

Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 3, Número 6, junio 2017

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

Artículos distinguidos

A - Impacto de la vacuna conjugada antineumocócica en la reducción de la neumonía adquirida en la comunidad en niños
Altacilio Nunes, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Complicaciones Pulmonares Infecciosas y no Infecciosas en las Inmunodeficiencias Primarias
Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A y colaboradores
Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology
27(4), Abr 2017..... 8

2 - Papel de los Macrólidos en la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal y sin Poliposis Nasal
Oakley G, Harvey R, Lund V
Current Allergy and Asthma Reports
17(30), May 2017..... 11

3 - Enfermedad Respiratoria Exacerbada por la Aspirina: Una Actualización
Le Pham D, Lee J, Park H
Current Opinion in Pulmonary Medicine
23(1):89-96, Ene 2017..... 14

Novedades seleccionadas

4 - Montelukast y Levocetirizina o Fexofenadina en la Rinitis Alérgica
Mahatme M, Dakhale G, Wankhede S y colaboradores
Indian Journal of Pharmacology
48(6):649-653, Nov 2016..... 16

5 - El Sexo y el Riesgo de Obstrucción Bronquial en los Fumadores
Amaral A, Strachan D, Burney P, Jarvis D
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
195(9):1226-1235, May 2017..... 17

6 - Patrones de Uso del Roflumilast en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Holm C, Holm J, Nørgaard A, Godtfredsen N
European Clinical Respiratory Journal
4(1), Ene 2017..... 19

7 - Tratamiento Antibiótico Apropriado en los Sujetos de Edad Avanzada con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Complicada con Neumonía Grave
Xiao B, Wang M, Sun J y colaboradores
Experimental and Therapeutic Medicine
13(4):1485-1489, Abr 2017..... 21

Contacto directo..... 22
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 23-24

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
Administración Hospitalaria.....	6, 7
Alergia.....	1-4
Anatomía Patológica.....	2
Atención Primaria.....	A, 2, 5, 6
Bioquímica.....	2, 7
Cardiología.....	2
Cuidados Intensivos.....	7
Diagnóstico por Imágenes.....	1
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 2, 7
Educación Médica.....	2, 6
Endocrinología y Metabolismo.....	5
Epidemiología.....	A, 1, 5-7
Farmacoeconomía.....	4
Farmacología.....	1-4, 6, 7
Genética Humana.....	1, 5
Geriatría.....	2, 5-7
Infectología.....	A, 1, 2, 7
Inmunología.....	1, 2, 4
Medicina del Trabajo.....	4
Medicina Familiar.....	A, 2, 4-6
Medicina Farmacéutica.....	1-3, 6, 7
Medicina Interna.....	1, 2, 4-7
Medicina Preventiva.....	5
Neumonología.....	A, 1-3, 5-7
Otorrinolaringología.....	1, 2, 4
Pediatría.....	A, 1, 2, 4
Reumatología.....	1
Salud Pública.....	A, 5-7
Toxicología.....	5, 6
Trasplantes.....	1



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora
Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordaño, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco[†], Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, 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, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, 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

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 Temáticas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente 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

Colección Trabajos Distinguidos

Serie Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Prof. Dr. Domingo Palmero

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

The impact of pneumococcal conjugate vaccine on the reduction of community-acquired pneumonia in children

Altacilio Nunes

Profesor, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) representan un importante problema de salud pública en niños en todo el mundo, sobre todo, lactantes y aquellos con edad inferior a los 5 años. Las NAC son responsables de un gran número de internaciones hospitalarias y de la alta tasa de mortalidad infantil y de niños de hasta 5 años de edad. Ante este escenario, los costos financieros son altos para los sistemas de salud, además de impactar negativamente en los indicadores de salud de una manera general.

Consciente de la necesidad de alterar este problema, la Organización Mundial de la Salud ha estimulado la aplicación de medidas efectivas de prevención y lucha contra la aparición de las NAC entre los niños. Entre tales medidas, se puede destacar la incorporación de la inmunización activa con el uso de las vacunas antineumocócicas conjugadas 7-valente, 10-valente y 13-valente, indicadas para lactantes, así como la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente indicada para niños con más de 2 años de edad y adultos, incluidos los ancianos.

Frente a esto, en el año 2010, con el objetivo principal de reducir la presencia de la enfermedad neumocócica grave, el Ministerio de Salud de Brasil incorporó la vacuna neumocócica 10-valente en el calendario de inmunización de niños menores de 2 años de edad, añadiéndola obligatoriamente al Programa Nacional de Inmunización (PNI). Por lo tanto, con el fin de medir el resultado de esta medida preventiva adoptada en Brasil, el objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de dicha vacunación sobre la incidencia de enfermedades respiratorias infecciosas,

incluidas las NAC, en niños menores de 2 años, antes de la introducción de la vacuna neumocócica 10-valente en el PNI y después de dicha estrategia.

