

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 3, Número 2, junio 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Los efectos de la obesidad sobre el asma
David Chapman, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Tolerabilidad de la Vacuna Antineumocócica Conjugada 13-Valente en los Sujetos de Edad Avanzada
Durando P, Rosselli R, Zaccani M y col.
Human Vaccines & Immunotherapeutics
11(1):172-177, Ene 2015..... 10

2 - Aspiración con Aguja Transbronquial Guiada por Ecografía Endobronquial en el Diagnóstico y Estadificación del Cáncer de Pulmón
Vaidya P, Kate A, Yasufuku K, Chhaied P
Expert Review of Respiratory Medicine
9(1):45-53, Feb 2015..... 12

3 - Abordaje Óptimo de la Rinitis Alérgica
Scadding G
Archives of Disease in Childhood 100(6):576-582,
Jun 2015..... 14

4 - La Oximetría de Pulso: Comprender sus Principios Básicos Facilita la Apreciación de sus Limitaciones
Chan E, Chan M, Chan M
Respiratory Medicine 107(6):789-799, Jun 2013..... 16

5 - Novedades en el Tratamiento Farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática
Covey J, Mancl E
Annals of Pharmacotherapy
48(12): 1611-1619, Dic 2014..... 19

6 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en los Sujetos no Fumadores, Relacionada con la Ocupación y la Exposición: Revisión Breve
Bang K
Current Opinion in Pulmonary Medicine
21(2):149-154, Mar 2015..... 21

Novedades seleccionadas

7 - Informe de un Consenso Italiano de Medicina Respiratoria acerca del Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Sanguinetti C, Ambrosino N, Visconti A y col.
Multidisciplinary Respiratory Medicine
9(1), Dic 2014..... 23

8 - Tratamiento de la Tuberculosis
Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori G
Cold Spring Harbor, Perspectives in Medicine,
Ene 2015..... 24

9 - Vinculación entre la Residencia Cercana a las Ofilitas y las Enfermedades Relacionadas con la Exposición al Asbesto
Döngel I, Bayram M, Gültürk S y col.
Respiratory Medicine 107(6):870-874, Jun 2013..... 26

Más Novedades seleccionadas..... 27
Contacto directo..... 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Medicina Respiratoria, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Alergia	3, 10
Anatomía Patológica	2, 3, 10
Anestesiología	4
Atención Primaria	A, 1-3, 5-9
Bioquímica	1-3, 8, 10
Cardiología	1, 4
Cirugía	2
Cuidados Intensivos	4
Dermatología	3
Diagnóstico por Imágenes	2, 9
Diagnóstico por Laboratorio	1-3, 8, 10
Educación Médica	1, 6, 7
Emergentología	4, 7
Endocrinología y Metabolismo	A
Enfermería	4
Epidemiología	1, 3, 6, 9, 10
Farmacología	1, 3, 5, 8
Geriatría	1, 2, 6, 7, 9
Infectología	1, 3, 8, 10
Inmunología	1, 3
Medicina del Trabajo	6
Medicina Familiar	A, 1-3, 5-10
Medicina Farmacéutica	1, 3, 5, 8
Medicina Interna	A, 1-10
Neumonología	A, 1-7, 9, 10
Oncología	2, 9
Otorrinolaringología	3, 10
Pediatría	3, 4
Salud Pública	A, 1, 6-9
Toxicología	6, 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
**Medicina
Respiratoria**

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Luis A. Colombato (h), Carlos Crespo, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Germán Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaúa, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:

Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,

Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,

Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro

Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,

Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,

Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolé
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,

Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los
textos que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/
Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas
y procedimientos internacionales registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Director científico

Prof. Dr. Domingo Palmero

Comité de expertos

José Antonio Caminero Luna, Andrea Marta Cianni, Federico D. Colodenco, Carlos Crisci, María Cristina Chirico, Ricardo Del Olmo, Santiago Fadul Pérez, Sara E. Fantín, Eduardo Giugno, Juan Carlos Ivancevich, Héctor Oswaldo Jave Castillo, Rafael Laniado Laborin, Jorge Fernando Maspero, Ricardo Negroni, Jorge Rodríguez De Marco, Raúl Ruvinsky, Miguel Ángel Salazar Lezama, Anahi Yáñez.

Fuentes científicas

Acta Paediatrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Allergy
Allergy and Asthma Proceedings
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Critical Care Medicine
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation
American Journal of Public Health
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
American Journal of Respiratory Medicine
American Respiratory Journal
Anales Españoles de Pediatría
Annals of Allergy, Asthma and Immunology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Disease in Childhood
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery
Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica
Archivos de Bronconeumonología
Arzneimittel Forschung Drug Research
British Journal of Cancer
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Cancer
Chemotherapy
Chest
Chinese Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Circulation
Clinical Drug Investigation
Clinical Experimental Immunology
Clinical Pharmacokinetics
Clinical Therapeutics
Clinical and Experimental Allergy
Clinics in Chest Medicine
Critical Care Medicine
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eastern Mediterranean Health Journal
Environmental Health and Preventive Medicine
Epidemiology and Infection
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
European Journal of Respiratory Diseases
European Journal of Respiratory Medicine
European Journal of Surgery
European Respiratory Journal
Experimental Oncology
Gaceta Médica de México
Gastroenterology
Geriatrics
Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing
Heart
Indian Journal of Medical Research
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery
International Journal of Clinical Practice
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
Journal of Allergy and Clinical Immunology
Journal of Asthma
Journal of Chemotherapy
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Oncology
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Epidemiology and Community Health
Journal of Experimental Medicine
Journal of Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Pediatrics
Journal of Rheumatology
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
La Presse Médicale
Lancet
Lancet Infectious Diseases
Laryngoscope
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Medicine et Hygiène
Neumosur
New England Journal of Medicine (NEJM)
Obstetrics & Gynecology
Pediatric Allergy and Immunology
Pediatric Infectious Disease Journal
Pediatric Pulmonology
Pediatrics
Pharmacotherapy
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Prenatal Diagnosis
Progress in Cardiovascular Diseases
Psychosomatic Medicine
QJM: An International Journal of Medicine
Respiratory Medicine
Revista Argentina de Cirugía
Revista Brasileira de Medicina
Revista de la Asociación Médica Argentina
Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Revista Panamericana de Salud Pública
São Paulo Medical Journal
Salud(i)Ciencia - SIIC
Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Science & Medicine
Seminars in Respiratory Infections
Sleep Medicine Reviews
South American Journal of Thoracic Surgery
Southern Medical Journal
Thorax
Thérapie
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Treatments in Respiratory Medicine

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Los efectos de la obesidad sobre el asma

The effects of obesity on asthma

David Chapman

PhD, BSc, GradDipSc, Woolcock Institute of Medical Research; Cooperative Research Centre for Asthma and Airways; The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Claude S. Farah, BSc (Med), MB.BS (Hons), FRACP, Woolcock Institute of

Medical Research; Cooperative Research Centre for Asthma and Airways; The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: 14/1/2013
Segunda edición, ampliada y corregida: 10/7/2013

Enviar correspondencia a: David Chapman,
Woolcock Institute of Medical Research, NSW
2050, Sidney, Australia

Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterised by airways that narrow too easily and too much to stimuli. These episodes of airway narrowing present symptomatically as periods of wheezing, breathlessness, chest tightness and/or coughing. In obese patients with asthma, symptoms appear to be less responsive to inhaled corticosteroids compared to non-obese asthmatics. It is unclear as to whether obesity "up-regulates" the normal asthma disease pathway or directly increases asthma symptoms without altering asthma pathophysiology. Recent evidence from our laboratory suggests that obesity detrimentally affects asthma control independently of any effect on the normal asthma disease pathophysiology. Furthermore, obesity increases the amount of airway closure during bronchoconstriction, although it is unknown as to whether this leads to worse asthma control in obese asthmatics. Nonetheless, our research suggests that, in obese asthmatics, consideration should be given to the role of obesity-related factors that are not responsive to inhaled corticosteroid treatment in the manifestation of asthma-like symptoms.

Key words: obesity, airway hyperresponsiveness, asthma control, airway closure

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea caracterizada por el estrechamiento fácil y acentuado de ésta ante la exposición a determinados estímulos. Los episodios de estrechamiento se manifiestan con períodos de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos. En los pacientes asmáticos obesos, los síntomas responden en menor medida a los corticosteroides inhalatorios, en comparación con lo observado en los asmáticos no obesos. No queda claro si la obesidad favorece el curso normal de la enfermedad o aumenta los síntomas de asma sin afectar su fisiopatología. Según hallazgos recientes obtenidos en nuestro laboratorio, la obesidad afecta el control del asma en forma negativa, de manera independiente de cualquier efecto sobre la fisiopatología normal de la enfermedad. Más aún, la obesidad aumenta la magnitud del cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción, aunque se desconoce si esto genera un empeoramiento del control del asma en los pacientes obesos. De todos modos, nuestra investigación permite sugerir que, en los obesos asmáticos, debe considerarse el papel de los factores relacionados con la obesidad que no responden al tratamiento con corticosteroides inhalatorios al evaluar los síntomas vinculados con el asma.

Palabras clave: obesidad, hiperreactividad de la vía aérea, control del asma, cierre de la vía aérea

¿Qué es el asma?

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea caracterizada por un estrechamiento rápido y acentuado de ésta ante la exposición a determinados estímulos. Dicho estrechamiento se denomina hiperreactividad de la vía aérea (HVA). La HVA en los pacientes asmáticos se asocia con estrechamientos periódicos y obstrucción del flujo aéreo (Figura 1). Si bien aún existen interrogantes sobre los mecanismos subyacentes a la HVA, se acepta que la inflamación de la vía aérea y de las regiones circundantes influye significativamente sobre la disminución del flujo aéreo. Desde el punto de vista sintomático, los episodios de estrechamiento de la vía aérea se manifiestan con sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos. La demostración de la presencia de trastornos de la vía aérea compatibles con asma mediante pruebas de funcionamiento pulmonar es fundamental

para realizar un diagnóstico preciso. En general, tanto los síntomas como el estrechamiento subyacente de la vía aérea son reversibles de forma espontánea o luego del tratamiento. No obstante, los cambios estructurales de la vía aérea pueden disminuir su calibre de manera permanente.¹ El empleo de corticosteroides inhalatorios es la piedra angular para el tratamiento de los adultos con asma persistente.² Durante la etapa de seguimiento, el tratamiento debe adecuarse a los síntomas y a la función pulmonar del paciente asmático. Sin embargo, según la información disponible, las dosis se definen sólo en función de la respuesta sintomática.³ Las bases fisiológicas de los síntomas de asma no se conocen con claridad.

Efecto clínico de la obesidad sobre el asma

La epidemia de obesidad ha sido debidamente documentada y sus consecuencias repercuten sobre el asma.

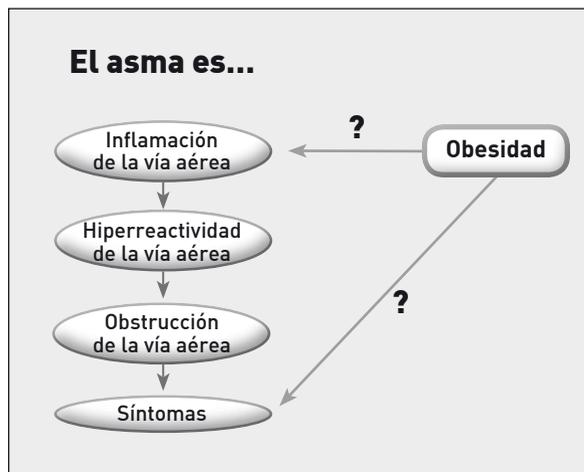


Figura 1.

Los asmáticos obesos presentan síntomas que responden en menor medida a los corticosteroides inhalatorios, en comparación con los asmáticos no obesos, a pesar de alcanzar una mejoría similar de la función pulmonar.⁴ Más aún, la disminución ponderal se asocia con un alivio de los síntomas relacionados con el asma.⁵ Si bien se acepta el efecto negativo de la obesidad sobre esa enfermedad, el modo en que dicho efecto se manifiesta es motivo de discusión. La obesidad se asocia con un aumento de la inflamación sistémica,⁶ lo cual puede aumentar la inflamación de la vía aérea y allanarle el camino a la enfermedad (Figura 1). Asimismo, la obesidad no alteraría la fisiopatología del asma sino que contribuiría en forma directa con la aparición de los síntomas. Dado que la evaluación del control del asma es fundamental desde el punto de vista terapéutico,⁷ comprender mejor los determinantes fisiológicos de la falta de control sintomático en presencia de obesidad es esencial para administrar un tratamiento apropiado.

¿La obesidad agrava el asma mediante el empeoramiento de la fisiopatología de la enfermedad?

Si bien en los estudios transversales se halló una asociación entre el asma y la obesidad,⁸⁻¹² los resultados no permitieron determinar si esta última aumenta los síntomas de asma al favorecer el proceso normal de la enfermedad o si ese aumento tiene lugar mediante un mecanismo alternativo. Por lo tanto, recientemente investigamos si la obesidad afecta el control del asma en forma independiente de la inflamación, la hiperreactividad y la obstrucción de la vía aérea, y si dicho efecto es modificable con dosis altas de corticosteroides inhalatorios durante un período de 3 meses.¹³ Además, investigamos si los síntomas residuales observados en los asmáticos obesos luego de un período de tratamiento se relacionaban con el compromiso de la mecánica pulmonar. Los resultados del estudio¹³ indicaron que la obesidad es un determinante del control del asma independiente de la inflamación, la hiperreactividad y la obstrucción inicial de la vía aérea. Antes del tratamiento, la obstrucción de la vía aérea, la inflamación de la vía aérea y el índice de masa corporal (IMC) fueron predictores significativos del control del asma. Como era de esperar, el tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalatorios (el tratamiento antiinflamatorio) durante 12 semanas disminuyó los marcadores de inflamación de

la vía aérea, la gravedad de la HVA y la obstrucción de la vía aérea. Luego del tratamiento, la obesidad y, en menor medida, la obstrucción inicial de la vía aérea fueron predictores independientes del control del asma. Aunque el efecto de la obesidad sobre el control del asma fue similar antes del tratamiento y después de éste, la obesidad dio cuenta de la mayoría de los síntomas residuales luego del tratamiento de los trastornos típicos de la vía aérea del paciente asmático que son sensibles a los esteroides. Por lo tanto, este estudio permite demostrar que el control del asma está determinado por la sensibilidad a los esteroides y también por factores vinculados con la obesidad. Lo antedicho permite sugerir que los síntomas de los pacientes asmáticos obesos no se relacionan sólo con la fisiopatología del asma sino además con un efecto directo de la obesidad.

¿Cuál es el efecto directo de la obesidad sobre los síntomas del asma?

Efectos mecánicos de la obesidad sobre los pulmones

El efecto mecánico de la obesidad sobre el sistema respiratorio más importante e informado en forma sistemática es la disminución de la capacidad residual funcional (CRF), con lo cual la respiración corriente de los obesos implica un volumen pulmonar menor. Esto sucede porque el aumento del tejido adiposo modifica el equilibrio entre las presiones pulmonares de inflación y deflación, de modo que el equilibrio se alcanza a un volumen inferior (disminuye la CRF). La disminución de la CRF tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, el calibre de la vía aérea durante la respiración corriente se reduce como consecuencia de la disminución de los volúmenes pulmonares en los pacientes obesos. A su vez, la disminución del calibre de la vía aérea aumenta la resistencia de ésta,¹⁵ lo cual constituye un determinante sintomático potencial. Además, hay información que indica que la obesidad se asocia con un aumento de la resistencia de la vía aérea, aun al considerar el efecto de la disminución del volumen pulmonar.¹⁵ En segundo lugar, la reducción de la CRF observada en la obesidad puede generar una respiración corriente que tiene lugar cerca o por debajo del volumen de cierre (el punto en el cual la vía aérea comienza a cerrarse).^{16,17} La combinación entre la disminución del calibre de la vía aérea y la proximidad del volumen de cierre en los obesos puede favorecer el cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción. Ésta es una observación fisiológica importante, ya que el aumento del cierre de la vía aérea sería otro determinante sintomático.¹⁸ No obstante, es posible que la obesidad contribuya en forma directa a la aparición de síntomas relacionados con el asma al favorecer el cierre de la vía aérea durante los episodios de broncoconstricción.

Cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción en pacientes asmáticos obesos

En un estudio reciente investigamos la asociación entre la obesidad y el aumento del cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción mediante una comparación de la respuesta de los pacientes asmáticos, los sujetos sanos no obesos y los obesos no asmáticos a una prueba de provocación bronquial.¹⁹ En comparación con los controles sanos, los asmáticos presentaron un nivel superior de cierre de la vía aérea que contribuyó a la gravedad de la HVA. Si bien los obesos no asmáticos presentaron un nivel superior de cierre de la vía aérea en comparación con los

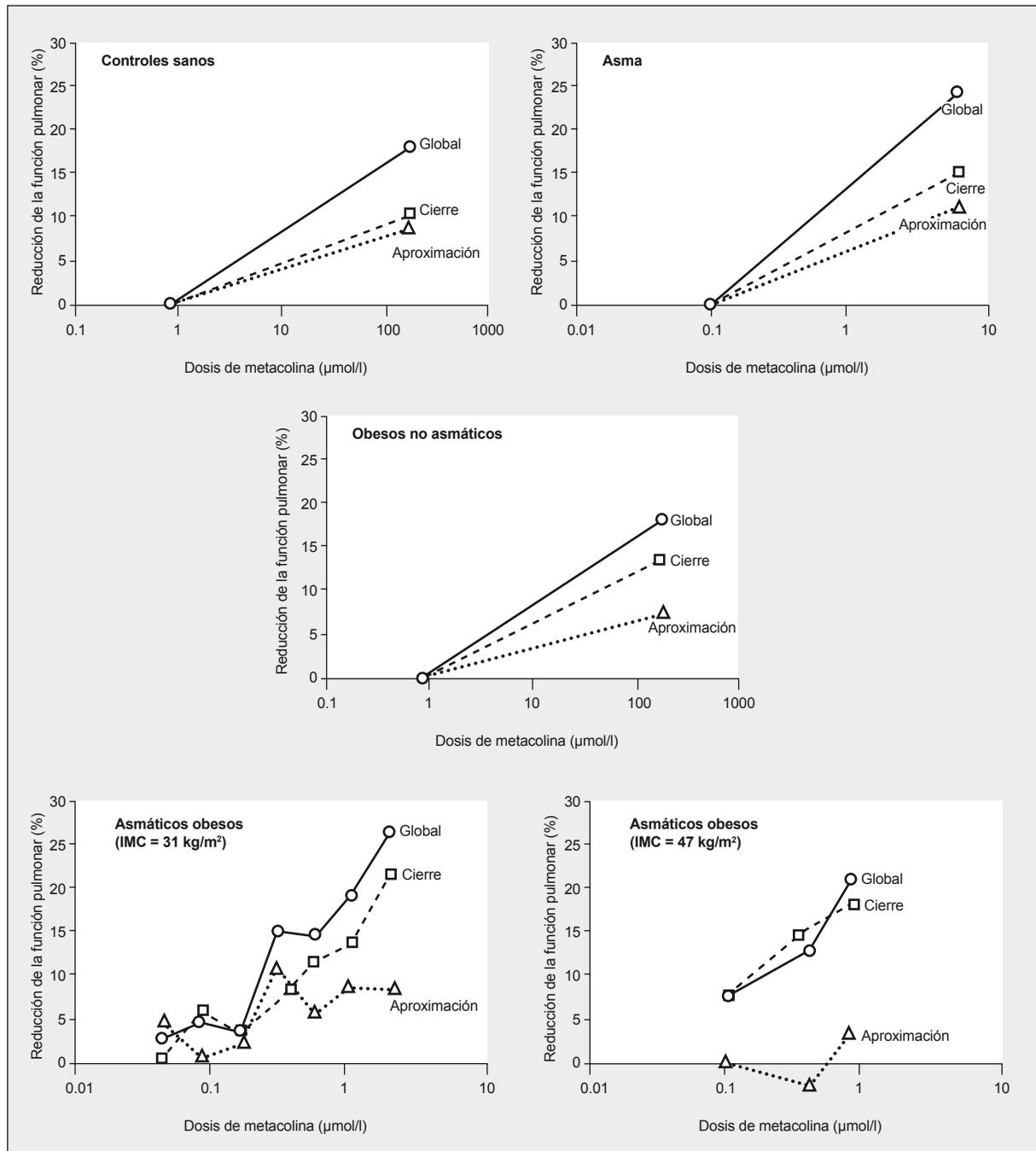


Figura 2.

individuos sanos no obesos, no se observaron diferencias entre ambos grupos en la sensibilidad de la vía aérea (porcentaje de disminución de la función pulmonar) entre los grupos. En consecuencia, la obesidad aumentó el cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción pero no generó HVA. Esto permite sugerir que la obesidad en sí misma no aumenta la sensibilidad a la broncoconstricción sino que afecta el tipo de broncoconstricción.

La broncoconstricción de predominio de cierre de la vía aérea observada en los obesos puede graficarse mejor si se compara la modificación de la función pulmonar en respuesta a la prueba de provocación bronquial según el nivel general de broncoconstricción, el cierre de la vía aérea y el estrechamiento de ésta (Figura 2). La contribución del cierre de la vía aérea a la broncoconstricción general se modificó notoriamente, pero no difirió entre

los asmáticos y los no asmáticos, si bien fue algo mayor en los obesos no asmáticos. Cabe destacar que cuando se analizaron por separado los datos de los 4 asmáticos obesos, la contribución del cierre de la vía aérea a la broncoconstricción total se acercó al 100%. Aunque estos hallazgos muestran la importancia del cierre de la vía aérea en el paciente obeso, hasta el momento se desconoce si el aumento de ese cierre es suficiente para explicar el control inadecuado del asma en estos casos.

Otras posibles explicaciones del efecto directo de la obesidad sobre el asma

Si bien brindamos información que indica que la obesidad se asocia con un aumento del cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción sin afectar la gravedad de la HVA, algunos factores relacionados con la obesidad

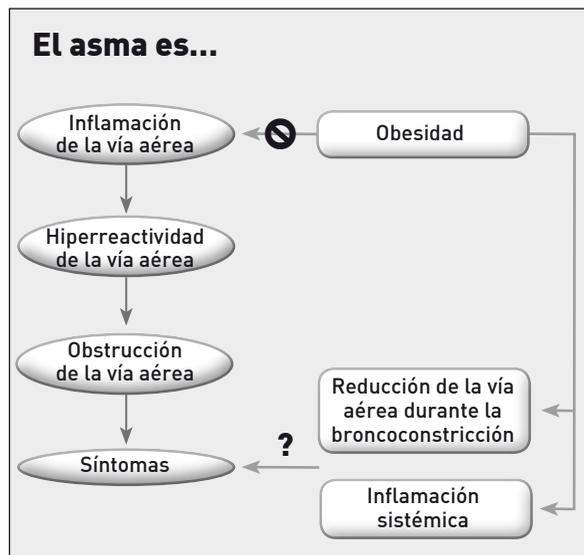


Figura 3.

pueden acentuar los síntomas en los asmáticos obesos (Figura 3). Ciertas comorbilidades, como la apnea obstructiva del sueño, prevalente en los obesos asmáticos^{9,20} y que se asocia con un empeoramiento del control del asma,²¹ pueden explicar cierto nivel de varianza adicional de ese control. Se sabe que la apnea obstructiva del sueño empeora el control del asma, pero en un estudio reciente se sugirió que su influencia es independiente de la obesidad.²¹ Asimismo, es posible que los síntomas relacionados con la obesidad se deban a la inflamación no eosinofílica, la cual no se modifica por los corticosteroides inhalatorios. Además, los marcadores sistémicos de inflamación se encuentran elevados en presencia de obesidad⁶ y las adipocinas se correlacionan en forma débil con los síntomas de asma.²² Los hallazgos recientes permiten sugerir que la inflamación neutrofílica, y no la inflamación eosinofílica, puede estar aumentada en los asmáticos obesos, en comparación con lo observado en los asmáticos no obesos.²³ Los análisis de grupos también pusieron de manifiesto la existencia de un fenotipo de asma no eosinofílico en los pacientes obesos,²⁴ pero se desconoce la contribución de la inflamación neutrofílica a los síntomas del asma.

¿Qué repercusiones tienen estos hallazgos para el tratamiento del paciente asmático obeso?

La evaluación del control del asma en el ámbito de la atención primaria suele efectuarse sobre una base exclu-

sivamente sintomática^{3,25} y se emplea para orientar las estrategias terapéuticas, en especial en la prescripción de corticosteroides inhalatorios. Durante el seguimiento, el tratamiento se puede intensificar o mantener en dosis máximas debido a la persistencia sintomática, lo cual implica un control inadecuado del asma. Nosotros sugerimos considerar, en los asmáticos obesos, la contribución sintomática de los factores relacionados con la obesidad que no responden a los corticosteroides inhalatorios. Recientemente se informó que la obesidad se asocia con un control inadecuado del asma leve a moderada, pero no del asma grave.²⁶ Esto implica que la contribución sintomática de los factores relacionados con el asma es más evidente en la enfermedad leve a moderada, en la cual las alteraciones de la vía aérea relacionadas con el asma no son tan considerables, en tanto que los síntomas propios del asma predominan en la enfermedad grave. La información aportada por el estudio de Farah y colaboradores¹³ coincide con las recomendaciones nacionales y aconseja la disminución ponderal como estrategia para mejorar el control del asma.²⁷ No obstante, es necesario contar con más trabajos con el fin de determinar el mecanismo subyacente al control inadecuado del asma en los pacientes obesos y evaluar la respuesta al tratamiento prolongado con esteroides o a tratamientos alternativos.

El aumento del cierre de la vía aérea durante la prueba de provocación bronquial se relacionó con una evolución desfavorable en los pacientes asmáticos. En consecuencia, la mayor tendencia hacia el cierre de la vía aérea en caso de obesidad puede requerir una consideración especial durante los episodios de exacerbación del asma. El aumento del cierre de la vía aérea puede alterar la distribución de la ventilación en forma notoria,^{28,29} reducir el intercambio gaseoso²⁹ y aumentar el riesgo de daño del parénquima y de la pequeña vía aérea.^{30,31} Más aún, el aumento del cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción se relaciona con un requerimiento superior de uso de esteroides.³² Lee y colaboradores³³ informaron que el aumento del cierre de la vía aérea durante la broncoconstricción, ajustado según la gravedad de la HVA, se correlaciona con la gravedad del asma evaluada según la sintomatología clínica, el resultado de la espirometría y la necesidad de tratamiento con esteroides inhalatorios. El índice de cierre de la vía aérea también aumentó en los pacientes con antecedentes de intubación, en comparación con lo observado si no hay tal antecedente. Esto permite sugerir que el aumento de la tendencia hacia el cierre de la vía aérea, como podría ocurrir en los asmáticos obesos, puede generar exacerbaciones más graves de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HVA, hiperreactividad de la vía aérea; IMC, índice de masa corporal; CRF, capacidad residual funcional.

Cómo citar este artículo

Chapman D, Farah CS. Los efectos de la obesidad sobre el asma. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(2):4-8, Jun 2015.

How to cite this article

Chapman D, Farah CS. The effects of obesity on asthma. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(2):4-8, Jun 2015.

Autoevaluación del artículo

Se ha observado que la obesidad se asocia con cambios en la respuesta al tratamiento en pacientes asmáticos.

En los asmáticos obesos, ¿cuál de estos componentes permanece sin cambios pese al tratamiento con corticoides inhalados?

A, La obstrucción basal de la vía aérea; B, La inflamación de la vía aérea; C, El efecto de la obesidad sobre el control del asma; D, La hiperreactividad de la vía aérea.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/data/evaluaciones.php/125098

Bibliografía

- Vignola AM, Gagliardo R, Siena A, Chiappara G, Bonsignore MR, Bousquet J, et al. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 1(2):108-115, 2001.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2009.
- Carlton BG, Lucas DO, Ellis EF, Conboy-Ellis K, Shoheiber O, Stempel DA. The status of asthma control and asthma prescribing practices in the United States: results of a large prospective asthma control survey of primary care practices. *J Asthma* 42(7):529-535, 2005.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 27(3):495-503, 2006.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 320(7238):827-32, 2000.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 17(4):332-341, 2010.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 180(1):59-99, 2009.
- Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 134(2):317-323, 2008.
- van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 63(5):570-574, 2008.
- Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 100(4):648-657, 2006.
- Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 122(3):507-511 e6, 2008.
- Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Riekert KA, et al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? *J Allergy Clin Immunol* 124(2):207-212, 2009.
- Farah CS, Kermod JA, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N, et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest* 140(3):659-666, 2011.
- Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. Effects of Mass Loading the Respiratory System in Man. *J Appl Physiol* 19:959-966, 1964.
- King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 25(5):896-901, 2005.
- Hedenstierna G, Santesson J, Norlander O. Airway closure and distribution of inspired gas in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 20(4):334-342, 1976.
- Hakala K, Mustajoki P, Aittomaki J, Sovijarvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19(5):343-346, 1995.
- Yoo Y, Yu J, Lee SH, Kim do K, Choi SH, Kim CK, et al. Comparison of Delta FVC (% decrease in FVC at the PC(20)) between cough-variant asthma and classic asthma. *J Asthma* 44(1):35-38, 2007.
- Chapman DG, Berend N, King GG, Salome CM. Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 32(6):1563-1569, 2008.
- Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 48(7):707-713, 2011.
- Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 138(3):543-550, 2010.
- Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, Mitchell HE, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 125(3):584-592, 2010.
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 38(3):594-602, 2011.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 178(3):218-224, 2008.
- Australian Centre for Asthma Monitoring. Asthma in Australia. AIHW Asthma Series N° 3, ACM 14, 2008.
- Raviv S, Dixon AE, Kalhan R, Shade D, Smith LJ. Effect of obesity on asthma phenotype is dependent upon asthma severity. *J Asthma* 48(1):98-104, 2011.
- National Heart Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; 2007.
- Crawford AB, Cotton DJ, Paiva M, Engel LA. Effect of airway closure on ventilation distribution. *J Appl Physiol* 66(6):2511-2515, 1989.
- Leblanc P, Ruff F, Milic-Emili J. Effects of age and body position on "airway closure" in man. *J Appl Physiol* 28(4):448-451, 1970.
- D'Angelo E, Pecchiari M, Della Valle P, Koutsoukou A, Milic-Emili J. Effects of mechanical ventilation at low lung volume on respiratory mechanics and nitric oxide exhalation in normal rabbits. *J Appl Physiol* 99(2):433-444, 2005.
- Robertson B. Lung Surfactant. In: Robertson B, Van Calde L, Batenburgh J, eds. *Pulmonary Surfactant*: Elsevier, Amsterdam; 1984.
- Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, Macklem PT. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153(2):582-589, 1996.
- Lee P, Abisheganaden J, Chee CB, Wang YT. A new asthma severity index: a predictor of near-fatal asthma? *Eur Respir J* 18(2):272-278, 2001.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Medicina Respiratoria



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2015) 10-22

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Tolerabilidad de la Vacuna Antineumocócica Conjugada 13-Valente en los Sujetos de Edad Avanzada

Durando P, Rosselli R, Zacconi M y colaboradores

University of Genoa and IRCCS AOU San Martino-IST of Genoa, Génova, Italia

[Safety and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Elderly]

Human Vaccines & Immunotherapeutics 11(1):172-177, Ene 2015

Los resultados del estudio observacional, realizado en el ámbito de la asistencia rutinaria en la región de Liguria, Italia, confirman la seguridad y tolerabilidad de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en los sujetos de edad avanzada.

En los pacientes de edad avanzada, *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) y de neumonía extrahospitalaria (NEH), asociadas con índices altos de mortalidad. Estas infecciones tienen consecuencias económicas muy adversas para los sistemas de salud.

Ciertos trastornos crónicos, por ejemplo la asplenia funcional o anatómica, las inmunodeficiencias, las fístulas de líquido cefalorraquídeo, las cardiopatías crónicas, las enfermedades pulmonares (incluso el asma), hepáticas y renales, el tratamiento inmunosupresor, el tabaquismo y la edad avanzada aumentan considerablemente el riesgo de ENI y NEH por *S. pneumoniae*. La vacunación antineumocócica representa la principal estrategia, en términos de prevención. Según la composición de la cápsula, *S. pneumoniae* se clasifica en diversos serotipos; hasta la fecha se han identificado más de 90 de ellos, cuya prevalencia varía según la región geográfica y la edad. Las vacunas antineumocócicas disponibles en la actualidad incluyen los serotipos involucrados en la mayor parte de las enfermedades graves, asociadas con *S. pneumoniae* en todas las regiones geográficas.

En diversos estudios observacionales, la vacuna antineumocócica con 23 polisacáridos (PPV23), comercializada desde la década de 1980, redujo el riesgo de ENI en los adultos de edad avanzada sin compromiso inmunológico; en cambio, la eficacia, en términos de la NEH sin bacteriemia en la población general y en los adultos con enfermedades crónicas, fue menos contundente.

En este escenario, las vacunas antineumocócicas conjugadas introducidas a partir de 2000 para la población pediátrica podrían asociarse con una eficacia

considerablemente mayor. En septiembre de 2011, la *European Medicines Agency* (EMA) autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV-13) para los adultos de 50 años o más; en diciembre del mismo año, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos aprobó el uso de la PCV-13 para la prevención de las ENI y de la NEH. La aprobación de la PCV-13 en los adultos se basó en los estudios de inmunogenicidad que compararon la síntesis de anticuerpos, en respuesta a la administración de la PCV13 y la PPV23; en la mayoría de estos trabajos se constató mayor producción de anticuerpos funcionales en el primer caso. El interés por el uso de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV7 y PCV13) en la población adulta se basa también en los excelentes resultados observados en los niños, en la prevención de ENI y NEH y del estado de portador crónico de *S. pneumoniae*.

