiga o ↓ tolerancia al ejercicio.
- Fiebre
- Leucocitosis y/o ↑VHS.
  - Considerar dg. diferencial con etiología viral en períodos epidémicos.

Frente a exacerbación del paciente:
Hospitalizar en aislamiento, tomar cultivo para bacterias, hongos y mycobacterias, e iniciar tratamiento ATB.

Tratamiento FQ – ATB

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

1. TRATAMIENTO ATB DE LA EXACERBACIÓN

a) Paciente con cultivos previos negativos:

Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta llegada del cultivo.

- **Si (+):** Adecuar al MO encontrado y su antibiograma.
- **Si (-):** Completar 2 semanas de tto. Si Pseudomonas (+) siempre asociar 2 ATB.

b) Paciente con cultivos previos positivos:

- Iniciar según el resultado de su último cultivo

- **SAMS:** Cloxacilina IV x 14 días.
- **SAMR:** Vancomicina IV x 21 días.

- **P. aeruginosa:** Asociar Ceftazidima + Amikacina, IV, mínimo 14 días.
- **Pseudomonas resistente a Ceftazidima:** Asociar 2 ATB de acuerdo a antibiograma.

- **MOP habituales** *(Neumococo, Haemophilus sp, Moraxella, S.pyogenes, etc)*: Tto. convencional x 14 días.

Toda exacerbación se debe controlar con cultivos semanales durante el tratamiento.

Antibióticos de excepción:

- Staphylococcus aureus *meticilino resistente, en alérgicos a Vancomicina: Linezolid por vía oral o IV.*
- Pseudomonas aeruginosa *multirresistente: Imipenem, Ticarcilina*

Tratamiento FQ – ATB

2. TRATAMIENTO DE CULTIVO POSITIVO SIN EXACERBACIÓN

1era infección por P. aeruginosa (PA) o S.aureus (SA):

- Tratar siempre en forma agresiva → evitar infección se haga crónica.
  - **P.aeruginosa:** Uso ambulatorio de Tobramicina o Colistín en aerosol + ciprofloxacino VO x 3 sem. Si no dispone ATB → Hospitalizar y tratar ídem exacerbación.
  - **S. aureus:** Cloxacilina o flucloxacilina VO x 3 sem + Cefadroxilo o clindamicina VO. Si SAMR: Hospitalizar y tratar con vancomicina IV x 3 sem.

Infección endobronquial crónica

- **Definición** → Cultivos (+) en >50% de muestras en 1 año calendario. Finalidad tto. → ↓carga bacteriana, no pretende nec. negativizar cultivos.
  - **P. aeruginosa:** ATB ciclos de 1 mes + 1 mes de descanso: Tobramicina, colistín, o gentamicina, vía inhalatoria.
    - Casos seleccionados → Hospitalización programada para tto IV.
  - **S. aureus:** Solo tratar exacerbaciones, no infección crónica.

Infección Intermitente

Definición → Cultivos (+) en <50% de muestras en 1 año calendario.

- **P. aeruginosa:** Uso ambulatorio de tobramicina en aerosol + ciprofloxacino VO por 3 semanas. Si no dispone colistín → Hospitalizar y tratar igual que exacerbación.
- **S. aureus:** Solo tratar exacerbaciones, no infección crónica: Tratar igual que en 1era infección.

Tratamiento FQ – ATB

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
Cirugía Infantil Sur

3. TRATAMIENTO ATB PROFILÁCTICO:

VO →

- Prevenir colonización de la vía aérea es inefectivo, aún cuando su indicación no se ha asociado a RAM significativos. (Evidencia, Rec. A)
- Demostrado en PAE

4. TRATAMIENTO ATB INHALATORIO

- Uso de NBZ con ATB, preferentemente **TOBRAMICINA** → efectos benéficos en función pulmonar y ↓ exacerbaciones infecciosas pulmonares.
- Mayor impacto → después de 6 meses de tratamiento.
- Eficacia en tratamientos a largo plazo → Incierta y los RAM adversos no son severos. (Evidencia Ia, Rec. A)

Tratamiento FQ - Broncodilatadores

- **TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN:** Los resultados a corto plazo han demostrado una mejoría de la función pulmonar. (Evidencia Ib, Rec. B)

- **TRATAMIENTO DE MANTENCIÓN:** Los BD en tratamiento de mantención → tendencia en mejoría de función pulmonar, pero no se recomiendan de rutina. (Evidencia Ib, Rec. D).

  - **B2 Agonistas de acción corta:** En aerosol presurizado con aerocámara pre-KNT, tratamientos NBZ, a libre demanda en pacientes que presentan clínicamente sibilancias y con respuesta BD significativa.

  - **B2 Agonistas de acción prolongada:** En aerosol presurizado con aerocámara + corticoide inhalado, en >2 años, en casos de hiperreactividad bronquial grave y con beneficios clínicos y/o funcionales por terapia.

Tratamiento FQ - Corticoides

- **CORTICOIDES SISTÉMICOS:**
- Esteroides VO equivalentes a 2mg/kg de **Prednisona** en días alternos son efectivos en mejorar la función pulmonar y calidad de vida en tratamientos prolongados, ↓n° exacerbaciones infecciosas.
  - Efectos secundarios graves contraindican uso rutinario, salvo en exacerbaciones o en tratamiento de ABPA.
  - Usar en obstrucción aguda severa de VA como cura corta de 5-7 días, dosis única 1-2 mg/kg/día AM, VO, máx. 40 mg/dia.

- **CORTICOIDES INHALATORIOS:** El uso rutinario de corticoides inhalados en FQ es inefectivo, los resultados demuestran que pese a no tener efectos adversos no presentan utilidad salvo en pacientes con hiperreactividad bronquial comprobada. (Evidencia Ia, rec. A)

Tratamiento FQ - Mucolíticos

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- **Dnasa**
- Separa moléculas ADN que ↑ viscosidad.
- Usar en exacerbaciones durante la hospitalización, independientemente de edad .
- Uso crónico en pacientes estables.
- **Dosis:** 2,5 ml, sin diluir, en NBZ PARI LC jet plus hasta que se consuma todo (10-15 min) en días alternos. Previa a NBZ debe adm. 2 puff de B2agonista y posterior a ella (no >2 horas), 1 sesión de KNT.