Se realizó un estudio transversal que involucró a los centros de atención primaria en salud y las redes de hospitales de una ciudad en el Estado de Minas Gerais, Brasil, entre 2009 y 2012. La investigación fue realizada teniendo como unidades de estudio las atenciones médicas en ambulatorios de pediatría registrados entre 2009 y 2012, con filtros para la edad del paciente, el médico asistente, la unidad de atención ambulatoria y la unidad de salud de la familia. Se llevó a cabo una investigación para identificar casos de NAC, otitis media aguda (OMA) y sinusitis aguda como diagnósticos esencialmente clínicos. Los datos fueron registrados con base en el diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CID) códigos: A40.3, J13, J15.8, J15.8, J15.9, J18.9, J18.9, J18.0; todas las demás admisiones fueron excluidas. El nombre del paciente, la edad, el sexo, el diagnóstico, la dirección y la filiación se recopilaron a partir de estos registros. Para analizar la asociación entre variables, la razón de la prevalencia (RP) con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95% se utilizó como medida de efecto. Para evaluar las diferencias entre medidas de tendencia central, se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes (medias) y la prueba de Wilcoxon para las medianas. En el análisis de la diferencia entre proporciones, se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado. El cálculo del tamaño de la muestra fue necesario, porque se incluyeron todos los niños vacunados en el período indicado. Este estudio comparó las tasas de internación y atención ambulatoria entre niños con diagnóstico de NAC, OMA y sinusitis en una ciudad del estado de Minas Gerais (MG) en el período 2009-2012. La comparación evaluó diferencias en casos antes de la introducción de la vacuna anti-neumocócica 10-valente y después de ésta en el calendario recomendado en el PNI por el Ministerio de Salud. Fue evaluado un total de 377 registros (198 niños y 179 niñas), incluidos los niños hospitalizados o aquellos tratados de manera ambulatoria para una de las tres enfermedades respiratorias mencionadas. Se observó

una reducción del 40% en la prevalencia de NAC luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada. Los niños de sexo masculino fueron un 28% más propensos a manifestar la enfermedad. La RP de 1.96 (IC 95%: 1.52 a 2.53; $p < 0.05$) sugirió que la ausencia de vacunación se asoció con la aparición de NAC, puesto que la prevalencia de la referida enfermedad fue un 70% menor (RP = 0.30; IC 95%: 0.24 a 0.37; $p < 0.05$) en niños vacunados, como se recomienda, en comparación con los niños con la vacunación tardía, lo que sugiere que el esquema de vacunación actualizado mejora la protección. La vacunación no protegió a los niños contra la aparición de OMA o sinusitis.

La prevención de enfermedades y las medidas de promoción de la salud son el objetivo principal en los programas de salud pública, por lo que los programas de vacunación pueden contribuir con mejoras de los estándares de salud de la población. En esta década, se verificó que

las vacunas implementadas por las políticas de inmunización, incluidas las vacunas conjugadas neumocócicas, constituyen medidas seguras y eficaces en la reducción de la enfermedad y de la muerte causada por *Streptococcus pneumoniae*. En países donde la vacunación fue implementada y mantenida con alta cobertura, la reducción de la enfermedad neumocócica invasiva fue clínica y estadísticamente significativa. De la misma manera, este estudio demostró una reducción del número de niños afectados por NAC. Sin embargo, para maximizar los efectos de la vacuna, la cobertura poblacional homogénea debe ser el objetivo de todas las unidades de atención primaria en salud, ya que, en el presente estudio, la inmunización con la vacuna neumocócica 10-valente redujo significativamente el número de casos de neumonía en los niños durante el período de estudio. Se necesitan investigaciones prospectivas para confirmar la eficacia de la vacuna contra la enfermedad neumocócica.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

CID, Clasificación Internacional de Enfermedades; IC, intervalo de confianza; NAC, neumonías adquiridas en la comunidad; OMA, otitis media aguda; PNI, Programa Nacional de Inmunización; RP, razón de la prevalencia

Autoevaluación del artículo

Las neumonías adquiridas en la comunidad representan un importante problema de salud pública en los niños.

Indique la franja etaria más afectada por la presencia de neumonía adquirida en la comunidad:

A, Lactantes y niños de hasta 5 años de edad; B, Niños mayores de 10 años; C, Recién nacidos; D, Niños mayores de 12 años; E, Ninguna de las mencionadas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/155276

Cómo citar este artículo

Nunes A. Impacto de la vacuna conjugada antineumocócica en la reducción de la neumonía adquirida en la comunidad en niños. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(6):4-6, Jun 2017.

How to cite this article

Nunes A. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on the reduction of community-acquired pneumonia in children. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(6):4-6, Jun 2017.

Bibliografía recomendada

Ballalai I, Migowski E, Kfoury R, Brandileone MCC. Doença Pneumocócica Invasiva (DPI). Importância e impacto na saúde. Ano II, n. 12. Informativo da Sociedade Brasileira de Imunização 1-12, 2008.

Bedran RM, Andrade CR, Ibiapina CC, Fonseca MTM, Alvim CG, Bedran MBM. Pneumonias adquiridas na comunidade na infância e adolescência. *Rev Med Minas Gerais* 22 (supl 7):40-47, 2012.

Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* 29:301-303, 2010.