El *Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA), una investigación de grupos paralelos, a doble ciego y controlada con placebo, realizada en alrededor de 85 000 adultos de 65 años o más de los Países Bajos, confirmó no sólo la eficacia de la PCV13 contra el primer episodio de ENI (75%; $p = 0.0005$), sino también contra el primer episodio de NEH y de NEH sin bacteriemia (45.6%; $p = 0.0006$ y 45%; $p = 0.00067$, respectivamente), asociados con las cepas incluidas en la vacuna.

Sin embargo, las recomendaciones para el uso de la vacuna antineumocócica en adultos y en los sujetos de edad avanzada difieren considerablemente de un país a otro de Europa.

Los autores señalan que en 2013, en la región de Liguria, Italia, se implementó la vacunación gratuita con la PCV13 para los adultos con ciertas enfermedades subyacentes de riesgo y para los sujetos de 70 años o más. El objetivo del presente estudio observacional fue determinar la seguridad y tolerabilidad de la PCV13 en pacientes vacunados en el área metropolitana de Génova.

En este artículo se comunican los resultados de tolerabilidad y los hallazgos preliminares del seguimiento en marcha, destinado a conocer la seguridad de la vacuna.

Pacientes y métodos

La investigación multicéntrica y observacional se llevó a cabo entre 2013 y 2014 en enfermos de edad avanzada, vacunados con la PCV13, en el contexto de la campaña de inmunización de la región. Durante el primer año del programa, la vacuna se recomendó activamente en los individuos nacidos entre 1938 y 1939, en 5 centros de atención ambulatoria de la *Local Health Unit 3* y en la *Vaccines and Clinical Trials Unit* del *Department of Health Sciences, University of Genoa, Italia*.



Información adicional en www.siicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Todos los participantes tenían 70 años o más. Los pacientes con alto riesgo de presentar ENI no fueron excluidos del estudio. En cambio, se excluyeron los individuos que habían recibido la PPV23 en el año previo. Todas las personas vacunadas con la PCV13 fueron controladas para conocer la seguridad y la tolerabilidad, para lo cual se las interrogó específicamente acerca de los efectos adversos locales (dolor, eritema y edema) y sistémicos (fiebre [temperatura igual o superior a los 38°], cefaleas, fatiga, mialgias y escalofríos) que aparecieron en el transcurso de los 7 a 14 días posteriores a la vacunación; el seguimiento se prolongó hasta el día 21. Para tal fin, los participantes completaron planillas diarias durante los 7 días que siguieron a la inmunización; el personal sanitario realizó, además, controles telefónicos.

El eritema y el edema pudieron ser leves (2.5 a 5 cm), moderados (5 a 10 cm) y graves (más de 10 cm). El dolor se clasificó como leve (bien tolerado), moderado (cuando interfería con las actividades habituales) y grave (cuando fue incapacitante). Se registraron todas las nuevas entidades clínicas y los efectos adversos graves que surgieron en los 6 meses posteriores a la inmunización, mediante el uso de planillas especiales para tal fin. En los análisis estadísticos se aplicaron métodos descriptivos.

Resultados

Hacia finales de abril de 2014, 871 pacientes de 74.3 años en promedio (62.9% de sexo masculino) completaron la valoración de tolerabilidad. No se registró ninguna reacción adversa en los 30 minutos que siguieron a la aplicación de la vacuna. El 31.6% de los pacientes (n = 275) presentó al menos una reacción local, por lo general de intensidad leve y de corta duración; menos del 2% de los enfermos refirió reacciones importantes. El dolor local fue la reacción adversa local informada con mayor frecuencia (n = 239; 27.4% de los enfermos); sin embargo, sólo 5 de ellos (2.1%) presentaron dolor importante; el 17.6% (n = 42) tuvo dolor moderado. El dolor, de cualquier intensidad, desapareció en el transcurso de los 3 días que siguieron a la inmunización.

El 21.5% (n = 187) de los enfermos presentó, al menos, una reacción sistémica; las más comunes fueron las mialgias (n = 118; 13.6%), la fatiga (n = 93; 10.7%) y las cefaleas (n = 86; 9.9%). El 0.7% y 6.2% de los enfermos tuvieron fiebre y cefaleas, respectivamente; estos síntomas desaparecieron en el curso de unos pocos días.

La incidencia de otros efectos adversos fue del 6% (n = 52); los más comunes fueron los síntomas similares a los de la influenza (n = 7; 0.8%), las infecciones del tracto respiratorio superior (n = 14; 1.6%) y los trastornos articulares (n = 10; 1.1%); aparecieron otros efectos adversos en 26 enfermos (3%). El seguimiento de seguridad, planificado hasta los 6 meses, aún estaba en marcha al momento de la publicación del presente artículo. Sin embargo, hacia finales de agosto de 2014 se dispuso de información preliminar en 347 enfermos (39.8%). Se registraron dos efectos adversos graves.

El primero de ellos ocurrió en un paciente de 76 años que debió ser internado para ser sometido a cirugía de descompresión lumbar; el trastorno no se consideró vinculado con la inmunización con PCV13. El segundo caso fue el de un enfermo de 75 años que presentó NEH, con hemocultivos positivos (sin información acerca del serotipo), diagnosticada durante la internación en un hospital de Suiza entre febrero y marzo de 2014, como consecuencia de fiebre y desorientación transitoria. Este efecto adverso ocurrió 29 días después de la vacunación; el enfermo se recuperó por completo. El efecto se consideró posiblemente relacionado con la inmunización.

Discusión

La vacunación se considera la estrategia más importante para la prevención de las enfermedades por *S. pneumoniae* en los sujetos de edad avanzada. A pesar de ello, las recomendaciones oficiales en este sentido difieren considerablemente de un país a otro de Europa. Asimismo, los índices de vacunación con la PPV23, recomendada hace más de 30 años, siguen siendo bajos en Europa.

La introducción de la PCV13 para la inmunización de la población senil abre nuevas expectativas, en términos de la prevención de ENI y NEH por *S. pneumoniae*. El presente estudio observacional fue el primero en analizar minuciosamente la tolerabilidad de la PCV13 en los sujetos de edad avanzada, en el ámbito de la práctica diaria. Los resultados del trabajo confirman la excelente tolerabilidad de la PCV13 en los pacientes seniles, referida en los estudios clínicos al respecto.

Los índices de las reacciones adversas, indagadas específicamente, fueron más bajos que los encontrados en los trabajos clínicos realizados en pacientes seniles vacunados previamente con la PPV23 o sin inmunización anterior; las diferencias podrían obedecer a la metodología aplicada en el presente estudio (información referida por los enfermos en planillas diarias, completadas durante la primera semana luego de la inmunización y llamadas telefónicas efectuadas por los profesionales en el día 21). La frecuencia de hipotermia, habitual en los niños que reciben la PCV13, fue baja, de sólo 2.2%. Luego de la inmunización no se registró ningún efecto adverso súbito y durante el seguimiento no se produjo ningún deceso.

En un estudio multicéntrico observacional recientemente realizado por los autores con el propósito de evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la aceptabilidad de una nueva vacuna intradérmica contra la influenza, respecto de la vacuna convencional por vía intramuscular, la incidencia de reacciones locales específicas fue más baja, en comparación con la referida en los estudios clínicos anteriores en fase III. En el ámbito de la práctica rutinaria, la nueva vacuna intradérmica fue muy bien aceptada.

La falta de un grupo de comparación de pacientes vacunados con la PPV23 y el tamaño reducido de la muestra fueron algunas de las limitaciones del presente estudio. De hecho, el escaso número de enfermos no permitió detectar un incremento de los efectos adversos

infrecuentes. Por último, los autores destacan que no pudieron establecerse conclusiones definitivas sobre la seguridad debido a que menos del 40% de los sujetos vacunados completó el seguimiento a los 6 meses.

Conclusión

Los resultados del presente estudio observacional confirman la seguridad y tolerabilidad de la PCV13 en los pacientes de edad avanzada, en el ámbito clínico rutinario. Por lo tanto, esta vacuna podría representar una opción importante para evitar la enfermedad neumocócica, no sólo en la población pediátrica, sino también entre los adultos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145374

2 - Aspiración con Aguja Transbronquial Guiada por Ecografía Endobronquial en el Diagnóstico y Estadificación del Cáncer de Pulmón

Vaidya P, Kate A, Yasufuku K, Chhaied P

Institute of Pulmonology, Medical Research & Development, Mumbai, India

[*Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Lung Cancer Diagnosis and Staging*]

Expert Review of Respiratory Medicine 9(1):45-53, Feb 2015

La aspiración con aguja transbronquial guiada por ecografía endobronquial permite la obtención de material histopatológico y citológico de alta calidad para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, tanto de los casos nuevos como en las recurrencias.

El cáncer de pulmón es uno de los más prevalentes en todo el mundo y más de la mitad de los casos se producen en las regiones menos desarrolladas. En efecto, en 2012, se estimó que hubo 1.8 millones de casos nuevos, de los cuales el 58% se produjo en las naciones menos desarrolladas. Además, esta enfermedad sigue siendo la causa más frecuente de mortalidad por cáncer a nivel mundial, tanto en mujeres como en hombres. Para el diagnóstico y para orientar el tratamiento del cáncer de pulmón, se necesita la obtención de material para determinar el subtipo histológico y realizar el análisis molecular, así como una estadificación adecuada. Para la obtención de los especímenes, en 1992 se utilizó por primera vez la ecografía endobronquial (EEB) como guía y la técnica se fue perfeccionando con el tiempo. Desde 2004 se emplea la aspiración con aguja transbronquial guiada por EEB (AATB-EEB) en tiempo real, que es un procedimiento mínimamente invasivo y relativamente seguro, que puede realizarse ambulatoriamente y requiere una sedación moderada. La AATB-EEB demostró alta sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica cuando se utiliza para las lesiones benignas y malignas, y se considera el método de referencia para la evaluación de las linfadenopatías mediastinales e hiliares. En esta reseña se analizó el papel de la

AATB-EEB en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón con respecto a otras modalidades.

AATB-EEB en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón en comparación con otras modalidades

Como se mencionó previamente, el diagnóstico del cáncer de pulmón comprende la obtención de tejido para la determinación del subtipo histológico, el diagnóstico molecular y la estadificación de la enfermedad, todo lo cual permite la orientación terapéutica. Antes de la obtención de los especímenes, se realiza un diagnóstico o estadificación basado en métodos por imágenes, como la tomografía computarizada (TC) de tórax, con por TC por emisión de positrones (TEP) o sin ella. Para la obtención del material tisular para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón se han utilizado diversas modalidades como la aspiración con aguja transtorácica guiada por TC, la AATB broncoscópica convencional, la biopsia pulmonar transbronquial, la aspiración con aguja guiada por ecografía transesofágica, la AATB-EEB, la mediastinoscopia y la cirugía torácica videoasistida.

La aspiración por aguja transtorácica guiada por TC es el procedimiento diagnóstico estándar para la obtención de tejido en el cáncer de pulmón, pero su sensibilidad depende del lugar y la localización de la lesión, el tipo y el tamaño de la aguja y el número de pases de ésta. Además, se asocia con diversas complicaciones como el incremento significativo en los casos de neumotórax. La AATB-EEB en los casos de por lo menos una aspiración por aguja transtorácica guiada por TC negativa, puede aportar al diagnóstico, evitar la realización de procedimientos más invasivos y reducir los costos.

La broncoscopia convencional no permite el diagnóstico cuando las lesiones intrapulmonares no pueden visualizarse por su ubicación distal o extrabronquial. La AATB-EEB puede considerarse en pacientes con lesiones pulmonares con localización central después de una broncoscopia convencional no diagnóstica y, además, permite visualizar los vasos circundantes a los ganglios linfáticos, lo cual ayuda a reconstruir la anatomía peribronquial más fácilmente. La AATB-EEB es un método sensible y preciso para la evaluación de los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales en los pacientes con AATB por broncoscopia convencional.

La AATB-EEB y la aspiración por aguja fina guiada por ecografía endoscópica (AAF-EE) son métodos complementarios y se diferencian en el nivel de los ganglios linfáticos que pueden alcanzar. El primero permite acceder a todos los ganglios mediastinales accesibles por mediastinoscopia, pero también puede alcanzar algunos ganglios linfáticos N1. La AAF-EE permite la obtención de material de los ganglios linfáticos paraesofágicos (estaciones 8 y 9). La combinación de ambos métodos permite aumentar la sensibilidad y la especificidad de los procedimientos por separado, sin incrementar la tasa de complicaciones. Sin embargo, cuando se comparan entre sí, la AATB-EE parece ser un mejor procedimiento primario en la

estadificación mediastinal endoscópica del cáncer de pulmón y en la evaluación de las adenopatías mediastinales del lado derecho, específicamente las estaciones 2R, 4R y 10R, con respecto a la AATB-EE.

La mediastinoscopia cervical se considera el procedimiento de referencia para la evaluación de los ganglios linfáticos mediastinales, pero requiere la administración de anestesia general. La AATB-EE y la mediastinoscopia permiten lograr resultados similares para la estadificación mediastinal del cáncer de pulmón. En un estudio prospectivo y controlado, se informó que la AATB-EE puede reemplazar a la mediastinoscopia en las personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) potencialmente resecable. En los casos en los que se presume CPCNP, la obtención de los especímenes histológicos de los ganglios linfáticos paratraqueales y subcarinales por AATB-EE puede superar el rendimiento diagnóstico en comparación con la mediastinoscopia.

La AATB-EE en el diagnóstico del cáncer de pulmón

La AATB-EE demostró ser un procedimiento seguro para obtener material tisular para el diagnóstico, la estadificación y el perfil molecular en el cáncer pulmonar. Gracias a la AATB-EE se logró reducir el número de bronoscopias diagnósticas y las mediastinoscopias para el diagnóstico del cáncer del pulmón. La AATB-EE permite obtener muestras de los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales, así como de las lesiones intrapulmonares, con alta precisión diagnóstica. En las lesiones nodulares torácicas, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la exactitud de la AATB-EE fueron del 93%, 100%, 100%, 81% y 95%, respectivamente. La sensibilidad y la precisión diagnóstica para la evaluación de las masas pulmonares de origen desconocido por este método fue del 94%, mientras que la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica para diferenciar las lesiones intrapulmonares benignas de las malignas fueron del 94%, 100% y 94%, respectivamente, y los valores predictivos positivos y negativos, del 100% y 43%, en igual orden. Debido a que el valor predictivo negativo de la AATB-EE es bajo, un resultado negativo debe confirmarse quirúrgicamente. En los casos negativos con AATB, un enfoque es combinarla con la TEP. La AATB-EE es un método seguro y exacto para el diagnóstico de cáncer de pulmón en las personas con síndrome de vena cava superior, cuando no pudo lograrse el diagnóstico anatomopatológico con otras modalidades diagnósticas.

La AATB-EE en el cáncer de pulmón de células pequeñas

En los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) son frecuentes las linfadenopatías masivas y la invasión mediastinal directa. Se demostró una alta precisión diagnóstica de la AATB-EE en el CPCP y se recomienda en los pacientes con presunción de este tipo de cáncer, aun ante el fracaso de otros métodos diagnósticos.

La AATB-EE y la estadificación en el cáncer de pulmón

Tanto en el CPCP como en el CPCNP es necesaria la estadificación apropiada para orientar el tratamiento. La evaluación clínica inicial comprende los métodos por imágenes con TC o TEP con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG), pero éstos no permiten obtener información histopatológica. Dado que el TEP con FDG tiene baja especificidad y poco valor predictivo positivo en áreas endémicas de tuberculosis, ya que la FDG es captada también por los ganglios inflamatorios o granulomatosos, en dichas regiones es necesaria la obtención de material tisular, especialmente en pacientes potencialmente pasibles de cirugía.

Luego de la TEP, la AATB-EE constituye un método eficaz para la estadificación mediastinal en los casos de CPCNP potencialmente quirúrgico, con valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud para la detección de metástasis mediastinales del 90%, 100%, 100%, 97% y 97.4%, respectivamente. Para la TEP, las cifras respectivas fueron del 70%, 60%, 37.5%, 85% y 62%. En la TEP positiva, la AATB-EE es un instrumento excelente para la confirmación de las metástasis mediastinales y también es útil ante la TEP negativa, especialmente en los casos de adenocarcinoma. La AATB-EE permite la obtención de muestras adecuadas y estadificar a los pacientes con estadio clínico 1 de cáncer de pulmón, sin compromiso mediastinal en la TC o la TEP. La AATB-EE es necesaria en todos los sujetos con ganglios superiores a 1 cm en la TC o ganglios mediastinales en la TEP. La AATB-EE se recomienda como la modalidad diagnóstica de elección en los casos de presunción de cáncer de pulmón sin metástasis a distancia, con adenopatías mediastinales. Este método es seguro y bien tolerado, inclusive en las personas mayores de 70 años, al ser mínimamente invasivo.