- **SOLUCIÓN HIPERTÓNICA AL 5% al 7%**
- **NBZ c/soluciones hipertónicas** → mejora clearence mucociliar y VEF1, efectos clínicos y funcionales no superan a DNAsa, con ↓$, ↓ efectos adversos.
- **Preparación:** Sol. NaCl 10%, diluida con agua bidestilada en partes iguales. SH al 5% NBZ 4 ml, 2 veces/día. Usar sola o alternada con DNasa.
- Evaluar con función pulmonar a los 3 meses y continuar dependiendo del resultado.
- Si pacientes usa >1 fármaco por vía inhalatoria, secuencia adm.→ 1° BD B2 agonista, 2° DNasa o SH5%, 3° KNT, 4° ATB.

Tratamiento FQ - Inmunomoduladores y antinflamatorios

- **Azitromicina:** Su beneficio se relaciona con **efecto antiinflamatorio** en VA y no con sus propiedades como ATB, ha demostrado ↓ tasa de exacerbaciones infecciosas y mejorar función pulmonar en adultos y fundamentalmente en niños.

- Indicar en pacientes que tengan o hayan tenido infección por Pseudomonas.

- **Azitromicina:** Usar 3 veces por semana, 1 vez al día, en las siguientes dosis:
  - < 25 kg: 10 mg/kg.
  - 25-40 kg: 250 mg.
  - > 40 kg: 500 mg.

Tratamiento FQ - Nutrición

- **MANEJO NUTRICIONAL**
- **NUTRICIÓN ENTERAL CONTINUA:** Evidencia disponible no permite establecer utilidad de NE continua en pacientes con FQ. (Evidencia III y IV, Rec. D)
- **SUPLEMENTACIÓN CALÓRICA:** Evidencia disponible no es concluyente acerca del uso de SC en pacientes con FQ, lo cual no significa que no sea útil. (Evidencia Ia, Rec. A)

Recomendaciones nutricionales en fibrosis quística

Energía	DDR x 1,2 – o fórmula de consenso
Proteínas	DDR (+ 15% de las calorías)
Acidos grasos esenciales	3 –5 % calorías totales
Grasas	35 – 45% de las calorías
Hidratos de Carbono	No mayor de 40%
Vit A	5 000 – 10 000 UI/día
D	400 – 800 UI/día
E	0-6 meses 25 U/día 6-12 meses 50 U 1-4 años 100 U 4-10 años 100 – 200 U > 10 años 200 – 400 U
K	0 – 12 meses 2,5 mg dos vs/sem > 12 meses 5 mg dos vs/sem
B	DDR x 2
C	DDR x 2
Zinc	10 – 20 mg/día
Hierro	DDR

DDR: Dosis diaria recomendada.

Tratamiento FQ - VNI

- La VNI es útil en pacientes con FQ moderada a severa que requieren O2 nocturno, su indicación combinada **mejora el intercambio gaseoso** durante el sueño **en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva.**

- Es una indicación recomendable en pacientes en **espera de transplante** de pulmón como VNI nocturna.

- Puede jugar un **rol complementario** en tratamiento de IRA secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular tiene un rol complementario a la KNT.

Disquinesia ciliar primaria

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

- Grupo de enfermedades que ocurren como resultado directo de defectos congénitos en los cilios.
- Enfermedad rara, que causa patología otorinosinusal y pulmonar crónica, con daño pulmonar irreversible que puede progresar a falla respiratoria.
- Trastorno hereditario predominantemente autosómico recesivo de la ultraestructura ciliar.
- Frecuencia 1/15 mil a 1/20 mil nacidos vivos.
- Incluye:
  - Sd de Kartagener
  - Sd de Cilio Inmóvil
  - Defectos de dismotilidad y primarios de orientación ciliar.

Disquinesia ciliar primaria

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
Iatría y Cirugía Infantil Sur

Figura 1. ESTRUCTURA CILIAR

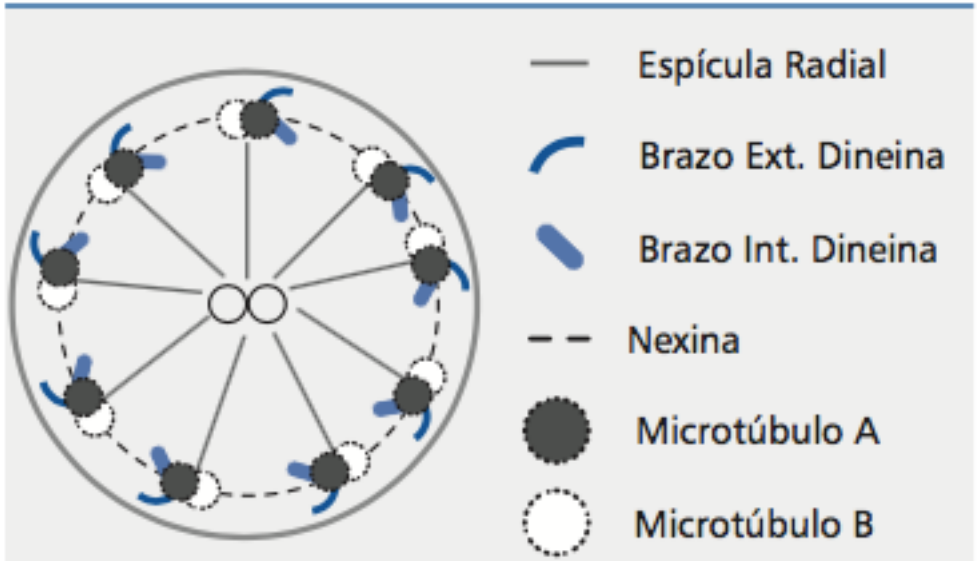
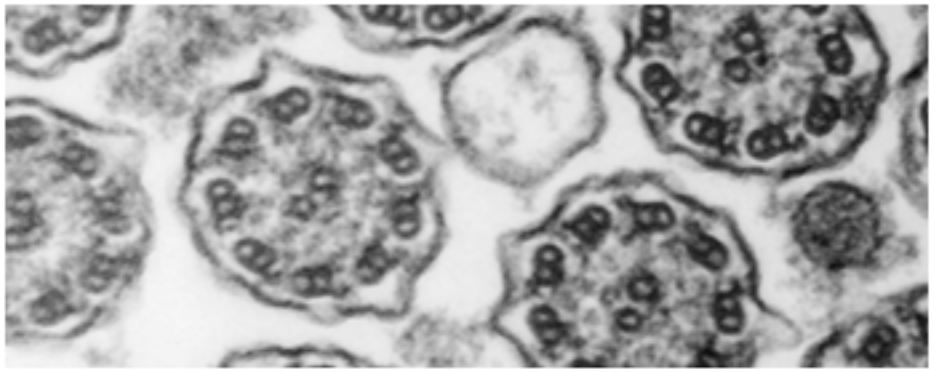