Block SL, Hedrick J, Harrison C. Routine use of Prevnar in a pediatric practice profoundly alters the microbiology of acute otitis media. Paper presented at: Pediatric Academic Society Annual Meeting; Seattle, WA, 2003.

Brook I, Gobar AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:575-579, 2007.

Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE, WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO Estimates of the Causes of Death in Children. *Lancet* 365:1147-1152, 2005.

Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, Silvano-Neto AM, Daltro CH, Brandão MA, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol* 57:185-189, 2008.

Cherpillod J. Acute otitis media in children. *Int J Gen Med* 4:421-423, 2011.

conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 46:1664-1772, 2008.

Felix F, Gomes GA, Cabral GAPS, Cordeiro JR, Tomita S. The role of new vaccines in the prevention of otitis media. *Rev Bras Otorrinolaringol* 74:613-616, 2008.

Greenberg D. The shifting dynamics of pneumococcal invasive disease after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine: toward the new pneumococcal conjugated vaccines. *Clin Infect Dis* 49:213-215, 2009.

Inge A, Arne SS. Mortalidade por pneumonia entre

crianças brasileiras: uma história de sucesso. *J Pediatr* 8:85-87, 2011.

Laval CB, Andrade AL, Pimenta FC, Andrade JG, Oliveira RM, Silva AS, et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect* 12:50-55, 2006.

Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CME, et al. Colonização da orofaringe de crianças por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches de Taubaté (SP): correlação entre os principais sorotipos e a vacina conjugada heptavalente. *J Pediatr* 79:215-220, 2003.

Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 10:811-813, 2004.

Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in Otitis Media-related Health Care Utilization in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr* 168:68-75, 2014.

Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Avaliação de impacto na saúde das ações

de saneamento: marco conceitual e estratégia metodológica. Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. 2008: 20 Anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. II- Série G, Estatística e Informação em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunization in Two Boston Communities: Changes in Serotypes and Antimicrobial Susceptibility Among *Streptococcus pneumoniae* Isolates. *Pediatr Infect Dis J* 23:1015-1022, 2004.

Rodrigues FE, Tatto RB, Vauchinski L, Leães LM, Rodrigues MM, Rodrigues VB, et al. Mortalidade por pneumonia em crianças brasileiras até 4 anos de

idade. *J Pediatr* 87:111-114, 2011.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Org* 86:408-416, 2008.

Sáfadi MAP. Critérios sorológicos de proteção contra doença invasiva em crianças após vacina pneumocócica conjugada. *Rev Pediatr Mod* 43:251-255, 2007.

Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 24:10-16, 2005.

Sih TM, Bricks LF. Otimizando o diagnóstico para o tratamento adequado das principais infecções

agudas em otorrinolaringologia: tonsilite, sinusite e otite média. *Rev Bras Otorrinolaringol* 74:755-762, 2008.

Tamayo R, Caridad M, Bastart O, Emma A. Morbilidad por infecciones respiratorias agudas en pacientes menores de 5 años. *MEDISAN*, Santiago de Cuba 17:9073-9078, 2013.

Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal

Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 361:2189-2195, 2003.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa 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

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 - Complicaciones Pulmonares Infecciosas y no Infecciosas en las Inmunodeficiencias Primarias

Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A y colaboradores

Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan; Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán

[*Infectious and Non-Infectious Pulmonary Complications in Primary Immunodeficiencies*]

Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 27(4), Abr 2017

Las enfermedades respiratorias son la manifestación principal y más frecuente en las inmunodeficiencias primarias y representan una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en estos enfermos. El diagnóstico temprano y el tratamiento apropiado ayudan a retrasar la progresión del daño pulmonar.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos asociados con una o más anomalías del sistema inmunitario; las IDP incluyen cuadros leves hasta formas graves, como la inmunodeficiencia grave combinada (*severe combined immunodeficiency* [SCID]). Las infecciones recurrentes y crónicas son las manifestaciones clínicas principales en los enfermos con IDP; sin embargo, también pueden aparecer trastornos autoinmunes y linfoproliferativos y tumores malignos.

La incidencia y prevalencia de todas las formas de IDP se desconocen, pero se estima que 1 de cada 10 000 a 1 de cada 600 sujetos presentan alguna forma de IDP. En los últimos años, los avances en genética molecular permitieron identificar numerosos genes involucrados en estas enfermedades y comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos responsables. El tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina (Ig) G es el indicado en muchas formas de IDP; los antibióticos, los inmunomoduladores, la cirugía, el trasplante de precursores hematopoyéticos y pulmonar y las terapias sintomáticas son alternativas específicas en determinadas IDP.

Las complicaciones pulmonares son comunes en los enfermos con IDP y contribuyen considerablemente en la morbilidad y mortalidad. Las infecciones respiratorias recurrentes representan, a menudo, el primer signo de alarma y son una causa frecuente de mortalidad en los enfermos con IDP. Los

trastornos respiratorios incluyen las enfermedades infecciosas agudas y crónicas por gérmenes comunes, oportunistas o atípicos, los trastornos de la regulación inmunológica (autoinmunidad, alergia y enfermedades linfoproliferativas), las anomalías estructurales y los tumores. Las enfermedades respiratorias, en los pacientes con IDP, son una causa importante de morbilidad y se asocian con índices de mortalidad del 30% al 65%; el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado de las IDP pueden retrasar la progresión de las complicaciones pulmonares. En el presente trabajo se revisaron las complicaciones del tracto respiratorio superior e inferior en los pacientes con IDP.