La AATB-EE en el diagnóstico y la reestadificación en el cáncer de pulmón tratado previamente

La AATB-EE puede considerarse el método de elección para el diagnóstico citopatológico, aun en el CPCNP recurrente, e inclusive después de la terapia de inducción para la reestadificación mediastinal. Con la AATB-EE fue posible diferenciar entre el cáncer de pulmón primario y la recurrencia de un carcinoma tratado previamente.

Aspectos anatomopatológicos y moleculares

Dados los avances recientes en los tratamientos para el CPCNP, no es suficiente la distinción entre CPCP y CPCNP para determinar la terapéutica, sino que es importante el análisis molecular. La AATB-EE realizada bajo sedación moderada permite la obtención de material suficiente para el análisis molecular secuencial en la mayoría de los casos.

Conclusión

La AATB-EE es un método mínimamente invasivo, que puede realizarse en forma ambulatoria bajo sedación moderada, inclusive en los ancianos. Permite

la obtención de material histopatológico y citológico de alta calidad para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, tanto de los casos nuevos como en las recurrencias. Por el contrario, un resultado negativo con la AATB-EE obliga a la confirmación quirúrgica. La AATB-EE también permite reestadificar la enfermedad en pacientes tratados previamente. En los especímenes obtenidos por AATB-EE es posible la realización de un perfil citológico y molecular completo en el cáncer de pulmón, con gran exactitud.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145379

3 - Abordaje Óptimo de la Rinitis Alérgica

Scadding G

Royal National Throat Nose and Ear Hospital, Londres, Reino Unido

[Optimal Management of Allergic Rhinitis]

Archives of Disease in Childhood 100(6):576-582, Jun 2015

La rinitis alérgica, la enfermedad crónica más frecuente en los niños, compromete sustancialmente la calidad de vida y aumenta el riesgo de aparición de asma y de exacerbaciones asmáticas.

La presencia de al menos dos de los siguientes síntomas –rinorrea, congestión nasal, estornudos y prurito nasal– define la rinitis, la cual puede ser de etiología alérgica o infecciosa, entre otras causas. La rinitis es una enfermedad común en los niños y adolescentes y se asocia con consecuencias muy desfavorables sobre la calidad de vida.

La rinitis alérgica (RA) es la inflamación de la mucosa nasal, atribuible a respuestas de hipersensibilidad de fase precoz y tardía, mediadas por inmunoglobulina (Ig) E específica para alérgenos inhalatorios, semejantes a los involucrados en el asma alérgica. Los alérgenos más frecuentes son los ácaros del polvo doméstico, los pólenes de árboles y gramíneas, los epitelios de animales y, en ocasiones, los hongos. En algunos enfermos con RA, los estornudos y la rinorrea son los síntomas predominantes, en tanto que en otros, la congestión nasal es la manifestación clínica más común; en estos últimos, el diagnóstico suele ser más difícil. Los niños pueden presentar otros trastornos frecuentemente asociados con la RA, como problemas pulmonares y otorrinolaringológicos, trastornos del sueño, fatiga y escaso rendimiento escolar.

Es habitual que los pacientes con RA presenten otras alteraciones inflamatorias, entre ellas, conjuntivitis alérgica (CA), rinosinusitis y asma. La prevalencia de asma es más alta en los niños con rinitis, alérgica o de otra etiología, y especialmente en los niños con rinitis persistente o grave. Se estima que más de las tres cuartas partes de los niños con asma tienen también RA; la presencia de RA complica el control del asma. Asimismo, los pacientes con RA son más susceptibles de presentar infecciones virales de las vías aéreas

superiores; la combinación de sensibilización alérgica, exposición a alérgenos y resfriados comunes aumenta considerablemente la necesidad de internación por exacerbaciones asmáticas. En los niños con rinitis moderada a grave, el control del asma es más difícil de lograr.

La presencia de RA representa un factor de riesgo de aparición de asma en la preadolescencia, la adolescencia y la vida adulta; en los niños con RA se ha comprobado hiperreactividad bronquial, aumento de los niveles de óxido nítrico en aire exhalado y menor función pulmonar. El tratamiento farmacológico de la RA mejora el control del asma, en tanto que la inmunoterapia (IT) específica para alérgenos puede reducir la probabilidad de evolución de rinitis a asma. La rinitis afecta el bienestar físico y psicológico; el compromiso se correlaciona directamente con la exposición a alérgenos.

Etiología

La presencia de ciertos factores ambientales (humo del cigarrillo, polución, infecciones y determinadas características nutricionales) contribuyen en la aparición de RA en los sujetos genéticamente predispuestos; no es infrecuente que la RA aparezca en niños que padecieron, con anterioridad, dermatitis atópica. Se ha comprobado que puede ocurrir producción de IgE específica sólo en la nariz, sin indicios de sensibilización sistémica.

Abordaje de los pacientes con RA

Las normativas *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) incluyen mediciones de la calidad de vida y brindan recomendaciones terapéuticas específicas; recientemente han sido actualizadas mediante la aplicación del método *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). También se dispone de directivas especiales para el abordaje de la RA en la población pediátrica: las de la *European Academy for Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) y las del *Royal College of Paediatric and Child Health*. En el presente artículo se resumen las recomendaciones vigentes.

Diagnóstico

El interrogatorio meticuloso es de mucha ayuda; en particular se debe prestar atención a los antecedentes de asma. El examen de la nariz, oídos y fauces es fundamental. El diagnóstico se confirma cuando se detecta IgE específica contra alérgenos, mediante pruebas cutáneas (*skin prick tests* [SPT]) o en sangre. El tipo de síntomas, su duración, la frecuencia y los factores desencadenantes son cruciales en términos del diagnóstico; por ejemplo, la aparición de síntomas en relación con la exposición a ciertos alérgenos es sumamente relevante desde el punto de vista clínico. Minutos u horas después de la exposición a los alérgenos aparecen los síntomas característicos: prurito, estornudos, obstrucción nasal y rinorrea. Los síntomas de fase tardía consisten en la obstrucción nasal, la hiposmia, la secreción posterior y la hiperreactividad de la mucosa nasal. Alrededor del 50% al 70% de los

enfermos presentan CA; ésta es el principal hallazgo que permite diferenciar la RA de otras formas de rinitis.

En los niños pequeños, la obstrucción nasal y la respiración bucal crónica pueden ser los síntomas de presentación; la hipertrofia de adenoides y las infecciones virales recurrentes son diagnósticos incorrectos frecuentes. La hipertrofia de adenoides, en ocasiones asociada con apnea del sueño, puede vincularse con RA; en algunos pacientes, el tratamiento adecuado de la RA produce una mejoría de la calidad del sueño y de la hipoxia. Si bien la adenoidectomía no mejora la RA, puede ser de utilidad para el tratamiento de la rinosinusitis crónica pediátrica.

Los niños con RA pueden presentar otitis media con derrame y disfunción de las trompas de Eustaquio. Aunque recientemente se ha reconocido la existencia del síndrome de alergia oral o síndrome de pólenes y frutas (en los pacientes con alergia a pólenes), la prevalencia de este trastorno en la población pediátrica no se conoce con precisión. Por su parte, la referencia de prurito o angioedema oral luego de la ingesta de ciertas frutas o verduras frescas (manzana, avellana, zanahoria, apio y maní) puede, en los niños, confundirse fácilmente con una alergia alimentaria. Estos pacientes tienen sensibilización primaria frente a alérgenos de pólenes; la IgE reacciona en forma cruzada con moléculas idénticas, presentes en los alimentos.

Según las normativas ARIA, la RA se clasifica en intermitente leve, intermitente moderada a grave, leve persistente o persistente, moderada a grave. Dicha clasificación ha sido recientemente validada en un estudio epidemiológico en 1 275 niños de 6 a 12 años de edad.

Se estima que aproximadamente las dos terceras partes y la tercera parte de los niños y adultos con rinitis, respectivamente, tienen RA. Los resfriados virales recurrentes son frecuentes en los niños pequeños, en tanto que la RA es más común en los niños de más edad. La presencia de síntomas unilaterales, especialmente obstrucción nasal en ausencia de otras manifestaciones clínicas, secreción mucopurulenta, dolor o epistaxis recurrente, debe motivar la sospecha de diagnósticos diferenciales, incluso de enfermedades infrecuentes. En los niños con rinitis crónica desde el nacimiento se debe excluir la discinesia ciliar primaria, en tanto que la obstrucción y secreción purulenta unilaterales pueden obedecer a un cuerpo extraño o a atresia unilateral de coanas. La rinorrea acuosa unilateral obliga a descartar pérdida de líquido cefalorraquídeo. En los pacientes con pólipos nasales se debe excluir el diagnóstico de fibrosis quística. Los anticonceptivos orales pueden ocasionar rinitis en las adolescentes.

Evaluación

El "saludo alérgico" es característico en los pacientes con RA; consiste en un surco en el puente nasal como consecuencia del frote continuo de la nariz hacia arriba. Las líneas de Denny-Morgan (pliegue cutáneo en el párpado inferior) y las ojeras también son comunes en los niños con RA. La "limpieza permanente de la garganta" y la ronquera son otros síntomas frecuentes. El examen endoscópico es fundamental en los pacientes con rinitis.

Estudios diagnósticos

El diagnóstico de RA se confirma en presencia de IgE específica frente a alérgenos inhalados, mediante SPT o estudios en sangre. La información proporcionada por estas pruebas es fundamental en términos del control ambiental y de la indicación de IT específica. Si bien las pruebas en sangre demoran más y son más costosas, son particularmente útiles en los pacientes con dermatografismo o dermatitis atópica grave y en los enfermos que no desean interrumpir, de manera temporaria, el tratamiento con antihistamínicos. Los resultados de cualquiera de estos procedimientos siempre deben interpretarse en el contexto de las manifestaciones clínicas, porque pueden ser falsos positivos o negativos.

La RA por lo general es secundaria a alérgenos inhalatorios, especialmente ácaros del polvo doméstico y pólenes de gramíneas y árboles. La presencia de IgE específica, en ausencia de síntomas, refleja sensibilización alérgica y no requiere tratamiento. En pacientes determinados están indicadas las pruebas funcionales respiratorias y la valoración de la permeabilidad nasal.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento consisten en el alivio de los síntomas, evitar las complicaciones y prevenir la progresión de la enfermedad. En Europa, las normativas más seguidas son las de las directivas ARIA. En una revisión reciente de 2010 se responden algunas preguntas, pertinentes al tratamiento de la RA en la población pediátrica. De manera semejante, las normativas de las EAACI sugieren un abordaje gradual. El control ambiental siempre debe considerarse en primer lugar. La alergia alimentaria rara vez es causa de rinitis aislada.

Los lavajes con solución fisiológica reducen los síntomas y aumentan los efectos de los corticoides intranasales (CIN); esta medida es especialmente útil en la rinosinusitis.

Los antihistamínicos nuevos, no sedantes, se recomiendan para el tratamiento de la RA leve a moderada; en la RA moderada o grave, se los utiliza en combinación con CIN. Los antihistamínicos sedantes, de primera generación, no están recomendados en ningún caso. Los antihistamínicos intranasales actúan rápidamente (en 15 minutos, respecto de 1 hora, con los antihistamínicos orales) y son más eficaces para el alivio de los síntomas nasales.

Con excepción de los síntomas oculares, los CIN son más eficaces que los antihistamínicos orales o intranasales, los antileucotrienos o la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos. Los CIN son particularmente útiles para el alivio de la obstrucción nasal. Los CIN están indicados en los pacientes con RA moderada a grave; los preparados más nuevos son seguros, ya que su biodisponibilidad sistémica es muy baja. Diversos estudios confirmaron la ausencia de efectos adversos, en términos de los niveles séricos de cortisol, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el crecimiento, en niños tratados con furoato de mometasona o propionato de fluticasona. La beclometasona, en cambio, es menos segura. Aunque el furoato de fluticasona también tiene

poca biodisponibilidad, la utilización del doble de dosis (110 µg por día) se asoció con reducción del crecimiento. Siempre es recomendable utilizar la menor dosis posible (administrada por la mañana), asociada con alivio sintomático. El tratamiento intermitente no suele ser beneficioso, en términos de la eficacia y de la reducción del riesgo de efectos adversos. El control del crecimiento es fundamental en los niños tratados con corticoides tópicos cutáneos (asociados con el mayor riesgo), bronquiales (riesgo intermedio) y nasales (riesgo bajo). Los CIN pueden mejorar el control del asma y disminuir los síntomas oculares; el furoato de fluticasona podría ser particularmente útil en este sentido.

Los pacientes y sus padres deben ser asesorados, en relación con la forma de uso, el efecto retrasado y la necesidad de la terapia regular. Diversos estudios en adultos confirmaron la falta de atrofia de la mucosa nasal, luego del tratamiento con CIN durante un año; los CIN mejoran la depuración ciliar y alivian los síntomas de la rinosinusitis aguda, de modo que el tratamiento no debe interrumpirse durante las infecciones virales. Los pacientes con síntomas graves pueden ser tratados con un curso corto de corticoides por vía sistémica. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos tienen la misma eficacia que los antihistamínicos por vía oral; usados en simultáneo se asocian con pocos beneficios adicionales. Según las normativas ARIA de 2010, parecen ser especialmente útiles para los niños con RA estacional, en los niños preescolares con RA persistente y en los pacientes con RA y asma.

IT específica

La IT específica está recomendada en los enfermos con RA grave, no controlada con la terapia farmacológica; en la RA estacional, la IT reduce los síntomas nasales y oculares. En algunos estudios, la IT mejoró el asma alérgica.

La IT puede administrarse por vía sublingual o subcutánea; en la actualidad, se estima que sólo del 1% al 5% de los niños de Europa con RA recibe IT, en la mayoría de los casos por vía subcutánea. La IT, especialmente la IT por vía subcutánea, se asocia con una baja incidencia de efectos adversos graves. Las reacciones locales, como prurito y edema de la boca y la garganta, son relativamente frecuentes con la IT sublingual; en cambio, las reacciones adversas sistémicas son muy infrecuentes. Un metanálisis de 49 estudios de IT sublingual, 15 de ellos con poblaciones pediátricas, sugirió la eficacia de esta forma de tratamiento con los niños con RA.

La IT es la única modalidad terapéutica que puede modificar la evolución natural de la enfermedad; de hecho, se ha visto que puede evitar la progresión de la RA a asma y las nuevas sensibilizaciones. En el *Prevention of Asthma Study* se comprobó una reducción de la incidencia de asma en los niños que recibieron IT sublingual durante 3 años.

Conclusión

El control adecuado de los síntomas de la RA se asocia con disminución de los síntomas alérgicos en la

totalidad de las vías respiratorias; en cambio, la RA mal controlada afecta considerablemente el rendimiento para las actividades cotidianas y la calidad de vida. La RA puede aparecer en simultáneo con otras formas de rinitis o rinosinusitis; las posibles enfermedades intercurrentes deben considerarse siempre en el diagnóstico diferencial, con el objetivo de optimizar el tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146375

4 - La Oximetría de Pulso: Comprender sus Principios Básicos Facilita la Apreciación de sus Limitaciones

Chan E, Chan M, Chan M

Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, EE.UU.

[Pulse Oximetry: Understanding its Basic Principles Facilitates Appreciation of its Limitations]

Respiratory Medicine 107(6):789-799, Jun 2013

El oxímetro de pulso permite evaluar la saturación arterial de O₂ en forma no invasiva y continua, pero sus lecturas pueden ser erróneas en diferentes condiciones clínicas. Conocer las claves de su funcionamiento mejorará la interpretación de las mediciones.

Con la oximetría de pulso, la oxigenación puede evaluarse en forma continua, precisa y no invasiva. A pesar de lo extendido de su uso, en muchas ocasiones no se conocen los principios básicos de su funcionamiento, y ese conocimiento establece la base conceptual que permite apreciar sus alcances y reconocer cuándo las lecturas del oxímetro de pulso pueden ser erróneas.

En esta revisión, los autores expusieron los mecanismos por los cuales los oxímetros de pulso distinguen la hemoglobina (Hb) oxigenada de la Hb desoxigenada, así como los motivos por los que reconocen únicamente la saturación de oxígeno arterial. A partir de los principios expuestos, plantearon las diferentes condiciones que podrían generar valoraciones erróneas de la oxigenación y los mecanismos causales.

Principios de funcionamiento

El oxímetro de pulso permite evaluar en forma continua y transcutánea la saturación de oxígeno de la Hb en la sangre arterial (SaO₂). Si bien algunos la consideran el quinto signo vital, es importante comprender cómo funciona la tecnología y cuáles son sus eventuales errores de lectura.

Dos de los principios básicos de la oximetría de pulso son: cómo se diferencia la oxihemoglobina (O₂Hb) de la desoxihemoglobina (HHb), y cómo la SpO₂ se calcula sólo en el compartimento de la sangre arterial. La pulsioximetría se fundamenta en que la O₂Hb y la HHb absorben en forma diferente la luz roja y la cercana al infrarrojo (IR). Las 2 longitudes de onda penetran los tejidos, mientras que las luces azul, verde, amarilla y las lejanas al IR son absorbidas significativamente por los

tejidos no vascularizados y el agua. La O_2Hb absorbe mayores cantidades de luz IR y menores de luz roja que la HHb. Este fenómeno es evidente a simple vista: la sangre bien oxigenada se ve de color rojo brillante, ya que dispersa la luz roja y la HHb absorbe más luz roja y se ve menos de dicho color.