Figura 2. CILIO NORMAL



Cortes transversales de cilio normal y disquinesia ciliar primaria. Acetato de uranilo y citrato de plomo; aumento original de 100.000 x

Disquinesia ciliar primaria

Tabla 1. ANORMALIDADES ESTRUCTURALES DE LA DCP

A) BRAZOS DE LA DINEÍNA
• Ausencia o reducción del número de los brazos internos y externos • Ausencia o reducción del número de los brazos internos • Ausencia o reducción del número de los brazos externos
B) ESPÍCULAS RADIADAS
• Ausencia
C) MICROTÚBULOS
• Defecto de microtúbulos periféricos • Ausencia del par central con transposición de un par de periférico al centro
D) APLASIA CILIAR COMPLETA
E) DEFECTO DE ORIENTACIÓN

Disquinesia ciliar primaria

- CLÍNICA

- Manifestaciones antenatales:
  - Situs inversus total o heterotaxia en ecografía antenatal.
  - Ventriculomegalia leve cerebral en ecografía antenatal.

- Manifestaciones neonatales:
  - Distrés respiratorio en recién nacido de término, sin factores de riesgo para taquipnea transitoria o neumonia neonatal
  - Congestión nasal permanente desde el primer día de vida
  - Dextrocardia o situs inversus total
  - Cardiopatía congénita compleja asociada a desordenes de lateralidad
  - Atresia biliar
  - Hidrocefalia

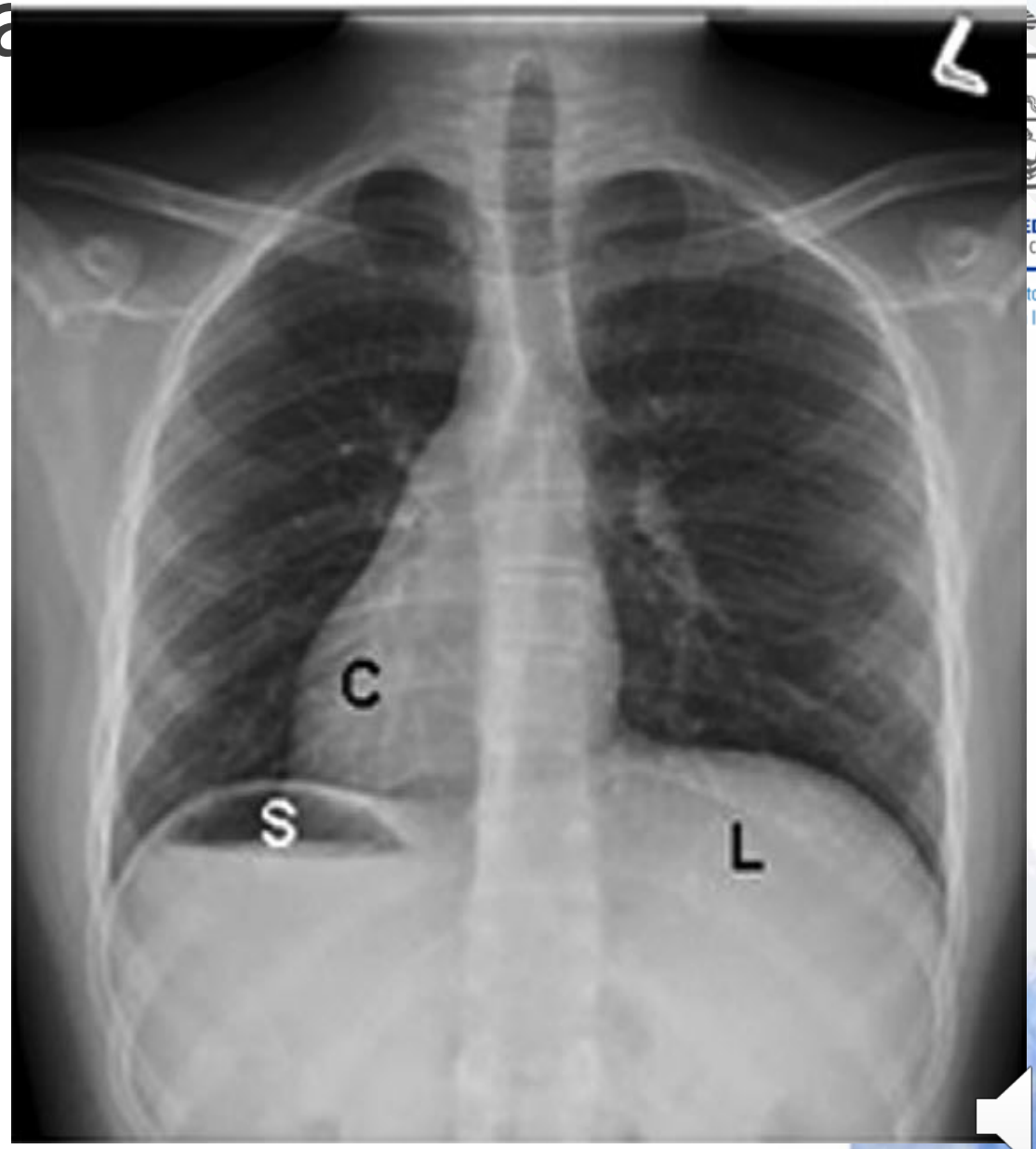
Disquinesia ciliar primaria

- Manifestaciones lactante , preescolar y escolares:
- Tos persistente y húmeda
  - Sibilancias de curso atípico, que no responden a terapia esteroidal
  - Neumonías recurrentes
  - Bronquiectasias de etiología no clara • Rinosinusitis frecuentes
  - Otitis media con efusión crónica
    - Otorrea persistente, después de la colocación de tubos de ventilación
    - Situs inversus, asociado a sinusitis y bronquiectasias
    - RGE severo

Disquinesia ciliar primaria

- Manifestaciones en adultos:

  - Las mismas manifestaciones clínicas del período escolar
  - Mayor porcentaje de embarazos ectópicos y fertilidad disminuida en mujeres
  - Mayor porcentaje de infertilidad en los hombres
  - Expectoración mucopurulenta crónica
  - Acropaquia
  - Poliposis nasal / halitosis
  - Pruebas de función con patrón obstructivo o mixto