Enfermedades de las vías aéreas superiores Rinosinusitis

La rinosinusitis (RS) es la inflamación de los senos paranasales y la cavidad nasal; la RS puede ser aguda o crónica (más de 12 semanas de duración). El diagnóstico de RS se basa en los signos y síntomas clínicos, como la obstrucción nasal crónica, la rinorrea mucopurulenta, el drenaje posnasal y la tos. Las infecciones graves de los senos paranasales (más de 2 en los niños y de 4 en los adultos) en el transcurso de un año representan uno de los 10 signos de alerta de las IDP, propuestos por la *Jeffrey Modell Foundation* (JMF). La RS es muy frecuente en los enfermos con IDP, pero su frecuencia varía considerablemente, entre 10% y 54%, según el tipo de IDP. La RS es la enfermedad otorrinolaringológica más frecuente en las inmunodeficiencias en las cuales predomina la deficiencia de anticuerpos.

Las inmunodeficiencias humorales, como la agammaglobulinemia, la deficiencia selectiva de IgA, la deficiencia de subclases de IgG, la inmunodeficiencia común variable (*common variable immunodeficiency* [CVID]) y la deficiencia específica de anticuerpos son las IDP que, con mayor frecuencia, se asocian con RS. En el último caso, los enfermos presentan niveles normales de IgG, pero tienen respuesta anormal a los polisacáridos.

La RS recurrente compromete significativamente la calidad de vida de los enfermos. Los estudios diagnósticos consisten en la determinación de los niveles séricos de anticuerpos (IgG, IgA e IgM), la presencia de anticuerpos específicos luego de la inmunización con vacunas proteicas (toxoides tetánico) y con polisacáridos (vacunas neumocócicas), la determinación de la concentración del complemento sérico y el recuento y la función de los linfocitos T (pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada y recuento de células T por citometría de flujo). El estudio



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

de las subclases de IgG no debe solicitarse de manera rutinaria, ya que la relación entre la deficiencia de subclases de IgG y la RS recurrente es controvertida; además, la relevancia clínica de los niveles anormales de subclases de IgG en los pacientes con infecciones recurrentes no se conoce con precisión.

Al igual que en los enfermos sin compromiso inmunológico, la RS puede ser tratada con medidas farmacológicas o cirugía. Los antibióticos de amplio espectro, los lavados nasales con solución salina, los agentes antiinflamatorios y la terapia de reemplazo con IgG pueden reducir la frecuencia y la gravedad de la sinusitis en los pacientes con IDP. La cirugía de los senos paranasales se asociaría con los mismos beneficios que se logran en los pacientes inmunocompetentes, en términos clínicos y de la calidad de vida.

Otitis media

La otitis media (OM) es un grupo de enfermedades infecciosas o inflamatorias del oído medio, de aparición en la infancia o, menos frecuentemente, en la edad adulta. El antecedente de 4 o más infecciones graves del oído medio por año representa un signo de alerta de IDP, y la OM recurrente se considera una de las infecciones más frecuentes en los pacientes con diferentes formas de IDP. Sin embargo, la frecuencia difiere considerablemente según el tipo de IDP; en un estudio, ésta fue del 71.6%, sustancialmente más alta en comparación con la de los pacientes sin anormalidades inmunológicas.

En un trabajo, prácticamente todos los enfermos con diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (*X-linked agammaglobulinemia* [XLA]) después del primer año de vida tuvieron antecedente de OM recurrente; otro estudio confirmó la prevalencia elevada de OM aguda en los pacientes con XLA (81.1%). En un estudio de Irán, la OM crónica fue la complicación crónica más frecuente. En cambio, en comparación con los enfermos con agammaglobulinemia, la frecuencia de OM es más baja entre los pacientes con CVID. Se demostró que la OM es más común en los niños con CVID, en comparación con los adultos; la diferencia podría obedecer a las características anatómicas de las vías aéreas superiores en los niños. La OM puede ser más grave en los enfermos con trastornos en la síntesis de anticuerpos contra los polisacáridos, en asociación con la deficiencia de subclases de IgG y la deficiencia selectiva de IgA. Se considera que la IgG₂ confiere protección contra los polisacáridos; en los pacientes con OM, los niveles de IgG₂ pueden estar en el límite inferior de la normalidad. Las complicaciones pulmonares y de los senos paranasales y la OM son más frecuentes en los enfermos con deficiencia predominante de anticuerpos, en comparación con los pacientes con inmunodeficiencia combinada.

Angioedema de laringe

El angioedema es el edema, habitualmente asimétrico, atribuible al aumento de la permeabilidad vascular. Aunque el angioedema puede afectar la capa

mucosa y el tejido subcutáneo en cualquier órgano, el compromiso del tracto respiratorio es potencialmente fatal por la obstrucción y la asfixia. El angioedema hereditario (AEH) es una de las causas de angioedema de laringe.