Basados en estas diferencias, los oxímetros de pulso emiten dos longitudes de onda de luz, de color rojo a 660 nm y cercanos al IR a 940 nm, mediante 2 diodos emisores pequeños situados en una parte del dispositivo. La luz que se transmite a través del dedo se detecta en el fotodiodo ubicado en la otra parte del oxímetro. Así, es posible determinar la proporción de Hb unida al oxígeno, según la cantidad relativa de luz roja e IR absorbida.

La capacidad de la oximetría de pulso para detectar la SpO_2 únicamente del compartimento arterial se basa en que la cantidad de luz roja e IR absorbida varía con el ciclo cardíaco. El volumen de sangre arterial aumenta durante la sístole y disminuye durante la diástole. Por otra parte, en las venas y los capilares, en la piel, el hueso, el tejido adiposo y otros tejidos, el volumen de sangre permanece relativamente constante. La parte de la luz que pasa a través de los tejidos sin ser absorbida estimula el fotodetector del dispositivo y crea señales con una corriente relativamente estable y no pulsátil, mientras que las señales del compartimento arterial son pulsátiles, es decir, de corriente alterna (CA).

Los oxímetros que se adhieren a la piel del paciente presentan algunas ventajas. Al utilizarse en un solo individuo no favorecen la transmisión de infecciones hospitalarias, su colocación es más confiable cuando el enfermo se mueve excesivamente y permite valorar áreas diferentes a las acrales, ya que éstas son más vulnerables a la vasoconstricción. La elección del tipo de oxímetro dependerá de la situación clínica. Por ejemplo, en pacientes hipotensos, con vasoconstricción, serían más confiables los dispositivos colocados en las orejas o la frente en lugar de los dedos. Lo mismo ocurriría en la hipotermia, en la que existe vasoconstricción secundaria.

Cuando el monitor del oxímetro muestra un trazado de onda atenuada o con interrupciones, la lectura de SpO_2 es poco confiable. La amplitud de la onda refleja la cantidad de modulación de la luz inducida por el corazón, como manifiesta la aparición casi simultánea del complejo QRS en el electrocardiograma con el inicio de la deflexión positiva del trazado de la onda de la oximetría de pulso. Los oxímetros de pulso portátiles presentan con mayor frecuencia una barra de señal de pulso en lugar de trazados de onda, y de ese modo muestran el nivel de cambio en la absorbancia de la luz, que refleja la potencia del pulso.

Cuando los trazados de onda de la oximetría de pulso tienen una amplitud baja, puede deberse a una mala perfusión en el dedo, que a su vez sea consecuencia de la vasoconstricción o la hipotensión por diferentes causas, como el *shock* distributivo o hipovolémico, la hipotermia, el uso de agentes vasoconstrictores, o un gasto cardíaco disminuido debido a la falla de la bomba o a una arritmia. La compresión arterial o la obstrucción arterial proximal es otra causa de alteración de los trazados de las ondas de la oximetría de pulso.

La disminución de la amplitud del pulso también altera la alarma sonora del dispositivo y las lecturas de SpO_2 son inestables. La evaluación clínica del paciente puede ayudar a diferenciar las lecturas de SpO_2 erróneas de las verdaderas, pero en los casos dudosos se deben analizar los gases en sangre arterial.

Evaluación de las condiciones clínicas

El principal mecanismo patogénico de la intoxicación por monóxido de carbono (CO) es la afección de CO por la Hb, 240 mayor que el O_2 , que ocasiona la formación de carboxiHb (COHb) y conduce a la hipoxemia tisular al reducir la capacidad de carga de O_2 de la Hb. El CO también afecta la mioglobina y la función mitocondrial, con aumento de la activación de la guanilato ciclasa, que puede provocar vasodilatación e hipotensión, y el incremento de la peroxidación lipídica que conduce al deterioro microvascular.

La O_2Hb y la COHb absorben la luz roja de manera similar y la COHb absorbe muy poca luz cercana al IR, por lo cual el fotodiodo del oxímetro de pulso estándar no puede diferenciarlas. Aunque la COHb sea significativa, el oxímetro de pulso estándar muestra valores de SpO_2 normales o elevados. Existen oxímetros de pulso que pueden detectar COHb, O_2Hb y HHb, ya que emiten al menos tres haces de luz de diferente longitud de onda, pero hasta el momento su disponibilidad es baja.

Las crisis vasooclusivas y el síndrome torácico agudo, complicaciones de la enfermedad de células falciformes, con frecuencia se desencadenan o son exacerbados por la hipoxemia, por lo cual su detección es trascendente. Pero la precisión de la detección de la hipoxemia en estos casos es un tema controvertido. En un estudio de 17 pacientes con enfermedad de células falciformes, la SpO_2 sobrestimó FO_2Hb en el 3.4% de los casos y subestimó la SaO_2 en un promedio de 1.1%, si bien esos sesgos no condujeron a un diagnóstico erróneo de normoxemia o hipoxemia. Algo similar ocurrió en otro estudio de 24 pacientes. Sin embargo, aunque la SpO_2 se puede utilizar como una medida de SaO_2 en la enfermedad de células falciformes, FO_2Hb puede resultar más útil, ya que algunos pacientes podrían tener valores elevados de COHb y, en esos casos, la SpO_2 sobreestima FO_2Hb . En otras investigaciones se planteó que durante las crisis vasooclusivas esos eventos serían más importantes. Además, en la anemia drepanocítica, con el oxígeno en condiciones normales, existe una escasa polimerización de HbS, y su afinidad por el oxígeno es similar a la de la HbA normal. Pero cuando existen condiciones que desencadenan la formación de células falciformes, incluida la hipoxemia, la HbS tiene menos afinidad por el oxígeno y la curva de disociación de oxígeno de Hb se desplaza a la derecha, por lo que para cualquier PaO_2 dada, la SaO_2 es menor, cambio que favorecería la liberación de oxígeno en los tejidos.

Cuando se producen pulsaciones venosas, cambia significativamente el volumen venoso en cada ciclo cardíaco. Entre las situaciones en las que pueden encontrarse están la fijación excesiva del dispositivo en el dedo, la regurgitación grave de la válvula tricúspide o cuando un paciente en posición de Trendelenburg tiene

el oxímetro colocado en la frente. La lectura de la SpO_2 puede ser erróneamente baja, porque el dispositivo mide también la saturación venosa de O_2Hb (SvO_2) y la saturación arterial se reduce artificialmente.

El movimiento excesivo provocado por el temblor o las convulsiones causa lecturas erróneamente bajas de SpO_2 , en ocasiones con desaturaciones por debajo del 50%. Con menos frecuencia también pueden ocurrir sobreestimaciones de la SpO_2 . Sin embargo, numerosos oxímetros de pulso nuevos tienen algoritmos de procesamiento que reducen la aparición de las falsas lecturas de SpO_2 provocadas por el movimiento.

Las sustancias pigmentadas utilizadas clínicamente o en pruebas de diagnóstico influyen en las mediciones del oxímetro de pulso. Por ejemplo, cuando se utiliza azul de metileno para el tratamiento de la metahemoglobinemia o cuando se lo inyecta en la submucosa alrededor de un pólipo para determinar el tejido que debe ser eliminado en una polipectomía endoscópica. El índigo carmín se utiliza con poca frecuencia para detectar fugas de líquido amniótico o pérdidas durante una cirugía del sistema urinario. El verde iodocianina se utiliza en la determinación de la función hepática y el flujo sanguíneo hepático y en la angiografía oftálmica. La absorción de la luz del azul de metileno es similar a la de la luz roja por la Hb , por lo que la administración de azul de metileno en el torrente sanguíneo puede reducir falsamente las lecturas de SpO_2 . Los efectos de los otros pigmentos mencionados son mínimos.

Se han informado lecturas erróneamente disminuidas de SpO_2 con variantes hereditarias poco frecuentes de Hb . En algunos casos se debería a una interferencia de la absorbancia de la luz roja o la cercana al IR por parte de la Hb anormal, mientras que en otros se comportarían como la Hb o el azul de metileno.

Los esmaltes de uñas, principalmente los de color negro, azul y verde, pueden mostrar disminuciones de la SpO_2 . Si bien inicialmente se creía que alcanzaban al 10%, estudios más recientes comprobaron que sólo llegan al 2% aproximadamente.

Teóricamente, en la anemia están afectadas tanto la O_2Hb como la Hb , por lo que las lecturas de SpO_2 no deberían variar; sin embargo, en las anemias graves las mediciones pueden alterarse. Las curvas de calibración de los oxímetros se derivan de individuos sanos sin anemia. Por lo tanto, con el cambio en el contenido de Hb , la longitud de la trayectoria para la luz roja y la cercana al IR cambia, creando un sesgo en las lecturas. La anemia en sí misma no ocasiona lecturas erróneamente bajas de SpO_2 , sino que el fenómeno se observa en los casos con hipoxemia.

La mayoría de los casos de metahemoglobinemia se deben a la oxidación de productos químicos o medicamentos como nitritos, nitratos, tintes de anilina, derivados de anilina (fenacetina, dapsona), sulfonamidas y lidocaína. Con 1.5 a 2 gm $MetHb$ /dl de sangre (10% a 20% de la Hb total) ya aparece cianosis, que será menos notoria en los pacientes anémicos, debido a que el nivel absoluto de $MetHb$ será menor. Los niveles altos de $MetHb$ darán medidas de SpO_2 de aproximadamente el 85%, que puede resultar en una sobreestimación o

subestimación de la SaO_2 verdadera, dependiendo de si existe hipoxemia o normoxemia, respectivamente.

En los casos de sulfohemoglobinemia, una concentración capilar media de 0.5 g/dl (5 g/l) de $SulfHb$ es suficiente para que se detecte cianosis. La $SulfHb$ reduce el transporte de oxígeno y desplaza la curva de disociación de oxígeno de Hb a la derecha, lo que facilita la liberación de oxígeno en los tejidos. Si bien los efectos adversos son menores que con la metahemoglobinemia para el mismo nivel de concentración, puede llegar a reducir la O_2Hb . Es difícil, sin embargo, diferenciar la sulfohemoglobinemia de la metahemoglobinemia.

Cuando existen errores en la colocación del dispositivo, la SpO_2 puede sobreestimar o subestimar la SaO_2 . En los modelos antiguos también interfería la luz ambiental, lo que podía evitarse protegiendo el oxímetro con un material opaco.

En la sepsis, la valoración de la SpO_2 con frecuencia se encuentra alterada, pero es difícil predecir en qué dirección. Entre los factores que afectan la medición se encuentran: el volumen de los líquidos de reanimación y el nivel de perfusión de los tejidos; la disfunción cardíaca inducida por la sepsis; el tipo de oxímetro utilizado y su ubicación; el uso de vasoconstrictores y la presencia de enfermedades concomitantes que afecten de manera impredecible los valores de SpO_2 .

Los niveles muy altos de bilirrubina pueden asociarse con mediciones de FO_2Hb falsamente disminuidas por el aumento de los niveles de $COHb$ y $MetHb$, por lo que las mediciones de oximetría de pulso de SpO_2 pueden ser más precisas que los valores de FO_2Hb por cooximetría. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen niveles de bilirrubina que no son suficientes para tener un impacto significativo en las mediciones FO_2Hb .

Las absorbancias de luz roja y cercana al IR por HbF es semejante a las de HbA , por lo que la SpO_2 es tan confiable en los recién nacidos como en los adultos. No obstante, los cooxímetros pueden interpretarla como $COHb$ e informar valores de FO_2Hb erróneamente disminuidos.

Conclusiones

El oxímetro de pulso permite evaluar la SaO_2 en forma continua y transcutánea, pero es importante conocer los principios de su funcionamiento para valorar los eventuales errores de lectura. Aun con una selección adecuada del tipo de oxímetro utilizado, las lecturas de la pO_2 pueden ser erróneas en diferentes situaciones clínicas. La disminución de la perfusión sanguínea es causa de interrupciones en la lectura o imposibilidad de evaluar la SpO_2 . En la intoxicación por CO o en las crisis vasooclusivas de la anemia falciforme la SpO_2 puede presentar valores erróneamente normales o elevados. En otras situaciones, las lecturas muestran valores disminuidos cuando en realidad son normales, como puede ocurrir cuando existen pulsaciones venosas, movimientos excesivos del paciente, uso médico de sustancias pigmentadas, uñas esmaltadas, formas hereditarias de Hb anormales o anemia grave con hipoxemia concomitante. En la metahemoglobinemia, la sulfohemoglobinemia, cuando el oxímetro está mal

colocado y en las sepsis o el *shock* séptico las lecturas suelen ser inadecuadas, con valores mayores o menores que los verdaderos. En la hiperbilirrubinemia grave o en presencia de Hb fetal, la evaluación de la FO_2Hb mediante un cooxímetro puede mostrar resultados erróneamente bajos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145382

5 - Novedades en el Tratamiento Farmacológico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Cowey J, Mancl E

Duquesne University Mylan School of Pharmacy, Pittsburgh, EE.UU.; Loyola University Health System, Maywood, EE.UU.

[Recent Evidence for Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis]

Annals of Pharmacotherapy 48(12): 1611-1619, Dic 2014

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica de causa desconocida, con pronóstico adverso y escasas opciones terapéuticas. Desde la última actualización de la guía para su tratamiento se publicaron los resultados de varios ensayos clínicos. Existen dos drogas con resultados alentadores: la pirfenidona, que está aprobada en varios países y se encuentra en vía de aprobación por la Food and Drug Administration, y el nintedanib, que también demostró resultados promisorios.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad crónica y mortal que se caracteriza por una disminución progresiva de la función pulmonar, con una supervivencia promedio de 2 a 3 años. Normalmente la FPI afecta a adultos mayores de 50 años, y en mayor número a los hombres que a las mujeres. La prevalencia e incidencia varía en las diferentes series reportadas. En los estudios que utilizaron criterios diagnósticos rigurosos, la prevalencia varió entre 14 a 27.9 casos por 100 000 habitantes y entre 42.7 a 63 casos por 100 000 habitantes cuando se usaron criterios más amplios, mientras que la incidencia fue entre 6.8 a 8.8 por 100 000 y 16.3 a 17.4 por 100 000 para definiciones rigurosas y amplias, respectivamente.

La FPI se caracteriza por presentar el patrón radiológico o histológico de la neumonía intersticial usual, llamado comúnmente "en panal de abejas". Se estima que la fibrosis presente en esta condición es secundaria a un proceso inflamatorio y a una reparación anormal del tejido epitelial alveolar. Esta lesión inicial probablemente se deba al efecto de diversos factores, como el tabaquismo (> 20 paquetes/año); las infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr, hepatitis C y herpes; la exposición crónica a partículas ambientales y la predisposición genética.

El cuadro clínico de la FPI es de comienzo insidioso y se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva, acompañada frecuentemente por tos improductiva. En el examen físico pueden detectarse crepitaciones

basales y acropaquias. Entre un 20% a 40% de los pacientes presentan hipertensión pulmonar.

En 2011 se publicó un consenso internacional en el que se redefinieron los criterios diagnósticos y se establecieron nuevas recomendaciones terapéuticas. En la actualidad, no existe tratamiento farmacológico aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. Sin embargo, desde la publicación de la guía, han aparecido nuevas investigaciones y ensayos clínicos, cruciales para el tratamiento futuro de la FPI.

El objetivo de los autores fue presentar la información actualizada sobre el tratamiento farmacológico de la FPI.

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed, desde 1996 hasta julio de 2014, con los términos "fibrosis pulmonar idiopática" y "tratamiento". Se incluyeron artículos publicados en inglés y ensayos clínicos en fase III, comparativos o controlados con placebo.

Resultados

N-acetilcisteína

La *N*-acetilcisteína (NAC) repone las reservas corporales de glutatión, un mediador antioxidante potente. El estudio *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual* (IFIGENIA), prospectivo y multicéntrico, evaluó la eficacia de la NAC (600 mg, tres veces/día), en comparación con placebo, en combinación con prednisona y azatioprina durante 52 semanas. Se incluyeron 155 sujetos. Los pacientes que recibieron NAC mostraron menor deterioro en la función pulmonar. La ausencia de un verdadero grupo placebo, ya que ambos grupos recibieron prednisona y azatioprina y la tasa alta de abandono fueron limitaciones del estudio. No obstante, la combinación de glucocorticoide, azatioprina y NAC se recomendó como opción terapéutica sobre la base de la opinión de expertos hasta que se conocieron los resultados del *Prednisone, Azathioprine, N-acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (PANTHER-IFP). Este estudio fue multicéntrico, aleatorizado, controlado y a doble ciego. Los pacientes fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento: placebo, NAC en dosis de 600 mg tres veces/día y la combinación de prednisona (0.5 mg/kg), azatioprina (1 a 2 mg/kg/día) y NAC (600 mg, tres veces/día). Los pacientes que recibieron el esquema triple tuvieron mayor mortalidad y hospitalizaciones, lo que obligó a la interrupción de este grupo de tratamiento. En los grupos que recibieron NAC y placebo no pudo demostrarse la superioridad de la NAC.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina-1 ejerce su efecto vasoconstrictor y vasodilatador por medio de los receptores ET_A y ET_B ubicados en el músculo liso de los vasos y de las vías respiratorias. En la actualidad, estos fármacos están aprobados en los EE.UU. para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

El bosentán es un antagonista dual de los receptores

ET_A y ET_B. El estudio internacional *Bosentan Use in Interstitial Lung Disease* (BUILD-1) tuvo un diseño aleatorizado y controlado con placebo y se efectuó para evaluar la eficacia del bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio. Fueron aleatorizados 158 pacientes: 74 recibieron bosentán (125 mg, dos veces/día) y 84, placebo, durante 12 meses. La administración de bosentán no mostró superioridad en el objetivo principal valorado mediante la prueba de caminata de 6 minutos, pero se observó un efecto clínicamente relevante en la prevención de la progresión de la enfermedad y en la mortalidad en el subgrupo de pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia pulmonar quirúrgica en el momento de su inclusión. Los resultados del estudio BUILD-1 confirmaron que el bosentán fue bien tolerado.