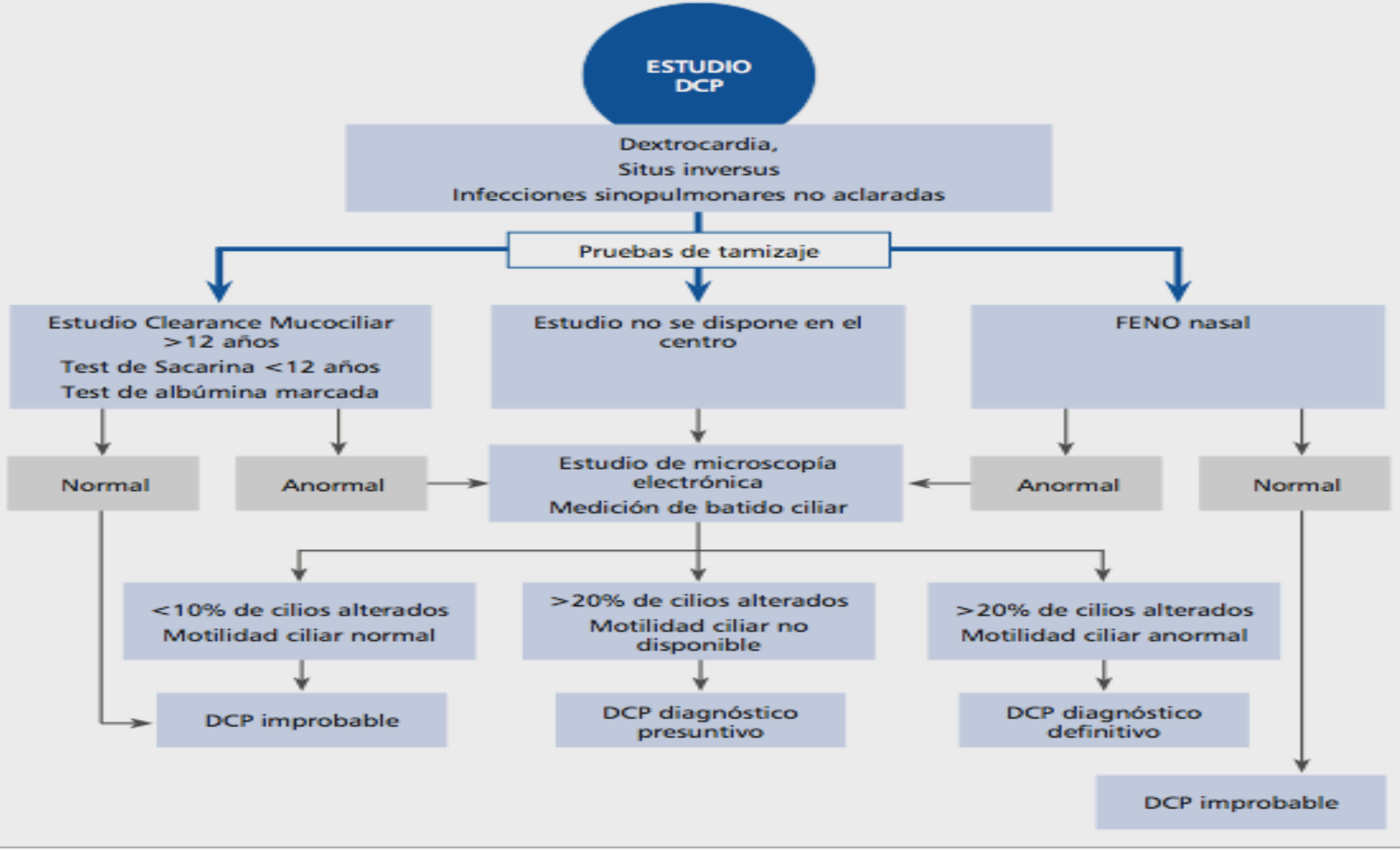
Disquinesia ciliar primaria: Diagnóstico

- Descartar asma y alergias.
- Enfermedades inmunológicas
- Rx EED
- Rx tórax
- Rx CPN o TAC CPN
- Test del sudor

TABLE 6— Other Chronic Respiratory Conditions to Consider When Considering a Diagnosis of PCD

Chronic condition	Methods of evaluation
Cystic fibrosis	Sweat chloride testing or cystic fibrosis genetic testing
Immunodeficiency	Quantitative measurement of immunoglobulins, lymphocytes, complement levels, antibody responses to vaccines, and complete blood counts. Consultation with a board certified Immunologist is also recommended
Asthma	Clinical history, pulmonary function testing, and asthma medication trials. Although one normally expects asthma-related cough to be dry in nature, it can seem wet to parents when accompanied by viral respiratory infections. Obstructive defects on pulmonary function testing can be seen with both PCD and asthma, and bronchodilator responsiveness is not exclusive to asthma and does not exclude a diagnosis of PCD
Pulmonary aspiration	Clinical feeding history followed by swallowing assessment and intervention only when pulmonary aspiration seems likely
Allergic rhinitis	Clinical history of seasonal symptoms, allergy testing, and trials of nasal corticosteroids and antihistamines, which should greatly improve allergic rhinitis symptoms. PCD nasal disease shows minimal (if any) improvement with these interventions
Protracted bacterial bronchitis	Clinical history of 3 weeks of wet cough in pre-school aged children, with resolution of cough after 14 days of amoxicillin plus clavulinic acid.[122] The cough usually does not return after a subsequent 2-week period off antibiotics

Figura 5. ALGORITMO ESTUDIO DCP



Evaluación y Tratamiento

- Orientado a prevenir complicaciones principalmente pulmonares (aparición de DPC) y bronquiectasias, así como también disminuir las complicaciones sinusales y óticas.

  - Control médico cada 3 meses
  - Control ORL
  - Educación
  - Evitar contaminantes y tabaco
  - Rx de tórax en exacerbaciones
  - Control periódico de función pulmonar
  - Toma de cultivo de esputo
    - + frecuente→ Haemophilus Influenzae (80%), Staphilococo Aureus (13%) y Streptococo Pneumoniae (10%).
    - Otros→ Pseudomona Aeruginosa y micobacterias atípicas
  - Vacunación contra Influenza y Estreptoco Pneumoniae.
  - TAC tórax si se sospecha bronquiectasia

  - **Kinesioterapia respiratoria rutinaria**

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

TABLE 8— Suggested Schedule of Investigations and Clinical Care in Primary Ciliary Dyskinesia

Clinical visits
- Pulmonology: 2–4 times/year
- Otolaryngology: 1-2 time/year in children, as needed in adults
- Audiology: at diagnosis and as needed per otolaryngology
- Reproductive medicine: As clinically needed