El AEH es un trastorno monogénico del sistema de complemento, atribuible a la menor síntesis o la disfunción del inhibidor de C1 esterasa (C1INH), con una prevalencia de 1 caso por cada 50 000 sujetos. A diferencia de otras formas de angioedema adquirido, el tratamiento del AEH, una enfermedad potencialmente fatal, consiste en la administración de C1INH purificado o recombinante o antagonistas de los receptores de la bradiquinina.

Vías aéreas inferiores

Las vías aéreas inferiores se comprometen como consecuencia de infecciones y complicaciones no infecciosas (adenopatías del hilio y mediastinales y enfermedades pulmonares restrictivas y obstructivas). Las complicaciones no infecciosas, por lo general, obedecen a múltiples factores, entre ellos la inflamación crónica, la autoinmunidad, la alergia, las enfermedades malignas y los efectos adversos de los fármacos.

Neumonía

La neumonía es un trastorno inflamatorio del pulmón, a menudo secundario a la infección por bacterias, virus u otros organismos. Sin embargo, en los enfermos con IDP, el compromiso pulmonar puede ser no infeccioso. La neumonía es una de las complicaciones más frecuentes de las IDP y determina el pronóstico de los enfermos. La presencia de más de 2 y 3 episodios de neumonía por año en los niños y adultos, respectivamente, se considera uno de los 10 signos de alarma de las IDP.

La neumonía recurrente es una de las manifestaciones más comunes, importantes y típicas de las IDP con deficiencia predominante de anticuerpos. Se estima que alrededor de las dos terceras partes de los enfermos con CVID han presentado al menos un episodio de neumonía, antes del diagnóstico; muchos pacientes tienen antecedente de varias neumonías. Se comprobó que los niveles séricos de IgG son más bajos en los sujetos con CVID y neumonía recurrente, en comparación con aquellos sin neumonía. En un estudio, el 62% de los enfermos con XLA presentó neumonía; en los sujetos con XLA y CVID, las neumonías aparecen luego de los primeros 6 meses de vida cuando desaparecen los anticuerpos maternos. La neumonía también es frecuente en los pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X, deficiencia NEMO y síndrome de Wiskott-Aldrich (81%, 31% y 45%, respectivamente).

En los enfermos con IDP, la neumonía puede ser grave y requerir tratamiento de reemplazo con dosis altas de Ig, antibióticos por vía intravenosa o internación. La terapia de reemplazo con IgG evita las neumonías y, de esta forma, disminuye el riesgo de complicaciones asociadas, como bronquiectasias y enfermedad pulmonar crónica. Debido a la participación de un

amplio espectro de patógenos, en la inmunodeficiencia combinada y en los defectos de la fagocitosis, el o los organismos causales deben ser correctamente identificados para poder indicar el tratamiento antibacteriano apropiado. La cavitación, por necrosis o infección micótica, puede observarse en la radiografía. El tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, en los defectos de la fagocitosis, y el trasplante de precursores hematopoyéticos, en los enfermos con inmunodeficiencia combinada, pueden retrasar la aparición de complicaciones.

La neumonía no infecciosa es una complicación de la deficiencia de adenosina desaminasa, asociada con la acumulación de adenosina en los alvéolos, la proteinosis alveolar pulmonar (un defecto de la fagocitosis, vinculado con la acumulación de surfactante en los alvéolos), y la neumonía por aspiración, en la inmunodeficiencia combinada con defectos neurológicos (por ejemplo, la ataxia-telangiectasia).

Bronquitis

El 70% al 80% de los enfermos con IDP presentan infecciones respiratorias recurrentes, entre ellas bronquitis aguda y crónica. Al igual que la neumonía, la bronquitis es más frecuente en los pacientes con deficiencia de anticuerpos, y especialmente en la deficiencia selectiva de IgG₃ e IgG₄. En una serie, la prevalencia de bronquitis en los pacientes con CVID fue del 54.4%; en otro estudio, el 78% de los enfermos con XLA presentó bronquitis. La deficiencia de subclases de IgG puede acompañarse de fenotipos de bronquitis asociados con exacerbaciones, declinación de la función pulmonar y pronóstico más desfavorable. La bronquitis recurrente se define en presencia de tres o más episodios de bronquitis aguda por año.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias son la dilatación crónica y anormal de las vías aéreas, secundaria a los trastornos de la depuración de diferentes microorganismos y las infecciones recurrentes. En estudios previos se comprobó que en el 26% al 53% de los enfermos con bronquiectasias no se conoce la etiología. Las IDP son, sin embargo, una causa importante de bronquiectasias, ya que predisponen a las infecciones pulmonares y la inflamación crónica de las vías aéreas.