Estos resultados alentadores permitieron llevar a cabo el estudio BUILD-3, con el objetivo de evaluar los efectos del bosentán sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con FPI. Los resultados de BUILD-3 y de otros estudios recientes con otros antagonistas (macitentan y ambrisentan) también fueron negativos.

Anticoagulación

Los resultados de varios estudios poblacionales demostraron que los pacientes con FPI presentan mayor actividad procoagulante y tienen mayor riesgo de eventos vasculares y tromboembólicos. A causa de los datos a favor de la anticoagulación en estudios pequeños se diseñó el ensayo *Anticoagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ACE-IPF), aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y realizado en los EE.UU., con el objetivo de evaluar el efecto de la warfarina en la mortalidad, la hospitalización y la función pulmonar en la FPI. Fueron aleatorizados 145 sujetos. El estudio tuvo que ser interrumpido por la mayor mortalidad observada en el grupo tratado con warfarina, en comparación con placebo.

Pirfenidona

La pirfenidona es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, cuya eficacia fue evaluada en 3 ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI en Japón, Europa y los EEUU. El primer estudio, realizado en Japón, incluyó a 275 pacientes en tres grupos: pirfenidona en dosis altas (1 800 mg/día), pirfenidona en dosis bajas (1 200 mg/día) o placebo, durante 52 semanas. Los resultados demostraron diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar en ambos grupos de tratamiento en comparación con el grupo control.

Los estudios *Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes* (CAPACITY), realizados en Australia, Europa y Norteamérica incluyeron 435 sujetos en tres grupos: pirfenidona en dosis de 2 403 mg/día, pirfenidona en dosis de 1 197 mg/día o placebo, durante 72 semanas. El análisis conjunto de los resultados mostró la superioridad de pirfenidona en dosis altas en comparación con placebo. Los resultados positivos del ensayo japonés y los estudios CAPACITY permitieron la aprobación de la pirfenidona en Japón, Taiwán, Corea del

Sur, China, la Argentina y 30 países de Europa. La FDA aún no la aprobó, ya que consideró que los resultados de los estudios CAPACITY fueron conflictivos y requirió más ensayos clínicos para demostrar su eficacia. De este modo, se llevó a cabo el estudio *Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ASCEND), que aleatorizó 555 participantes para recibir pirfenidona en dosis de 2 403 mg/día o placebo, durante 52 semanas. El estudio confirmó los resultados positivos previos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron mareos, fotosensibilidad, molestias digestivas, fatiga, pérdida de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Nintedanib

El nintedanib es un inhibidor de la tirosinquinasa que actúa sobre los receptores de los factores de crecimiento endotelial vascular, plaquetario y fibroblástico. Los resultados de 2 ensayos clínicos en fase III (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) fueron publicados recientemente. Se incluyeron 1 066 pacientes para recibir nintedanib en dosis de 150 mg dos veces/día o placebo, durante 52 semanas. Ambos estudios mostraron diferencias significativas en la reducción de la pérdida de la función pulmonar y de las exacerbaciones de la enfermedad y la mejoría de la calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentes fueron las molestias digestivas (diarrea y náuseas) y la elevación de las enzimas hepáticas.

Discusión

Los autores consideran que la presente revisión identificó algunos cambios claves en la bibliografía desde la publicación de la última guía de tratamiento de la FPI en 2011. Por ejemplo, algunas terapias, como el esquema triple (NAC, prednisona y azatioprina), la NAC en monoterapia y los anticoagulantes, fracasaron en demostrar eficacia o mostraron discrepancias en cuanto a su perfil de seguridad en ensayos clínicos controlados, por lo cual deben descartarse como opciones terapéuticas. Por otro lado, existe información a favor acerca de la utilidad de pirfenidona y nintedanib para el tratamiento de la FPI. Si bien estos hallazgos representan un avance considerable para el tratamiento de esta enfermedad —especialmente, para los pacientes que viven en los EEUU, donde hasta la fecha no existen fármacos aprobados—, los autores destacan las limitaciones para el uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual: en primer lugar, los ensayos clínicos excluyeron pacientes con comorbilidades, como hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca, o con formas graves de la enfermedad. En segundo lugar, sin considerar el esquema triple (NAC, prednisona y azatioprina), otras combinaciones de fármacos no han sido evaluadas hasta la fecha. Por último, los criterios principales de valoración fueron muy heterogéneos entre los estudios disponibles.

Conclusiones

Desde la última actualización de la guía para el tratamiento de la FPI se publicaron los resultados de varios ensayos clínicos. La mayoría de las terapias fracasó en demostrar eficacia o probó discrepancias en

cuanto a su perfil de seguridad. Existen dos drogas con resultados alentadores: la pirfenidona, que está aprobada en varios países y se encuentra en vía de aprobación por la FDA, y el nintedanib, que también demostró resultados promisorios. Si bien el rol específico de ambas medicaciones en la FPI se desconoce, proporcionan opciones terapéuticas para la enfermedad.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145385

6 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en los Sujetos no Fumadores, Relacionada con la Ocupación y la Exposición: Revisión Breve

Bang K

Thurman Court, Lilburn, EE.UU.

[*Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers by Occupation and Exposure: A Brief Review*]

Current Opinion in Pulmonary Medicine 21(2):149-154, Mar 2015

Numerosos estudios sugieren que diversas exposiciones ocupacionales y ambientales aumentan el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en los sujetos que no fuman; sin embargo, la relación causal no se ha establecido con precisión en ningún caso.

Según el *Global Burden of Disease Study*, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una causa importante de morbilidad y mortalidad, se convertirá en 2020 en la tercera causa de muerte; actualmente es la quinta causa de mortalidad en todo el mundo. El tabaquismo, la mayor edad de la población y la exposición a factores ambientales y ocupacionales son algunos de los factores que han motivado esta situación. Sin embargo, el tabaquismo es responsable del 80% al 85% de los casos de EPOC. En 2010, 138 080 pacientes de los Estados Unidos fallecieron a causa de la enfermedad, en tanto que según las estimaciones de la *American Lung Association*, en 2011, 12.7 millones de personas de 18 años o más padecían EPOC en ese país. Entre 2013 y 2014, se publicaron diversos trabajos que aportaron nuevos datos acerca de la EPOC en los sujetos que no fuman. En la presente revisión se resumen los hallazgos más importantes en este sentido.

Prevalencia de la EPOC en los individuos no fumadores

Según un trabajo de 2013 con los datos del *National Health Interview Survey* (NHIS) de 1997 a 2004, la prevalencia de EPOC en los sujetos no fumadores de 25 años o más fue del 2.8%. En el *National Health and Nutrition Examination Survey* de 2007 a 2010, la frecuencia de EPOC leve, moderada y grave en individuos no fumadores fue del 8.2%, 1.1% y 0.3%, respectivamente. En el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* de 2014, entre 854 sujetos sanos no

fumadores, la prevalencia de enfisema fue del 1.1% y, en otro estudio, entre 1988 y 1994, la prevalencia de EPOC en los adultos no fumadores fue del 2.5%, en comparación con 12.5% en los fumadores actuales, en los adultos de los Estados Unidos.

La frecuencia de EPOC en las personas que no fuman varía según los países, desde 2% en Canadá hasta 7.7% en Corea. En una investigación canadiense de 2014, la prevalencia de EPOC fue del 2% en los sujetos que nunca habían fumado, en comparación con 14% entre los fumadores actuales; en un estudio de la China, los valores fueron del 4.2% y 31.3%, en ese orden; la enfermedad se diagnosticó según los criterios *Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD).

En un estudio de España, la prevalencia de EPOC en la población de 4 035 no fumadores de 40 años o más fue del 2.1%, en tanto que en otros trabajos de Suecia y Alemania, ésta fue de 3.4% y 3.7%, respectivamente. La prevalencia de EPOC en los no fumadores de países asiáticos fue más alta que la referida en el NHIS de 2013. En el *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*, realizado en 6 840 adultos de 19 años o más, la prevalencia de EPOC entre los no fumadores fue de 7.7%; en otros estudios de China y Japón, las cifras fueron del 5.2% y 5.8%, respectivamente.

Ocupaciones asociadas con la EPOC

El NHIS de 2013 aportó información valiosa en este sentido; tres grupos ocupacionales tuvieron una prevalencia anual promedio de EPOC significativamente más alta que la prevalencia anual global de 2.8%: los empleados en el procesamiento de registros financieros (4.6%), los distribuidores de correos y mensajes (4.4%) y los empleados de oficinas (taquígrafos, secretarios y mecanógrafos [4.1%]). En este estudio, la prevalencia global (2.8%) fue similar a las estimaciones del NHANES III de 1988 a 1994, del 2.4%, en los trabajadores adultos no fumadores de los Estados Unidos. Este último estudio también demostró frecuencias más altas de EPOC en los operadores de máquinas (6.5%), en los trabajadores en la construcción (4.8%) y en los camareros (4.8%).

En una investigación de 2014 en pacientes que nunca habían fumado, la prevalencia de EPOC fue considerablemente más alta en las trabajadoras textiles, expuestas al polvo del algodón (11.4%), en comparación con los empleados de oficina (2.3%). En otro estudio reciente, la prevalencia de bronquitis crónica fue de 7.6% en los no fumadores expuestos a partículas ultrafinas durante la fabricación de maquinaria agrícola; se ha referido una asociación entre la EPOC y la exposición a los polvos de los granos, en los trabajadores agrícolas.

Un estudio de 2014 realizado en Corea refirió una prevalencia de EPOC en empleados de astilleros, expuestos al humo de soldaduras, del 14.6%. Los *odds ratios* de EPOC fueron sustancialmente más altos en los individuos con exposición moderada (5.02) y alta (6.2), en comparación con el grupo de baja exposición. En un trabajo de Suecia, en empleados de la construcción,

no fumadores, la mortalidad por EPOC fue considerablemente más alta, respecto de la registrada en sujetos sin ninguna exposición ambiental (riesgo relativo de 2.11). En 2013, un estudio en conductores de colectivos no fumadores de la India, la prevalencia de EPOC fue del 40%, a juzgar por los hallazgos en la espirometría; el hallazgo podría obedecer al nivel alto de polución en la región urbana de la India en la cual se llevó a cabo el estudio.

Mayor prevalencia de EPOC entre las mujeres, respecto de los hombres

El NHIS de 2013 refirió una prevalencia promedio anual de EPOC entre las trabajadoras no fumadoras del 3.9%, en comparación con los hombres no fumadores (1.8%). En una investigación internacional en mujeres no fumadoras, la prevalencia de EPOC estuvo entre 2.9% en Alemania y 11.2% en Polonia. Entre los hombres, la frecuencia fue de 3.1% en Sudáfrica y de 9.4% en las Filipinas. La mayor prevalencia de EPOC en las mujeres no fumadoras podría atribuirse a la mayor polución intradomiciliaria, secundaria al consumo de combustible de biomasa utilizado en los hogares. Otros estudios sugirieron que la EPOC podría ser causada por la exposición pasiva al humo del cigarrillo, en los hogares o en el ámbito laboral. En una investigación reciente de Grecia, los casos nuevos de EPOC fueron más prevalentes en las mujeres (20.2%), respecto de los hombres (17.1%); además, la gravedad de la enfermedad según los estadios GOLD se relacionó con el sexo; el 24.6% de las mujeres y el 17.2% de los hombres presentaron EPOC en estadio GOLD 1.

Diferencias raciales en la prevalencia de EPOC

El NHIS de 2013 refirió una prevalencia anual promedio de EPOC, similar en sujetos de etnia blanca y negra; en ambos casos, la frecuencia fue más alta respecto de la encontrada en otros grupos étnicos. En el NHANES III, la prevalencia de EPOC fue más alta en los no fumadores de etnia blanca (2.5%), en comparación con los individuos de etnia negra no fumadores (1.6%). En un estudio de 1995, la prevalencia de EPOC fue más baja entre los no fumadores de etnia no blanca, en comparación con los sujetos de etnia blanca, sobre la base de los datos aportados por el NHANES I de 1971 a 1975 y el NHANES II (1976 a 1980). En un trabajo en 1 202 afiliados del *Kaiser Permanente Northern California Medical Care Plan*, los participantes de etnia negra tuvieron EPOC de mayor gravedad, en comparación con los sujetos de otros grupos étnicos; sin embargo, las diferencias dejaron de ser significativas cuando en los modelos se incluyeron diversos factores de confusión, como el nivel socioeconómico y la exposición ocupacional.

Exposiciones ocupacionales y ambientales asociadas con la EPOC

Diversas exposiciones ambientales pueden aumentar el riesgo de aparición de EPOC, independientemente del tabaquismo. Si bien el tabaquismo representa el principal factor de riesgo, cada vez se reconoce

la participación de otros elementos, como polvos, vapores y combustible de biomasa, éste último especialmente en los países en vías de desarrollo. Los agentes ambientales y ocupacionales asociados con la aparición de EPOC incluyen el NO₂, ozono, polvos, gases, minerales (carbón, niebla de aceite, sílice), fibras, químicos (vanadio, cadmio, isocianatos, cloruro de vinilo e hidrocarburos aromáticos policíclicos) y vapores de soldaduras. Numerosos estudios refirieron asociaciones entre la EPOC y la exposición ocupacional al polvo en las minas de carbón y de piedras duras, en los túneles y en los trabajadores de las fábricas de concreto. La mayor exposición a partículas diesel también se asocia con mayor riesgo de EPOC. Diversos estudios de la comunidad, realizados en distintos países, demostraron declinaciones anuales importantes del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en relación con la exposición ocupacional a polvos, gases y vapores; este tipo de exposición parece conferir, además, mayor riesgo de mortalidad por EPOC. En un estudio de 2014, la exposición al carbono negro incrementó en un 6% el riesgo de internación por EPOC.

Entre el 25% y 45% de los sujetos con EPOC nunca fumaron, de modo que los factores ambientales y ocupacionales tendrían una importancia fisiopatogénica decisiva en estos casos. La *American Thoracic Society* concluyó en 2003 que alrededor del 15% de los casos de EPOC no es atribuible al tabaquismo, sino a distintas exposiciones ambientales. Según los datos del NHANES III, el porcentaje de EPOC atribuible a la exposición ambiental es del 31.1%.

En un trabajo, la fracción de EPOC atribuible a la exposición ocupacional fue de 0.53 entre los sujetos no fumadores, en comparación con 0.24 en todos los trabajadores. Según los estudios realizados en países en vías de desarrollo, la fracción atribuible poblacional de la EPOC, vinculada con la exposición ocupacional, varía entre 9% y 31%.

Aunque se requieren más investigaciones para comprender con precisión la participación de los factores ambientales y ocupacionales en el riesgo de EPOC, la información en conjunto sugiere que en aproximadamente el 15% de los casos, la EPOC no es secundaria al tabaquismo.

Conclusión

La prevalencia alta de EPOC en los individuos no fumadores sugiere intensamente que otros factores de riesgo tienen un importante papel fisiopatogénico. Los estudios epidemiológicos futuros serán de gran ayuda para identificar los elementos específicamente involucrados en la EPOC de los sujetos que no fuman, y su relación con la predisposición genética. Sin duda esta información es crucial en términos de prevención, en el ámbito de salud pública y medicina laboral. La prevención secundaria, es decir la vigilancia epidemiológica y la detección precoz de los casos, también tiene una importancia decisiva, en términos de la evolución de la enfermedad.