Long-term surveillance
- Chest radiography: every 2–4 years
- Chest computed tomography: consider at least once after 5–7 years old (when sedation not required and images are of highest quality)[1]
- Airway microbiology cultures: 2–4 times/year
- Non-tuberculosis mycobacterial cultures: every 2 years (and with unexplained clinical decline)
- Pulmonary function testing: 2–4 times/year
- ABPA testing: IgE levels ± evidence of aspergillus specificity at diagnosis, with new onset wheezing, unexplained clinical decline

Preventative therapies
- Airway clearance: daily
- Nasal sinus lavage: daily (when pertinent)
- Standard vaccinations: per local schedule
- Influenza vaccine: annually[2]
- 13-valent pneumococcal vaccine: per ACIP guidelines[3]
- 23-valent pneumococcal vaccine: per ACIP guidelines[4]
- RSV immunoprophylaxis: consider monthly in first winter[5]

[1] And as clinically indicated on a case by case basis.
[2] After 6 months old, including household members.
[3] ACIP guidelines.
[4] ACIP guidelines.
[5] Specifically consider in infants with complicated respiratory courses, including prematurity, prolonged mechanical ventilation, prolonged need for supplemental oxygen, need for home supplemental oxygen, or frequent respiratory illnesses.

Pediatric Pulmonology 2016; 51: 115-132.

Pronóstico:

- En general es bueno, con expectativa normal de vida.
- Subfertilidad tanto en hombres como en mujeres.
- Complicaciones dependen del tipo de alteración estructural que tenga, cuán tardío es el diagnóstico, si existen o no bronquiectasias o daño pulmonar al momento del diagnóstico y terapia recibida

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Enfoque clínico de las Enfermedades Respiratorias del Niño. Sánchez I, Prado F. 2010

Displasia Broncopulmonar

- **Definición:** Corresponde a un daño pulmonar crónico secundario a inmadurez pulmonar.
  - Se considera portador de DBP a un prematuro con requerimientos de 02 >21% durante 28 ó más días.
  - Consecuencia de **exposición del pulmón inmaduro** del prematuro a noxas ambientales (O2, infecciones, barotrauma, volutrauma)

- DBP es la enfermedad pulmonar **crónica** más frecuente en la infancia.
  - Ocurre en el 30% de RNPT con <1.000 gr de PN.
  - Incidencia 10% en RNPT >30 semanas y/o peso al nacer >1.200 gr

- DBP es todavía una de las **mayores complicaciones** de los lactantes prematuros ventilados.
  - 50% hospitalizados al 1° año por distress respiratorio secundario a infecciones.

- DBP mortalidad → Global → 2% → 30-40% al 1° año de vida secundaria a → IR, sepsis, cor pulmonale intratable.

Prematuro con requerimiento de O2 > 21% por > de 28 días.

DBP – Causas y factores de riesgo

- Descrita por Northway en 1966.
- Presentación clínica y gravedad se ha modificado sustancialmente en la actualidad. Bancalari y cols. en 1979 y 2002 la **redefinen** con criterios diagnósticos más precisos:
  - Definición que relaciona la **EG** (< y > 32 semanas), con los requerimientos de 02 y apoyo ventilatorio, para clasificarla en leve, moderada y severa.

SDR en neonatos → inmadurez → O2terapia (↑p°)→ inflamación, hipertrofia, fibrosis, cicatrización músculo liso vía aérea.

- **Factores de riesgo:**
  - Neonatos prematuros → La alveolarización ocurre a las 32 semanas, por ende → simplificación alveolar.
  - Oxigenoterapia
  - Lesiones pulmonares → cicatrices
  - DAP → Shunt I-D

DBP – Fisiopatología

- **DBP:** Proceso inflamatorio → factores predisponentes perpetúan e incluso ↑ daño pulmonar..
- Radicales de oxígeno (ROS) liberados causan daño celular directo y perpetúan la reacción inflamatoria, mediada por infiltración de neutrófilos.
- Mediadores proteicos y lipídicos de inflamación se presentarán en el tejido pulmonar, en la medida que daño pulmonar se instala → fibrosis (↑ **fibronectina**)
- Destrucción de fibras de elastina (estructura de soporte para desarrollo septal alveolar) debido a actividad de **elastasa descontrolada** → severas consecuencias en desarrollo pulmonar.

DBP – Fisiopatología

Hiperoxia

↓

Citokinas proinflamatorias
(*interleukinas IL-1beta, IL-657 e ICAM-1*)

↓

Cascada inflamatoria

↓

Pérdida de endotelio

↓

Producción de TNF e IL-6

↓

Producción de fibroblastos y colágeno

↓

DBP

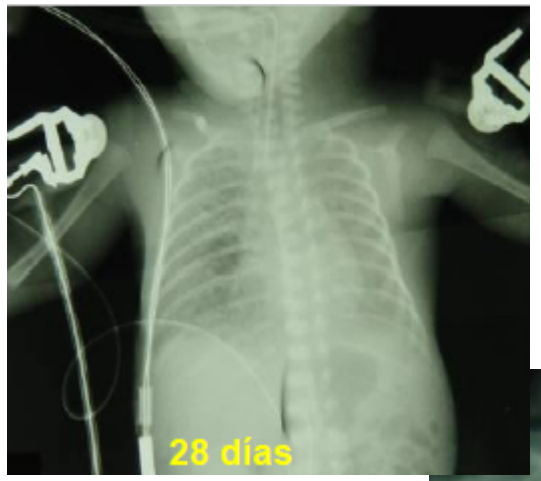
Rx: Opacidades difusas, áreas de > densidad, atelectasias cambiantes de ubicación e hiperinsuflación pulmon

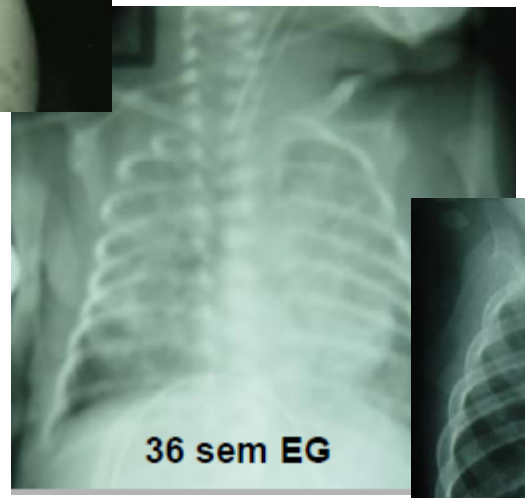
Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet* Vol 367 pages *1421-1431*. April 29, 2006.