La mayoría de los enfermos con hipogammaglobulinemia tiene bronquiectasias; los enfermos con IDP con predominio de deficiencia de anticuerpos son particularmente vulnerables a presentar este tipo de complicación. En una revisión sistemática, la prevalencia de bronquiectasias en estos enfermos fue del 17% al 76%; más del 70% de los enfermos con CVID presenta bronquiectasias y engrosamiento de la pared alveolar. La frecuencia en los pacientes con XLA es cercana al 32%. La

incidencia y gravedad de las bronquiectasias podrían ser más pronunciadas en los pacientes con CVID, en comparación con los sujetos con XLA, probablemente porque, en este caso, el diagnóstico y el tratamiento se realizan más precozmente. La deficiencia de vitamina D de distinta gravedad en los pacientes con CVID, aumentaría el riesgo de bronquiectasias. En la deficiencia selectiva de IgA y de subclases de IgG, la prevalencia de bronquiectasias es muy inferior, en comparación con la que se observa en la XLA y la CVID. Sin embargo, la correlación exacta entre las bronquiectasias y la deficiencia de subclases de IgG no se conoce con precisión. En un estudio, el 58% de los enfermos con deficiencia específica de anticuerpos presentó bronquiectasias idiopáticas; en otro trabajo, la frecuencia fue del 4% al 11%. La frecuencia de bronquiectasias es mucho más baja en otras IDP, como el síndrome de hiper-IgE, los defectos de la fagocitosis y la deficiencia del transportador de péptidos antigénicos (*transporter antigen peptide* [TAP]). La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la resonancia magnética son estudios útiles para la identificación de las bronquiectasias; el reconocimiento de la causa permite seleccionar el tratamiento específico, por ejemplo, la terapia de reemplazo con IgG en dosis altas, y retrasar la progresión del daño pulmonar irreversible.

Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son afecciones inflamatorias crónicas muy frecuentes en los pacientes con IDP. Los síntomas suelen aparecer tardíamente, en asociación con la presencia de fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, *cor-pulmonale* e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con IDP e infecciones respiratorias recurrentes, y especialmente aquellos con deficiencia de anticuerpos, tienen EPI con mayor frecuencia que la esperada en la población general. Los enfermos con deficiencia de subclases de IgG, ataxia-telangiectasia y enfermedad granulomatosa crónica son particularmente vulnerables a presentar EPI, asociadas con importante morbilidad y mortalidad. No existen criterios unánimes para el tratamiento de las EPI.

Los pacientes con IDP tienen riesgo aumentado de presentar trastornos autoinmunes sistémicos (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, vasculitis, Sjögren y esclerodermia) que afectan el tejido respiratorio intersticial; estas formas autoinmunitarias de EPI tienden a responder mejor al tratamiento con rituximab o agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa, en comparación con las formas idiopáticas. Las EPI también pueden observarse en los pacientes con defectos de la fagocitosis (síndrome antifosfolípídico) y en las deficiencias del sistema de complemento (lupus eritematoso sistémico y vasculitis). La disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono suele ser el primer signo, en los pacientes con EPI. El ultrasonido pulmonar es útil para la detección de EPI; el diagnóstico, sin embargo, debe confirmarse por medio de TCAR. La pirfenidona y el nintedanib son agentes antifibróticos que se utilizan en los pacientes con EPI.

La enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (*granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease* [GLILD]) es la expresión pulmonar de una enfermedad que afecta múltiples órganos y que incluye distintas formas de compromiso pulmonar. La GLILD suele asociarse con citopenia difusa autoinmune, adenopatías, esplenomegalia y enfermedad granulomatosa extrapulmonar, por lo general, en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal. La etiología de los granulomas no caseificantes no se conoce, pero los niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa y ciertos virus (herpes virus humano tipo 8, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus) podrían tener un papel etiopatogénico. Debido a que no se han referido casos de GLILD en la XLA, la disfunción de los linfocitos T podría ser crucial en esta forma de IDP.

La GLILD es la forma de EPI más frecuente en los enfermos con IDP y la que se asocia con pronóstico más desfavorable. Su aparición se vincula con riesgo aumentado de trastornos linfoproliferativos. La tomografía computarizada por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa podría ser particularmente útil para el estudio de los enfermos con GLILD y para monitorizar la respuesta al tratamiento. El tratamiento de reemplazo con IgG parece ser útil para evitar la progresión de la enfermedad. Algunos grupos, sin embargo, consideran que los corticoides en dosis altas representan la terapia de primera línea.

Neumonía organizada

La neumonía organizada (NO, o bronquiolitis obliterante con NO) es una forma infrecuente de presentación de las IDP; se considera una respuesta epitelial inespecífica a agentes infecciosos, inflamación o fibrosis. La bronquiolitis obliterante con NO se observa en los pacientes con inmunodeficiencia combinada y con deficiencia predominante de anticuerpos. La espirometría revela un patrón restrictivo, de leve a moderado.

Otras formas de compromiso pulmonar

Las IDP pueden asociarse con adenopatías del hilio o mediastinales, en relación con infecciones del tracto respiratorio inferior, trastornos linfoproliferativos o tumores malignos, hiperreactividad de las vías aéreas, como asma, y disgenesia pulmonar. El compromiso pulmonar también puede ser secundario al tratamiento de base con terapia de reemplazo con IgG (eventos tromboembólicos como reacciones tardías).

Conclusión

El sistema respiratorio frecuentemente se compromete en los pacientes con IDP; las complicaciones respiratorias suelen ser la primera manifestación clínica de estas enfermedades. El reconocimiento precoz y el tratamiento apropiado pueden mejorar el pronóstico.