7 - Informe de un Consenso Italiano de Medicina Respiratoria acerca del Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Sanguinetti C, Ambrosino N, Visconti A y colaboradores

Multidisciplinary Respiratory Medicine 9(1), Dic 2014

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de mortalidad y de años de vida ajustados por discapacidad y conlleva una carga considerable, económica, social y para la salud. Sin embargo, los pocos datos existentes probablemente subestimen la prevalencia real de la enfermedad; además, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, cuando se producen las exacerbaciones agudas que requieren atención en el departamento de emergencias. Generalmente, los síntomas iniciales de EPOC pasan inadvertidos, tanto para los pacientes como para los médicos, y la espirometría, una herramienta no invasiva para el diagnóstico, también está subutilizada. A pesar de la existencia de normas nacionales e internacionales sobre la EPOC, las conductas diagnósticas y terapéuticas de los médicos y de los trabajadores de la salud no médicos son muy diferentes. Por ello, se considera necesario mejorar la idoneidad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la EPOC, que deben ser seguras y eficaces para disminuir la carga que genera la enfermedad. Es crucial que todas las personas involucradas en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas sean competentes y estén entrenadas adecuadamente para cumplir mejor sus tareas. Estas competencias se refieren no sólo a la atención del paciente sino, también, a la organización eficiente de las funciones institucionales y administrativas.

Así, en octubre de 2013, la *Interdisciplinary Scientific Association for Research in Lung Disease* (AIMAR) elaboró y organizó la *Third Consensus Conference* (CC), dirigida a puntualizar los estándares de idoneidad para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC. Se identificaron tres temas de discusión: el diagnóstico temprano y masivo, el tratamiento de las fases agudas y subagudas y la asistencia a largo plazo de los pacientes crónicos.

La CC siguió los procedimientos recomendados por el *Italian Health Superior Institute* para su organización. El comité ejecutivo de la AIMAR reunió a un comité científico y técnico para identificar los temas a tratar en tres sesiones. Cada sesión incluyó a un presidente responsable de la organización de la sesión, un líder encargado de la revisión actualizada de los temas a discutir y de su preparación junto con un grupo de expertos. Los participantes en cada sesión provinieron de diferentes contextos (hospital, especialistas, médicos generalistas, representantes de las asociaciones de pacientes) y promovieron la discusión de las afirmaciones, mientras que un jurado independiente,

compuesto por profesionales de la salud de distintos ámbitos, comentó los resultados surgidos de las diferentes sesiones y revisó el documento final derivado de esos resultados. Cada afirmación fue puesta a votación, la cual se realizó con un sistema electrónico. Los enunciados se consideraron aprobados cuando la suma de votos que expresaron concordancia total o mucha concordancia fue superior al 80%. Más de 100 personas participaron en la CC.

En la primera sesión se discutió el diagnóstico de la EPOC. La primera afirmación aprobada (> 90%) fue que el diagnóstico no puede realizarse sin una espirometría, para verificar la presencia y el grado de obstrucción bronquial. La mayoría de las normas internacionales, incluso el documento elaborado por las *Italian Scientific Respiratory Societies*, concordaron en que el diagnóstico de la EPOC debe basarse en los síntomas respiratorios, la exposición a factores de riesgo y la demostración de la obstrucción del flujo aéreo con la espirometría, junto con otras pruebas de función pulmonar si fuese necesario. La mayoría de los participantes (86%) concordó en la caracterización diagnóstica de los pacientes con EPOC, dirigida a distinguir entre la prevalencia de enfisema y bronquitis crónica. Sobre la base de la función pulmonar (espirometría, mecánica pulmonar y difusión) y los hallazgos radiográficos generalmente es posible distinguir entre ambas enfermedades y cuantificar su importancia relativa cuando coexisten. El valor clínico del diagnóstico de enfisema se basa en que la hiperinsuflación pulmonar, la disnea y la intolerancia al ejercicio son predictores de una menor supervivencia, independientemente del nivel de obstrucción de la vía aérea. Además, la hiperinsuflación grave puede afectar la función diastólica del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco, especialmente durante el ejercicio. El 94% de los participantes votó a favor de la realización de una espirometría en todos los fumadores con síntomas respiratorios, con el fin de lograr el diagnóstico temprano de la EPOC. El concepto de que la pesquisa debe realizarse en los individuos sintomáticos, de alto riesgo, más que en la población general es rentable, debido a que la prevalencia de la EPOC es muy alta en los fumadores de más de 40 años y es baja en la población general. Más del 80% de las personas votó que para clarificar el diagnóstico con un enfoque clínico y funcional, en las personas con disminución en los volúmenes pulmonares sin obstrucción, deben realizarse otras pruebas para excluir enfermedades restrictivas como las neuromusculares. El último enunciado votado en la primera sesión se refirió a la necesidad de realizar pruebas de gases en sangre para diagnosticar insuficiencia respiratoria que requiera oxigenoterapia (90% de concordancia).

En la segunda sesión se analizaron los efectos perjudiciales de las exacerbaciones agudas de la EPOC sobre la función pulmonar, los síntomas clínicos y los resultados. Las exacerbaciones que requieren

internación influyen negativamente en el curso de la EPOC mediante el deterioro de la función respiratoria, las complicaciones cardiovasculares, la debilidad de los músculos esqueléticos, el empeoramiento de la calidad de vida, el incremento en el riesgo de recaídas, las reinternaciones y la mortalidad. El primer enunciado votado se refirió a la necesidad de las intervenciones dirigidas a disminuir la tasa y la gravedad de las exacerbaciones de la EPOC, con una concordancia del 100%. El segundo enunciado votado se refirió a que la decisión de internar a un paciente debe basarse en la gravedad de los síntomas, la presencia de comorbilidades y el grado de autosuficiencia. La afirmación, aceptada por el 85% de los participantes, se refirió a la necesidad de realizar evaluaciones de la exacerbación, como gases en sangre, electrocardiograma, radiografías de tórax y análisis de laboratorio al ingreso hospitalario. El tercer enunciado votado por el 90% de los participantes hizo alusión a que las internaciones frecuentes por las exacerbaciones de la EPOC se asocian con la disminución de la supervivencia a mediano y a largo plazo. Hubo una concordancia parcial acerca del tratamiento farmacológico de las exacerbaciones de la EPOC, ya que el enunciado mencionó diferentes enfoques farmacológicos, que deben discutirse por separado. No se aprobó el alegato referido al tratamiento no farmacológico, por razones similares a las del enunciado anterior. Específicamente, los enunciados en los que no hubo concordancia fueron los siguientes: la administración de oxígeno en las personas con hipoxemia para lograr una saturación de oxígeno entre el 88% y el 92% (los altos flujos de oxígeno se asocian con peor pronóstico), la administración de ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC con insuficiencia respiratoria y la rehabilitación respiratoria inmediatamente después del episodio agudo. Por último, la mayoría de los participantes reconoció la importancia de la prevención de la EPOC, especialmente en la práctica general, y la reducción de los costos debidos a las internaciones mediante hospitalizaciones más cortas y una asistencia domiciliaria adecuada.

En la tercera sesión se discutió la organización de la asistencia de los pacientes crónicos para definir los aspectos operativos de la asistencia a largo plazo y, en particular, el cese del hábito de fumar, cuya implementación aún es insuficiente. En esta tercera sesión se registraron los menores porcentajes de concordancia debido a que surgieron dudas acerca de los documentos y las normas, las dificultades para combinar las evidencias científicas con los aspectos clínicos y organizativos, la falta de estandarización de los procedimientos, la falta de certezas acerca de su papel en la organización y de datos objetivos, así como el apoyo institucional insuficiente y la dificultad para implementar una red de asistencia a los pacientes crónicos.

Los resultados de la CC indicaron algunas certezas y muchas dudas acerca de los temas analizados. Hubo amplia concordancia en el papel esencial de la espirometría, la necesidad de distinguir entre los

distintos fenotipos de la EPOC, la obligatoriedad de realizar análisis de los gases en sangre para la oxigenoterapia a largo plazo y la necesidad de disminuir las tasas de exacerbaciones agudas. Se debatió más y, no siempre se llegó a una concordancia total, en temas más específicos, como el uso de ventilación no invasiva, el reconocimiento de factores que influyen sobre los resultados y la mortalidad, y la elección de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Surgieron muchas dudas sobre la asistencia respiratoria crónica, especialmente en cuanto al cese del hábito de fumar, debido a la falta de certezas, de la estandarización de los procedimientos, del apoyo institucional insuficiente y de las dificultades para organizar una red de asistencia para los pacientes crónicos. Según los autores, todavía hay un gran camino por recorrer para lograr una estandarización idónea del diagnóstico y el tratamiento de la EPOC; esta situación requiere no sólo de la eficiencia de los profesionales, sino también del apoyo organizativo de las instituciones competentes. Para alcanzar estos objetivos están en elaboración diversas iniciativas organizadas por la AIMAR en conjunto con otras sociedades científicas respiratorias y asociaciones de pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/145376

8 - Tratamiento de la Tuberculosis

Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori G

Cold Spring Harbor, Perspectives in Medicine, Ene 2015

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa, que representa un problema para la salud pública. La base del tratamiento y el control de la enfermedad la constituyen el diagnóstico correcto y los regímenes terapéuticos adecuados. La terapia antibiótica permite reducir la carga bacteriana en los pulmones, lo cual disminuye la probabilidad de transmisión, junto con otras medidas como el aislamiento. En las últimas 2 décadas, con el aumento en la incidencia de la coinfección entre la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la aparición de formas resistentes, se complicó significativamente el enfoque clínico y de salud pública de los pacientes y sus contactos. El cumplimiento terapéutico a largo plazo es crucial para evitar la aparición y diseminación de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente. Las drogas de segunda línea para la tuberculosis que deben utilizarse en la tuberculosis resistente son menos eficaces y tienen mayor toxicidad, además de interacciones farmacológicas frecuentes con los agentes antirretrovirales o las drogas empleados para el tratamiento de otras comorbilidades. En esta reseña se analizaron los regímenes terapéuticos para la tuberculosis sensible y para la tuberculosis resistente.

Dadas las características microbiológicas de *M. tuberculosis*, como su crecimiento lento y la dominancia

de algunos bacilos, en diversas investigaciones se demostró la eficacia de un enfoque terapéutico basado en múltiples drogas y a largo plazo para lograr la erradicación bacteriológica en sitios pulmonares y extrapulmonares. La combinación adecuada de los fármacos eficaces, en las dosis adecuadas y por períodos específicos, puede reducir la probabilidad de fracaso terapéutico, las recaídas y la selección de cepas resistentes. Para evitar la emergencia de cepas resistentes, es necesaria la administración de por lo menos 2 drogas eficaces. La duración de la exposición a los fármacos difiere según la sensibilidad de las cepas aisladas. En general, se reconocen 2 fases de tratamiento, una inicial o intensiva (bactericida) y una de continuación (de esterilización). La fase bactericida es crucial desde el punto de vista de la salud pública, ya que permite que el enfermo se vuelva no contagioso y disminuye la posibilidad de selección de cepas resistentes, que se correlaciona directamente con el crecimiento rápido de las bacterias. La fase de continuación se basa en la eliminación de las bacterias semidormidas, que tienen una baja tasa de replicación y poca probabilidad de surgimiento de cepas resistentes. El régimen indicado durante la fase inicial requiere 2 drogas bactericidas (isoniacida con estreptomina o rifampicina), etambutol para inhibir las cepas monorresistentes y reducir la carga micobacteriana y pirazinamida para las micobacterias semidormidas. Para la fase de continuación son suficientes 2 fármacos potentes (isoniacida y rifampicina) para la tuberculosis sensible.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010 clasificó a los fármacos antituberculosos en 5 clases, sobre la base de su eficacia y sus características químicas, entre otros criterios. Los agentes de primera línea son etambutol, isoniacida, pirazinamida y rifampicina. Las drogas de segunda línea comprenden a la amikacina, la capreomicina, la kanamicina y la estreptomina. Las de tercera clase son las fluoroquinolonas. Los fármacos incluidos en la cuarta clase son la cicloserina, la etionamida, el ácido paraaminosalicílico, la protionamida, la terizidona y la tioacetazona. Por último, la quinta clase, de eficacia poco clara, incluye a amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina, clofazimina, imipenem y linezolid.

Las drogas generalmente indicadas para la tuberculosis sensible son las de primera línea. Los casos nuevos de tuberculosis, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, sin exposición a agentes antituberculosos por más de 1 mes, deben recibir tratamiento durante 6 meses. En estos casos, en la fase inicial, bactericida, debe suministrarse un régimen combinado con 4 drogas: isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida durante 2 meses; sólo las 2 primeras se utilizan durante la fase de continuación de 4 meses. Los individuos deben recibir los fármacos diariamente para obtener la cura clínica y microbiológica, aunque durante la segunda fase se permite un régimen de 3 veces por semana. Es crucial el control microbiológico de la eficacia del régimen indicado, con evaluación de la conversión de los extendidos en el esputo y de los

cultivos, especialmente al final de las fases inicial y de continuación.

En los casos tratados previamente (cursos con fármacos antituberculosos por más de un mes) el enfoque es diferente y deben indicarse regímenes dirigidos al perfil fenotípico de los aislamientos micobacterianos. Antes del comienzo del tratamiento es necesaria la obtención de una prueba de sensibilidad convencional a las drogas.

Es importante la determinación de los efectos adversos para evitar la interrupción de los tratamientos.

La OMS recomienda la indicación de un régimen empírico para los pacientes con recaídas o que no cumplieron con la terapia en caso de una prevalencia de resistencia a múltiples drogas baja. Se aconseja la administración de etambutol, isoniacida, pirazinamida, rifampicina y estreptomina en la fase inicial, seguida por etambutol, isoniacida, pirazinamida y rifampicina por 30 días, y en los últimos 5 meses, etambutol, isoniacida y rifampicina; la duración total del tratamiento es de 8 meses.

Está establecido que un régimen de 6 meses es prácticamente un 100% eficaz; luego de un período de seguimiento de 2 años, la tasa de recaídas oscila entre un 0% y un 7%. Los regímenes intermitentes tienen una eficacia similar, pero una tasa de recaídas levemente superior a 2 y 5 años y un menor porcentaje de efectos adversos.

La tuberculosis extrapulmonar es paucibacilar y los regímenes terapéuticos son los mismos que para la tuberculosis pulmonar, mientras que la enfermedad extrapulmonar grave (compromiso neurológico, abdominal, pleural bilateral, pericárdico, óseo, articular o sistémico) requiere 4 drogas en la fase inicial y la duración del tratamiento es, en algunos casos, de 9 meses (compromiso neurológico, por ejemplo). En casos de inflamación importante, se recomiendan los corticoides. El pronóstico depende de la administración en forma precoz de agentes antituberculosos.

La tuberculosis resistente representa un problema desde el punto de vista clínico y de la salud pública y el enfoque terapéutico y el pronóstico se asociaron significativamente con el patrón de resistencia.

La resistencia a múltiples fármacos (resistencia *in vitro* al menos a isoniacida y rifampicina) representa un problema clínico debido a los pocos agentes alternativos. Las drogas antituberculosas de segunda y tercera línea son menos eficaces, más tóxicas y más caras que las de primera línea, y por ello deben administrarse por períodos prolongados. Sin embargo, el tratamiento prolongado se asocia con un menor perfil de seguridad y tolerabilidad y una adhesión terapéutica inferior. La terapia adecuada de la tuberculosis resistente puede evitar la aparición de nuevas formas resistentes, que tienen un peor pronóstico, y para las cuales se cuenta con menos alternativas terapéuticas.

Los regímenes terapéuticos deben basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad y la disponibilidad de las pruebas moleculares rápidas permite rápidamente determinar la resistencia de las

cepas micobacterianas a isoniácida y rifampicina e implementar los tratamientos dirigidos.

La OMS recomienda la indicación de por lo menos 4 drogas activas frente a la tuberculosis en la fase inicial, que incluyan pirazinamida, uno de los agentes inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina o kanamicina), una fluoroquinolona de nueva generación, etionamida o protionamida y cicloserina. La duración de la fase inicial depende de la conversión de los cultivos, pero debe ser de por lo menos 8 meses, mientras que la duración de la segunda fase debe ser superior a los 20 meses.

Diversos agentes demostraron actividad antimicobacteriana *in vitro* y también *in vivo*, como imipenem, cilastatin, linezolid y meropenem-clavulánico, y pueden desempeñar un papel importante en las personas con tuberculosis multirresistente. La bedaquilina y el delamanid se aprobaron recientemente. Los regímenes que contienen bedaquilina demostraron aumentar en 12 veces la probabilidad de conversión de los cultivos en los pacientes con tuberculosis multirresistente y evitar la aparición de otras cepas resistentes. Su perfil de seguridad y tolerabilidad es bueno. Los regímenes que contienen delamanid mostraron eficacia a corto y a largo plazo en la conversión de los cultivos; su principal efecto adverso es la prolongación del intervalo QT, pero no se registraron eventos cardíacos relevantes. En estudios clínicos en fase II y III se encuentran en evaluación nuevos agentes promisorios como el sutezolid.

El tratamiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente e infección por VIH requiere un enfoque multidisciplinario. Las drogas contra el VIH deben indicarse dentro de los 8 meses de la primera administración de los agentes antituberculosos. La cantidad de comprimidos que deben ingerirse es importante, lo cual disminuye el cumplimiento terapéutico; además, la toxicidad debida a las interacciones medicamentosas también influye sobre la adhesión al tratamiento.