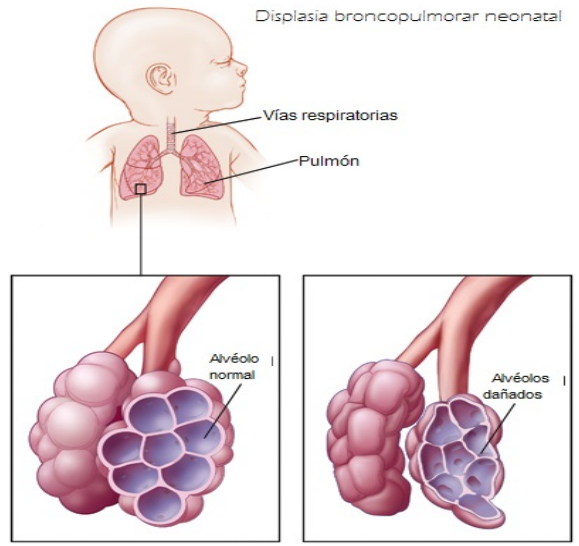
DBP – Síntomas

- Disnea
- Taquipnea
- Retracción costal
- Cianosis (peribucal)
- Estertores variables
- Sibilancias espiratorias
- Tos
- Dificultades alimentación

> 28 días de requerimientos de O2





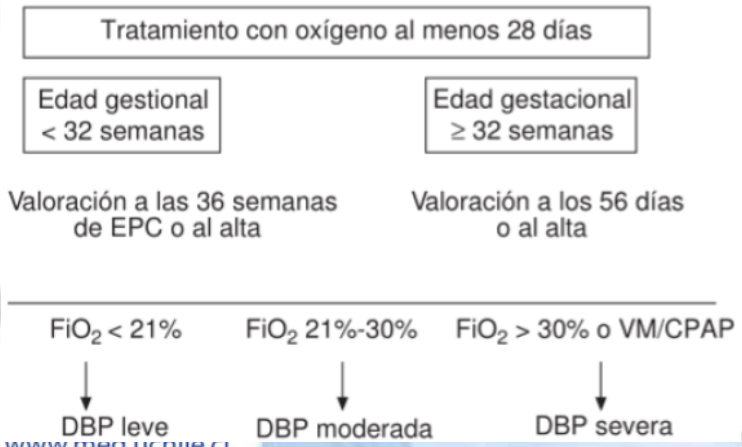


DBP – Síntomas

Prematuro con requerimiento de O2 > 21% por > de 28 días.

Criterios de gravedad: Según necesidad de 02 al alta

Graveda d DBP	<32 semanas al nacer ó <1.500 gr (RNMBP)	>32 semanas al nacer (>28 días, <56 días)
Leve	Sin necesidad de O2 a las **36 semanas** de EPC o al alta.	Sin necesidad de O2 a los **56 días** de vida o al alta.
Moderad a	Necesidad de <½ lt. (FIO2 30%) O2 a las **36 semanas** de EPC o al alta.	Necesidad de <½ lt. (FIO2 30%) O2 a los **56 días** de vida o al alta.
Severa	Necesidad de > ½ lt. O2 y/o **apoyo ventilatorio (VM/CPAP) a las 36 semanas** de EPC o al alta.	Necesidad de > ½ lt. O2 y/o **apoyo ventilatorio (VM/CPAP) a los 56 días** de vida o al alta.



La confirmación de los requerimientos de 02 → **Saturometría continua de 12 hrs.**

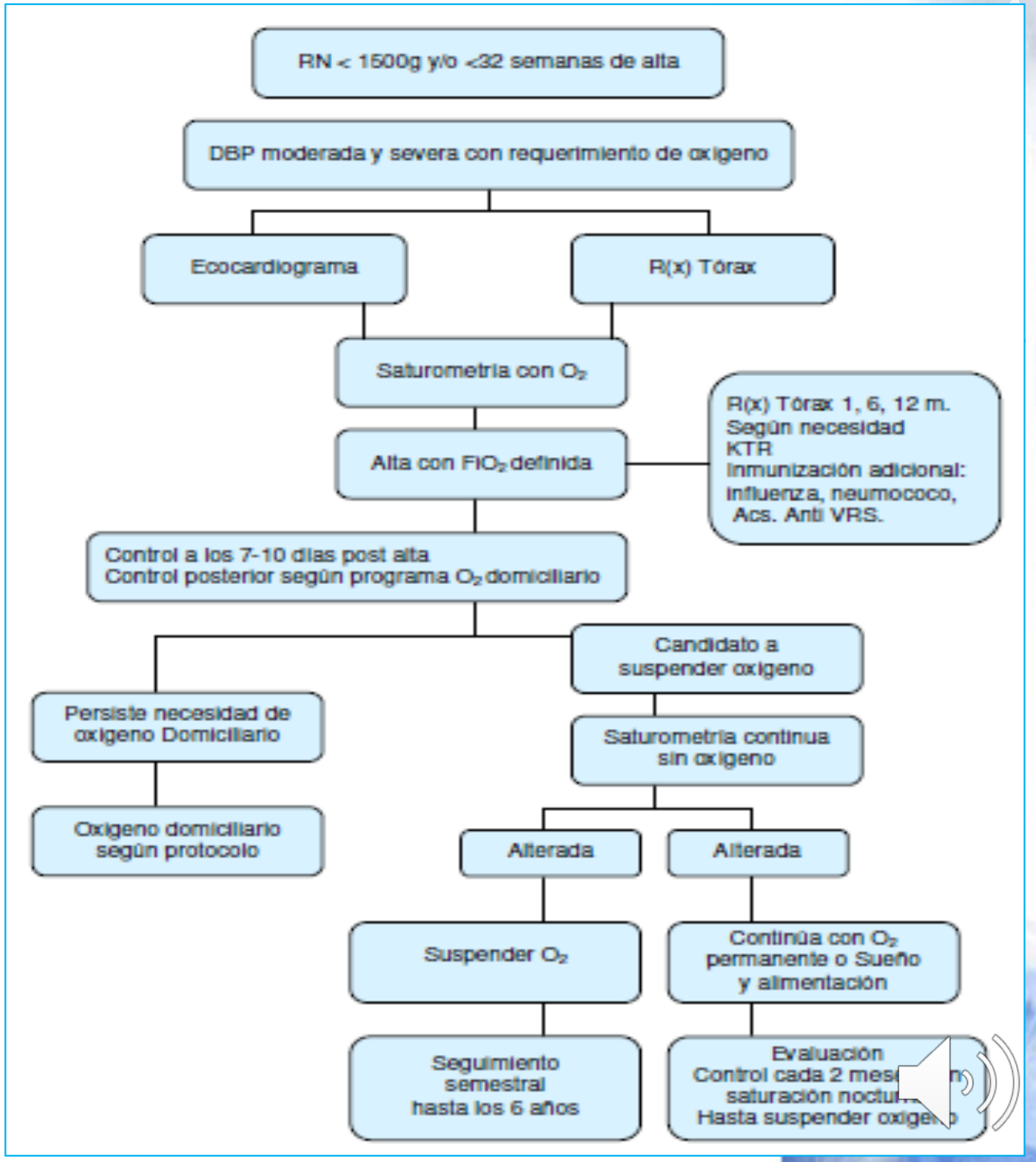
EPC: Edad post concepcional
EGC: Edad gestacional corregida