2 - Papel de los Macrólidos en la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal y sin Poliposis Nasal

Oakley G, Harvey R, Lund V

University of Utah, Salt Lake, EE.UU.; University of New South Wales, Sidney, Australia

[*The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP)*]

Current Allergy and Asthma Reports 17(30), May 2017

El tratamiento prolongado con dosis bajas de macrólidos podría ser una alternativa terapéutica válida en ciertos pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal o sin ésta. La selección adecuada de los enfermos es fundamental para maximizar el beneficio y minimizar los riesgos asociados con esta forma de terapia.

Los macrólidos como agentes inmunomoduladores

Los antibióticos macrólidos son eficaces para el tratamiento de la rinosinusitis crónica (RSC). La eritromicina y los macrólidos que se crearon con posterioridad (claritromicina, azitromicina y roxitromicina) inhiben la síntesis de proteínas bacterianas, al interferir con el ensamblaje de la subunidad ribosomal 50S. Además de los efectos antibacterianos, los macrólidos tienen propiedades antiinflamatorias, motivo por el cual son ampliamente utilizados en un amplio espectro de enfermedades inflamatorias, especialmente en la panbronquiolitis difusa (*diffuse panbronchiolitis* [DPB]), un trastorno no eosinofílico de las vías aéreas inferiores, muy frecuente en Japón.

Los macrólidos disminuyen la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa, por su sigla en inglés). En los estudios clínicos se comprobó una reducción de los niveles de IL-8 en el lavado nasal; la IL-8 es un agente quimiotáctico para los neutrófilos y se considera uno de los principales mediadores de la respuesta inflamatoria en algunos subtipos de RSC. Cabe destacar que los corticoides y otros inmunosupresores no ejercen efectos inhibitorios sobre la IL-8.

En los estudios *in vitro*, los macrólidos inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos, el estallido respiratorio, la adherencia celular y la fagocitosis y motivan la desgranulación de estas células, con la liberación de moléculas antimicrobianas, y la apoptosis celular. La eritromicina disminuye los niveles de leucotrieno B₄, otro agente quimiotáctico para los neutrófilos, en el lavado broncoalveolar (LBA).

Beneficios de los macrólidos en las enfermedades de las vías aéreas inferiores

La DPB es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, común en los pacientes japoneses; se caracteriza por bronquiolitis crónica recurrente y peribronquiolitis, con obstrucción aérea, como consecuencia de la formación de folículos linfoides, granulomas y tejido cicatrizal. La enfermedad se asocia con índices altos de mortalidad. En un estudio, el

tratamiento con dosis bajas de eritromicina mejoró la supervivencia a los 10 años, del 12% al 90%; la terapia también indujo mejoras en las variables clínicas y radiográficas. Los niveles máximos de eritromicina en sangre y esputo estuvieron por debajo de la concentración inhibitoria mínima para los patógenos clínicamente más relevantes, como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*; por lo tanto, el beneficio no obedece a los efectos antimicrobianos.

Los resultados tan favorables observados con los macrólidos en la DPB motivaron el uso de estos fármacos en otras enfermedades crónicas de las vías aéreas, como la fibrosis quística (FQ), las bronquiectasias no asociadas con la FQ, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma no eosinofílica, la bronquiolitis infecciosa y la bronquiolitis obliterante. Al igual que en la DPB, en la FQ y en las bronquiectasias no asociadas con la FQ se observan infiltrados neutrofilicos. Diversos estudios clínicos demostraron que el tratamiento prolongado con dosis bajas de macrólidos se asocia con mejoras importantes de la calidad de vida y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, y con reducción del índice de exacerbaciones agudas. En los enfermos con bronquiectasias no asociadas con la FQ, el mismo esquema de tratamiento indujo reducciones en los índices de exacerbaciones, la producción de moco y los niveles de marcadores inflamatorios, como IL-8, en el LBA. Sin embargo, en algunos casos, el tratamiento sostenido con dosis bajas de macrólidos también se asoció con índices aumentados de bacterias resistentes.

En un estudio en pacientes con EPOC, el uso prolongado de macrólidos redujo la frecuencia de exacerbaciones y mejoró la calidad de vida; en los enfermos con asma no eosinofílica, el tratamiento con azitromicina durante 6 meses mejoró la hiperreactividad bronquial a la metacolina.