Una de las estrategias más importantes para mejorar la adhesión terapéutica es la terapia directamente observada (TDO), por la cual el paciente ingiere la medicación indicada en presencia de un trabajador de la salud (médico o enfermero), un trabajador social u otra persona involucrada en los programas locales de control de la tuberculosis. La TDO evita los problemas asociados con la autoadministración y permite resolver rápidamente los eventos adversos relacionados con la medicación.

Otros instrumentos para mejorar la adhesión terapéutica son la combinación de drogas antituberculosas en dosis fijas y la administración de los regímenes en forma intermitente.

El enfoque terapéutico de la tuberculosis sensible y de la resistente necesita ser mejorado.

Los regímenes disponibles se caracterizan por la cantidad considerable de comprimidos, la duración del tratamiento prolongada, así como la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad variables. La tasa de éxito global del tratamiento es inferior a las cifras del 85% recomendadas por la OMS, lo cual aumenta los niveles de resistencia. Es necesaria la realización de más investigaciones para identificar las potencialidades de los nuevos fármacos, junto con la preservación de las opciones existentes. Es importante la educación sobre el uso racional de los agentes antituberculosos, con el fin de evitar el incremento de las cepas resistentes. Los programas de salud pública locales y nacionales deben orientar el tratamiento sobre la base de la epidemiología local para evitar el uso inapropiado de los fármacos nuevos y antiguos, así como asegurar que todos los casos de tuberculosis diagnosticados y correctamente tratados, cumplan con el tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/145372

9 - Vinculación entre la Residencia Cercana a las Ofiolitas y las Enfermedades Relacionadas con la Exposición al Asbesto

Döngel I, Bayram M, Gültürk S y colaboradores

Respiratory Medicine 107(6):870-874, Jun 2013

Diversos estudios demostraron exposición ambiental al asbesto en Turquía, Grecia, Italia, los Estados Unidos y Nueva Caledonia. Las ofiolitas, secciones de la capa oceánica de la tierra, son una fuente natural e importante de asbesto. En ciertas regiones rurales de Turquía, los habitantes utilizan el suelo de áreas ofiolíticas para la construcción de sus hogares. En un estudio de casos y controles se observaron fuertes asociaciones entre la distancia a las ofiolitas y el lugar de nacimiento, en pacientes con mesoteliomas y placas pleurales. El objetivo del presente estudio fue analizar, en la misma región geográfica, la relación entre la residencia cercana a ofiolitas y las enfermedades vinculadas con la exposición al asbesto (EA).

Se seleccionaron 48 residentes de 68 localidades del distrito de Yildizeli y del centro de Sivas, en un área ubicada a no más de 10 km de las unidades de ofiolitas. Los controles fueron sujetos residentes de 6 localidades, ubicadas a más de 25 km de las ofiolitas. Sólo se evaluaron individuos de 35 años o más y residentes en la región desde más de 20 años antes. A partir de los registros de salud de Sivas se confirmó que en el transcurso de los últimos 10 años, ningún residente de las áreas control presentó EA.

La ubicación de las localidades, en relación con la cercanía a las ofiolitas, se estableció mediante mapas geológicos de la provincia de Sivas, construidos por el *General Directorate of Mineral Research and Exploration* de Turquía. Para las localidades no ubicadas en áreas ofiolíticas, la distancia a éstas se calculó con programas computarizados.

La muestra del estudio estuvo integrada por 2 970 sujetos (1 140 de ellos de sexo masculino), habitantes de 48 centros ubicados a menos de 10 km de las regiones ofiolíticas. Los participantes realizaron radiografía de tórax; las placas pleurales fueron las opacidades pleurales densas y las estructuras lineales, ubicadas en la pared torácica, el diafragma, el pericardio o el mediastino. En forma aleatoria se tomaron 33 muestras de las paredes internas de las casas y de las fuentes de este material, en las localidades ubicadas, cerca o lejos, de las áreas de ofiolitas; las muestras se analizaron con difracción de rayos X. Los análisis estadísticos se efectuaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney y de *chi* al cuadrado, según el caso. Mediante modelos de regresión de variables únicas y múltiples se detectaron las variables dependientes.

La edad promedio de los individuos del grupo de estudio y del grupo control fue de 55.2 y 57.3 años, respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos en términos del sexo o del índice de masa corporal (IMC). No se encontraron antecedentes de ocupaciones u otras posibles causas de exposición al asbesto. Casi todos los participantes se dedicaban a la agricultura y la ganadería. La residencia en casas de adobe fue más prolongada en el grupo de estudio.

En el grupo control no se detectó ningún caso de EA, mientras que entre los habitantes de las localidades cercanas a las ofiolitas, 290 pacientes tuvieron indicios de EA (287 enfermos presentaron placas pleurales y 3 pacientes tuvieron mesoteliomas malignos). Las EA fueron más comunes entre los hombres, en los residentes de casas de adobe y en los sujetos con un IMC bajo. La frecuencia de EA se relacionó directamente con la edad; así, la incidencia más baja se comprobó entre los habitantes de 35 a 45 años (6% en los hombres y 1.8% en las mujeres), y la más alta, en los sujetos de 75 años o más (28.6% de los hombres y 16.7% de las mujeres). El sexo masculino, la edad, la residencia cercana a áreas ofiolíticas y el IMC bajo fueron factores posiblemente asociados con el riesgo de EA. El análisis mineral reveló minerales fibrosos, especialmente crisotilo, y cantidades inferiores de pectolita, brucita, hidrotalcita y tremolita/actinolita. No se encontraron minerales fibrosos en las áreas control.

Por primera vez, el presente estudio analizó la relación de la distancia entre la residencia y las regiones geológicas ofiolíticas, en términos de la prevalencia de EA. El índice de EA en los sujetos que habitaban en estas zonas fue del 9.8%; el sexo masculino, la edad avanzada y el IMC bajo fueron otros factores predictivos de riesgo. Los hallazgos coinciden con los de otras investigaciones en las cuales se refirieron incidencias elevadas de enfermedades benignas y malignas, vinculadas con la exposición al asbesto. En el presente trabajo, por cada kilómetro de alejamiento de la zona ofiolítica, el riesgo de EA se redujo en un 8%. En un trabajo previo, realizado en California, el riesgo de mesotelioma se redujo en un 6.3% por cada 10 km más de distancia entre la residencia y las zonas ofiolíticas.

Sin embargo, algunos de los enfermos con mesotelioma tenían antecedentes de exposición ocupacional al asbesto. Además, esa investigación abarcó una región mucho más amplia, en comparación con la zona evaluada en esta ocasión.

En una investigación anterior, el riesgo de placas pleurales, asociadas con la exposición ambiental a asbesto, se vinculó con el sexo masculino. La diferencia más pronunciada que se registró en el presente trabajo tendría que ver con el hecho de que los hombres trabajaban en más cercanía con los centros ofiolíticos. De hecho, los varones de la región están expuestos a ofiolitas en sus hogares y en el exterior, en tanto que las mujeres sólo lo están en el interior de sus viviendas.

La edad avanzada representa otro factor de riesgo de presencia de placas pleurales, debido a la exposición de mayor duración. Ningún otro trabajo, sin embargo, refirió una asociación con el IMC bajo.

Los análisis de difracción de rayos X del suelo y de las paredes confirmaron la presencia de minerales serpentina; aunque no se determinó la presencia de asbesto, en un estudio previo llevado a cabo en Sivas se observaron fibras de tremolita en el lavado broncoalveolar de los pacientes con EA.

El diseño transversal, la ausencia de exposición industrial al asbesto y la muestra amplia analizada fueron ventajas del presente estudio. En cambio, la baja sensibilidad de la radiografía de tórax para la detección de placas pleurales pequeñas o de engrosamiento pleural fue una limitación importante para tener en cuenta.

En conclusión, Sivas es una de las provincias de Anatolia que representa una fuente natural de asbesto; la exposición se asocia con índices altos de lesiones pleurales (placas) en sujetos aparentemente sanos. El riesgo de aparición de estas placas es más alto en los hombres, en los sujetos de edad avanzada y en los individuos que viven cerca de áreas ofiolíticas.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/145383

10 - Importancia de los Virus en la Etiopatogenia de la Rinosinusitis Crónica

Abshirini H, Makvandi M, Saki N y colaboradores

Jundishapur Journal of Microbiology 21(8), Mar 2015

La rinosinusitis, una enfermedad inflamatoria de la mucosa de los senos paranasales, se clasifica en aguda (menos de 3 semanas de duración), subaguda (evolución de 4 a 12 semanas) y crónica (duración de más de 12 semanas).

La prevalencia estimada de rinosinusitis crónica (RSC) en la población general es cercana al 15%; la enfermedad compromete considerablemente la calidad de vida de los enfermos.

Las infecciones por bacterias y virus son las principales causas de la sinusitis aguda; sin embargo, su papel etiológico en la RSC se conoce mucho menos; en

especial, la causa de la activación de los linfocitos y eosinófilos, en los enfermos con RSC, todavía no se ha identificado. En los últimos años se ha prestado especial atención a las bacterias y los hongos en la etiopatogenia de la RSC; en cambio, la participación de los virus todavía no se ha establecido con precisión. Incluso así, se sabe que estos agentes tienen una participación decisiva en el inicio y la persistencia de los procesos inflamatorios.

La obstrucción de los complejos osteomeatales, el sitio de drenaje de los senos maxilares, frontales y etmoidales anteriores, y la disfunción de las células epiteliales y mucociliares son dos factores cruciales, en la fisiopatología de la RSC. Es común que los enfermos con RSC refieran síntomas después de presentar infecciones virales. La síntesis de mediadores inflamatorios y la destrucción de las células epiteliales de la mucosa nasal son algunas de las consecuencias asociadas con las infecciones virales.

Los rinovirus modifican la secreción local de citoquinas y aumentan la capacidad de adhesión de las bacterias a las células mucosas; ambos mecanismos se asocian con persistencia de las infecciones. La participación de estos virus en el asma y en la poliposis nasal es bien conocida. La infección por virus sincicial respiratorio (RSV, por su sigla en inglés) se asocia con mayor riesgo de aparición de asma en la primera década de la vida.

Los virus podrían contribuir en la etiopatogenia de la RSC por tres mecanismos principales: el inicio del proceso inflamatorio, la persistencia de éste y las exacerbaciones agudas, en los pacientes con RSC. En este complejo escenario, los autores tuvieron por finalidad determinar la prevalencia de rinovirus y RSV en enfermos con RSC, con el propósito de conocer mejor las causas y la fisiopatogenia de la enfermedad e identificar nuevas opciones terapéuticas. Hasta la fecha se han realizado muy pocos estudios para conocer la participación de los virus en la RSC.

La muestra para el presente trabajo de diseño transversal abarcó a 76 enfermos con RSC, sometidos a cirugía funcional endoscópica de los senos paranasales (CFESPN). Se excluyeron los pacientes con inmunodepresión, incluso los enfermos con diabetes, y los sujetos que habían presentado síntomas de resfriado común en las dos semanas previas o una semana después de la cirugía. Las muestras se obtuvieron durante la CFESPN, realizada entre febrero y diciembre de 2012. La presencia de rinovirus y de RSV se determinó con reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés).

Fueron evaluados 48 hombres (63.2%) y 28 mujeres (36.8%) de 44.3 años en promedio (19 a 76 años). Cincuenta y tres de los 76 pacientes tenían pólipos nasales. En 66 pacientes, la CFESPN fue el primer procedimiento quirúrgico. Según los resultados de la RT-PCR, 22 enfermos (28.94%) presentaron rinovirus, en tanto que en el 11.84% de los pacientes (n = 9) se detectó RSV. En total, 25 pacientes (32.89%) tuvieron alguno de estos dos virus y en 6 enfermos (7.89%) se encontraron ambos.

La RSC es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, con una prevalencia estimada del 15%. La RSC compromete sustancialmente la calidad de vida. A diferencia de la sinusitis aguda, en la cual los virus y las bacterias tienen un papel etiopatogénico definido, la participación de estos agentes en la RSC no se determinó con precisión.

Diversos virus respiratorios pueden ocasionar síntomas compatibles con sinusitis aguda; asimismo, pueden inducir efectos prolongados sobre la mucosa respiratoria. Hasta la fecha se han realizado sólo unos pocos estudios con PCR para conocer la prevalencia real de virus respiratorios en los pacientes con RSC.

Cho y colaboradores analizaron muestras de lavado nasal y de moco obtenido del meato medio en 111 pacientes con RSC; en el 50% de los enfermos se encontraron uno o dos virus respiratorios en las muestras de lavado nasal, en tanto que se detectaron virus en el 64% de las muestras obtenidas en los meatos medios. Los rinovirus fueron los virus encontrados con mayor frecuencia (12% de los casos).

En el estudio de Ramadan y colaboradores, el 20% de los enfermos con RSC presentó RSV en las muestras de moco; Jang y su grupo encontraron RSV en las células epiteliales en el 21% de los enfermos con RSC; no se observaron virus en ninguno de los controles. Numerosos estudios confirmaron la participación de los virus en el inicio y en la persistencia de la inflamación.

En el presente trabajo se analizó la prevalencia de rinovirus y RSV en pacientes con RSC sometidos a CFESPN; se encontró al menos un virus en el 32.89% de los enfermos, en comparación con un 64% en el estudio de Cho y colaboradores, posiblemente como consecuencia de que en este último se analizaron todos los virus respiratorios. En el 7.89% de los enfermos de la presente investigación se encontraron dos virus, en comparación con una frecuencia del 12.41% en el estudio de Cho y colegas. La prevalencia de infección por rinovirus y RSV fue del 28.94% y 11.84%, respectivamente.

La obtención de muestras de moco de los senos paranasales fue una de las principales ventajas del presente trabajo (en el estudio de Cho y colaboradores se analizaron muestras obtenidas de los cornetes inferiores); los hallazgos encontrados avalan la relación entre los rinovirus y la RSC.

La prevalencia de infección por RSV fue del 11.84% en este estudio, en comparación con 10.8% en el trabajo de Cho y colaboradores y 20% en el ensayo de Ramadan. En otra investigación en pacientes con RSC y pólipos nasales se encontró IgG contra RSV en el 95% de los enfermos.

Los autores concluyen haciendo hincapié en la frecuencia alta de RSC, una enfermedad que compromete considerablemente la calidad de vida de los enfermos, y en la necesidad de comprender mejor el papel de los virus respiratorios en la etiopatogenia de la enfermedad; en este contexto, cabe recordar que el RSV tiene un papel importante en el asma crónica.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2015) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el efecto adverso más frecuente, asociado con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en los sujetos de edad avanzada?	A) El dolor local. B) La fatiga. C) Las cefaleas. D) Las mialgias.
2	¿Qué procedimientos se utilizan para la obtención de material diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón?	A) La aspiración con aguja transtorácica guiada por tomografía computarizada. B) La aspiración con aguja transbronquial (AATB) guiada por ecografía endobronquial. C) La AATB broncoscópica convencional. D) Todas ellas.
3	¿Cuál es el tratamiento que puede modificar la historia natural de la rinitis alérgica?	A) El uso de corticoides intranasales. B) El uso de antihistamínicos por vía oral. C) El uso de antihistamínicos tópicos. D) La inmunoterapia específica.
4	¿Cuál es la longitud de onda del color rojo?	A) 10 nm. B) 60 nm. C) 160 nm. D) 660 nm.
5	¿Cuál de las siguientes afirmaciones, sobre la fibrosis pulmonar idiopática, es incorrecta?	A) Afecta con mayor frecuencia a hombres. B) No existe tratamiento curativo de la enfermedad. C) Produce un patrón radiológico típico en "panal de abejas". D) Existen fármacos aprobados para su tratamiento por la Food and Drug Administration de los EE.UU.
6	¿Cuál es el porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), no atribuible al tabaquismo?	A) 15%. B) 30%. C) 45%. D) 60%.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	El dolor local.	En un estudio realizado en el ámbito de la práctica diaria de Italia, el dolor fue el efecto adverso más frecuentemente referido por los pacientes de edad avanzada que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.	A
2	Todas ellas.	Se han utilizado diversas modalidades, como la aspiración con aguja transtorácica guiada por tomografía computarizada, la AATB broncoscópica convencional, la biopsia pulmonar transbronquial, la aspiración con aguja guiada por ecografía transesofágica, la AATB guiada por ecografía endobronquial, la mediastinoscopia y la cirugía torácica videoaistida	D
3	La inmunoterapia específica.	La inmunoterapia específica evita nuevas sensibilizaciones a alérgenos y reduce el riesgo de aparición de asma.	D
4	660 nm.	La longitud de onda del color rojo es 660 nm.	D
5	Existen fármacos aprobados para su tratamiento por la Food and Drug Administration de los EE.UU.	Debido a la ausencia de eficacia comprobada o de resultados contradictorios en los ensayos clínicos disponibles, no existen en la actualidad fármacos aprobados por la Food and Drug Administration de los EE.UU. para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.	D
6	15%.	Aunque se requieren más investigaciones para comprender con precisión la participación de los factores ambientales y ocupacionales en el riesgo de EPOC, la información en conjunto sugiere que en aproximadamente el 15% de los casos, la enfermedad no es secundaria al tabaquismo.	A