(Jobe AH, Bancalari E. Broncopulmonary dysplasia. Am J Resp. Critic Care Med 2001
National Institute of Child Health and human Development. Workshop of DBP)

DBP -Tratamiento

5 pilares:

1. Oxigenoterapia
2. Diuréticos
3. Broncodilatadores
4. Antiinflamatorios → Corticoides
5. Terapia nutricional.



Prevención DBP:

- -Prevención parto prematuro >24 sem.
- -Reanimación con FIO2 y P controlada
- -Corticoides prenatal
- -Surfactante precoz < 2 hrs de vida
- -Aportes nutricionales
- -Volúmenes controlados
- -Uso CPAP o VM gentil con P de soporte
- -Oxigeno controlado
- -Resolver atelectasias precozmente
- -Cierre precoz del Ductus → Indometacina o ibuprofeno IV
- -Tratamiento de infecciones → Mycoplasma, ureaplasma, nosocomiales
- -Vitamina A, Cafeina

Si requiere de Oxigeno igual a 28 dias

IPD de DBP Interconsulta a broncopulmonar

Manejo DBP intrahospitalario

Oxigeno y apoyo ventilatorio según recomendación
Aporte nutricional 140-160 cals/Kg./dia
Restricción cuidadosa de fluidos

Medicamentos

- Diuréticos
- Teofilinas Cafeina
- Broncodilatador en hiper reactividad bronquial
- Corticoides uso restringido

Preferir ventilación sincronizada con volumen garantizado

Ventilación gentil (Recomendación B)

- TIM bajos.
- PIM mínimos que permitan adecuada saturacion
- PEEP óptimos, que permitan un adecuado volumen corriente.
- FiO2 mínima, para saturación recomendada.
- Hipercapnea permisiva: ultima RS no recomienda su uso rutinario para prevenir DBP, se recomienda PCO2 entre 45 y 55 PH >7.20.

Uso de corticoides prenatales: Reduce la incidencia y severidad de la EMH y el riesgo de DBP severa, pero no la incidencia de DBP.

Acelera maduración pulmonar
↑ producción de surfactante
↑ compliance pulmonar
↓ permeabilidad vascular
↑ clearance de agua

Otras Intervenciones:
- KTR
- Fibrobroncoscopia diagnostica y terapéutica
- Inmunizaciones
- Alimentación con formula de prematuro hasta el año
- Prepara alta

DBP -Tratamiento

- **OXIGENOTERAPIA:** Indicaciones terapéuticas de oxigenoterapia para mantener saturación de acuerdo con EG.

En general se recomienda mantener:

- ***Saturación de 95%:*** Niños > 44 semanas con retina madura o con HTP
- ***Saturación 92-94%:*** Niños < 44 semanas o con retina inmadura.
  - En rangos de PO2 → Mantener CO2: 50-70, y pH: 7,25-7,35.

Los pacientes displásicos tienen alteración relación V/Q por lo que presentan hipoxia

DBP -Tratamiento

- **DIURÉTICOS:**
- **Furosemida:** De elección (mejor capacidad drenaje EP, mejora distensibilidad, ↓ resistencia y p° capilar pulmonar).
  - Usar períodos cortos (3-7 días) en caso de EP por descompensación de displasia, que no responda a restricción de volumen exclusivo.
  - Vigilar K y ELP urinarios (Ca, Crea) → riesgo de Nefrocalcinosis → se asocia diurético retenedor de Ca (tiazida) → Ecografía renal.
- **Dosis** variable según EG y respuesta individual: 0.5-3 mg/kg cada 12 hrs, intentando distanciar dosis hasta lograr:
  - 2 mg/kg cada 48 hrs → ↓ efectos colaterales.
- **Tiazidas:** Utilidad dudosa, reservados a pacientes con DBP severa que responden a ellos.

Uso de diuréticos por períodos breves ha demostrado utilidad en pacientes con DBP y sobrecarga de volumen aguda (↑ liq. intersticio → EP)

Todos los diuréticos deben ser suspendidos al alta.

DBP -Tratamiento

- **BRONCODILATADORES:**

SOLO sí existe asociado un cuadro de hiperreactividad bronquial con sintomatología de obstrucción bronquial.

- **Beta agonista:** Salbutamol → De elección para usar según necesidad solo si se obtiene buena respuesta clínica.
  - Precaución en pacientes con broncomalacia → Posibilidad de empeoramiento.

- **Anticolinérgicos:** B. Ipatropio en pacientes que responden favorable, especialmente si no pueden usar B agonistas (malacias).

Se pueden probar mezclas Salbutamol + Bromuro de Ipatropio.

Prematuros → hipertrofia musculatura lisa bronquial e hiperreactividad de la vía aérea

***Traqueobroncomalacia**: Pérdida tono muscular → presencia respuesta paradojal de broncoconstricción*

DBP -Tratamiento

- **CORTICOIDES:**

- **Orales o parenterales:**
  - Uso intrahospitalario excepcional.
  - En casos severos → Uso ↓ req. ventilatorios y favorecen extubación → **Dexametasona parenteral.**
  - Evidencias de alt. neurológicas severas en desarrollo → restringirse a casos seleccionados, previo consentimiento informado a padres.

- **Esteroides inhalados:** Pacientes con sibilancias recurrentes que responden a BD; historia familiar de asma o atopia (padres y/o hermanos); VRS con hiperreactividad bronquial.
  - **Budesonida o fluticasona:** Dosis iniciales de 50 mcg, para evitar efectos secundarios.
  - Siempre con aerocámara.

CONTROVERSIAL, no es de rutina.

Hay alteraciones en niveles de citoquinas de lavado broncoalveolar en pacientes con DBP, lo que confirma que la INFLAMACIÓN juega un rol importante en patogénesis de

DBP -Tratamiento

- **NUTRICIONAL**

Gravedad DBP	Aporte nutricional
Leve	Habitual
Moderada - Severa	**140-150 cal/kg/día**, Evaluar situación respiratoria y según CO2 decidir suplemento, para llevar aporte energético a **1 Kcal/ml** por fórmula concentrada.

Aporte calórico y proteico debe ser suficiente para mantener ↑ ponderal entre 15-30 gr/día

CO2	Aporte nutricional
>55	No se recomienda ↑ aporte calórico con CHO ni con MCT (ambos pueden ↑CO2), → usar aceite vegetal, (canola, por omega 3). Sólo si hay evidencia de malabsorción usar MCT y siempre que no haya gran retención de CO2.
<55	Suplemento energético para fórmula concentrada más apropiado → **Maltosa dextrina.** El ↑CO2 no es >10% con CHO, en estas dosis. Vigilar e° nutricional con BUN, sí <6mg/dL → ↑ aporte proteico a **4g/kg/día**.

- **Volumen: Restricción** → 140-150 ml/kg/día. Aprox 80% del volumen req.
- **Vitaminas:** Vit. A 5.000 UI I.M, desde 48 hrs, 3 veces/sem x 4 sem → Evitar pérdida epitelio ciliar y metaplasia escamosa VA.
- **ELP:** Mantener natremia >135 mEq/L

MCT: Ac. Grasos cadena media

DBP -Tratamiento

- **PREVENCIÓN DE INFECCIONES:**
  - **PALIVIZUMAB**
  - **Vacuna Antineumocócica** → 2, 4, 6 y 12 meses. (A los 6 meses sólo prematuros)
  - **Vacuna Antiinfluenza** → Lactantes DBP > 6 meses (abril de cada año)
  - **Vacunas del PNI según edad cronológica.**

- Recomendación actual de AAP → Prematuros con DBP reciban:
  - **Palivizumab (Synagis®) 15 mg/kg IM**, en forma mensual hasta 4-5 meses → > frecuente observar infección por VRS.
  - Estudios realizados demuestran → ↓55% en hospitalizaciones y ↓42% días/cama en grupo que recibió tratamiento.
  - Incorporado en Ley Ricarte Soto.

DBP -Tratamiento

- **OTROS:**

- **METILXANTINAS:**
  - **TEOFILINA:** Mejora mecánica ventilatoria por efecto diurético, BD y acción sobre musculatura diafragmática. Beneficios sobre ventilación con ↓niveles séricos (5-10 mcg/ml); pero para obtener respuesta máxima, necesarios ↑ niveles (12-18 mcg/ml), **cercano a toxicidad.**
  - **CAFEÍNA → De elección:** Tiene < efectos colaterales, amplio margen terapéutico.

Metilxantinas (Alcaloides estimulantes) → Relajación músculo liso (bronquial), estimulantes SNC y músculo cardiaco. Renal → diurético.

- **KNT respiratoria:** En forma suave en pacientes hipersecretores o con atelectasias, manteniendo oxigenación adecuada durante procedimiento → evitar ↑ HTP.

- **Intervenciones:**
  - **Fibrobroncoscopía → Dg. y terapéutica:** Persistencia de atelectasias o sospecha de daño de vía aérea.
  - **Polisomnografía** en apneas persistentes.

DBP – Pronóstico

Del período neonatal	Secuelas largo plazo
Mortalidad neonatal	Mortalidad tardía
Prolongación de la ventilación	Función cardiopulmonar anormal
HTP	Hiperreactividad vía aérea
Hospitalizaciones prolongadas y rehospitalizaciones	Retardo DSM y alteraciones neurológicas.
Fallo de medro	Retardo en crecimiento

Estos niños presentan además mayor riesgo de enfermedades respiratorias crónicas (asma, O2 domiciliario, traqueostomías), y mayor riesgo durante cirugías, hospitalizaciones por IRA y pobre desarrollo intelectual.

A pesar de todo, hay mejoría en función pulmonar a medida que pasan los años

DBP - Discusión

El empleo de esquemas ventilatorios con **↑p° en VM**, la aceptación de niveles moderados de **hipercapnia** y la ↓ en uso de ↑ concentraciones de 02:

Ha llevado a una ↓ significativa en la incidencia de DBP en los RN de peso >1500 gr.

PERO

La mayor sobrevida de RN prematuros extremos (24-26 semanas EG, con PN <1000 gr), ha significado una mantención o incluso aumento en la incidencia de DBP, con gran variación dependiendo de las diferentes instituciones

DBP

- **Patología:** Displasia broncopulmonar originada en el periodo perinatal.

- **Garantía de acceso:** Todo Beneficiario Prematuro, de <1.500 gr. al nacer o <32 semanas de gestación:
  - Con confirmación diagnóstica, tendrá acceso a **tratamiento y seguimiento.**
  - **Acceso a Oxigenoterapia domiciliaria** según resultado de saturometría continua.

- **Garantía de oportunidad:**
  - **Tratamiento:** Dentro de 24 horas desde confirmación diagnóstica.
  - **Seguimiento:** 1° control dentro de 14 días después del alta hospitalaria.

Problema de salud AUGE N° 58

Displasia broncopulmonar del prematuro

Garantía de protección financiera

Fonasa A y B Copago = $ 0 del Valor de Arancel

Fonasa C tiene Copago = 10% del Valor de Arancel

Fonasa D / Isapre tienen Copago = 20% del Valor de Arancel

TIPO DE INTERVENCIÓN SANITARIA	PRESTACIÓN O GRUPO DE PRESTACIONES	PERIODICIDAD	ARANCEL $	COPAGO %	COPAGO $
Tratamiento	Tratamiento Displasia Broncopulmonar	por tratamiento completo	230.830	20%	46.170
Seguimiento	Seguimiento Displasia Broncopulmonar 1° año	mensual	24.680	20%	4.940
	Seguimiento Displasia Broncopulmonar 2° año	mensual	15.970	20%	3.190

Enfermedad pulmonar crónica

- **Pilares del tratamiento en general:**

1. Nutrición sobre 150% necesidades basales
2. KNT específica según la patología
3. Prevención (Inmunizaciones- Ac. Monoclonales, sala cuna, tabaco)
4. Tratamiento de las infecciones
5. 02 - AVNI
6. Rehabilitación
7. **Trasplante → FQ, BO.**

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Enfermedades pulmonares crónicas

Dra. Gema Pérez Alarcón

Pediatra Broncopulmonar