Propiedades farmacocinéticas de los macrólidos

Estos antibióticos se asocian con un amplio volumen de distribución, concentraciones tisulares elevadas e importante acumulación intracelular, especialmente en los leucocitos, de modo que se logra una liberación apropiada en los sitios de inflamación. Estas ventajas también permiten la administración a intervalos prolongados. Diversos estudios revelaron que la concentración de azitromicina en la mucosa de los senos paranasales es considerablemente más alta, respecto de la que se detecta en sangre. Los niveles fueron 3 y 5 veces más altos en los senos paranasales, en comparación con la concentración plasmática, luego de la administración de azitromicina de liberación inmediata y prolongada, respectivamente; los niveles elevados en los senos paranasales persistieron hasta 120 horas. La exposición a la azitromicina en el tejido de los senos paranasales parece ser 28.2 veces más

alta, respecto de la del plasma, a las 24 horas de la ingesta de comprimidos de liberación prolongada, y hasta 21 veces superior, luego del tratamiento con azitromicina de liberación inmediata. Sin embargo, de manera independiente del preparado utilizado, las concentraciones se mantuvieron detectables en el tejido de los senos paranasales hasta 6 días, como mínimo. El volumen de distribución de la azitromicina es de 30 l/kg, en tanto que la depuración del plasma es de 50 l/hora. La vida media de la azitromicina es de 50 horas, luego de la administración por vía intravenosa, y de 70 horas, después de la ingesta. Luego del tratamiento con una única dosis de 500 mg de azitromicina por vía oral, la concentración plasmática máxima es de 0.2 a 0.4 mg/l; el tiempo hasta la concentración máxima es de 2 a 4 horas.

Seguridad de los macrólidos

Los macrólidos se asocian con efectos adversos cardiovasculares (prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes*) y gastrointestinales (por el aumento de la motilidad intestinal) y con hipoacusia neurosensorial. Además, al inhibir la CYP3A4 del sistema enzimático hepático P450, se asocia con importantes interacciones farmacológicas, por ejemplo, con la warfarina, la cisaprida, las benzodiazepinas, la clozapina, la ciclosporina, la terfenadina, la loratadina y las estatinas. A diferencia de otros macrólidos, la azitromicina no interactúa con la CYP3A4.

Los macrólidos se asocian con riesgo potencial de efectos cardíacos proarrítmicos, por su interacción con la corriente rectificadora tardía de $K^+ I_{Kr}$ en las células miocárdicas, involucrada en la repolarización ventricular. En un estudio, el riesgo de mortalidad cardiovascular se duplicó en los pacientes tratados con eritromicina por vía oral, en comparación con los sujetos que no recibieron antibióticos. El riesgo fue cinco veces más alto cuando la eritromicina se usó, en simultáneo, con otros inhibidores de la CYP3A4.

En un estudio observacional realizado con 3000 enfermos con exacerbaciones agudas de la EPOC y neumonía extrahospitalaria, el tratamiento con claritromicina aumentó significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria. En un trabajo danés en el cual se comparó el riesgo cardiovascular asociado con la claritromicina, la roxitromicina y la penicilina V, el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares estuvo considerablemente aumentado en los enfermos que recibieron claritromicina, en comparación con los pacientes tratados con roxitromicina o penicilina. La mayoría de los pacientes que presentaron arritmias cardíacas en el contexto del tratamiento con macrólidos presentaban factores de riesgo preexistentes. La información en conjunto sugiere que, en ausencia de estas condiciones, el uso de dosis estándares de macrólidos no se asocia con riesgo incrementado de arritmias cardíacas. En este escenario, la utilización de dosis bajas durante períodos prolongados podría ser, incluso, más segura. No obstante, antes de indicar este tipo de tratamiento,

el enfermo debe ser correctamente evaluado y se recomienda la realización de un electrocardiograma.

Papel de los macrólidos en las exacerbaciones de la RSC

Aunque las penicilinas representan la terapia antimicrobiana de primera línea para las exacerbaciones infecciosas de la RSC, la eritromicina es el antibiótico indicado en los pacientes con alergia a la penicilina. La dosis terapéutica debe administrarse durante 10 días. Los macrólidos son eficaces en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, y especialmente por la acumulación en los leucocitos, la administración por vía oral de 500 mg durante 3 días, o el uso de una única dosis de 1 a 1.5 g, suele ser apropiada.

Papel de los macrólidos en los distintos fenotipos de RSC

Se reconocen dos fenotipos de RSC: la RSC con pólipos nasales (RSCcPN) y la RSC sin pólipos nasales (RSCsPN). Debido a que ambas son enfermedades inflamatorias de los senos paranasales, los corticoides representan la primera línea terapéutica en el corto plazo y después de la cirugía de los senos paranasales.

La RSCcPN se caracteriza por la inflamación mediada predominantemente por linfocitos T colaboradores (Th, *T helpers*) 2 e infiltrados eosinofílicos; este fenotipo, por lo general, responde favorablemente al tratamiento con corticoides. Sin embargo, no todos los pacientes con RSCcPN responden igualmente bien a esta forma de terapia. De hecho, un subgrupo de enfermos con RSCcPN presenta resistencia al tratamiento con corticoides tópicos u orales, y se considera que presentan enfermedad pertinaz. Estos enfermos son los que podrían beneficiarse, en particular, con la terapia prolongada con macrólidos, en dosis bajas.

Se ha visto que los pacientes con inflamación eosinofílica (76.5% de los casos) habitualmente responden al tratamiento con corticoides por vía oral, el cual se asocia con reducción significativa del tamaño de los pólipos, la congestión nasal, los puntajes sintomáticos y la resistencia nasal, en comparación con los enfermos con RSCcPN con fenotipo neutrofílico. El tratamiento posquirúrgico con irrigación nasal con corticoides, en los pacientes con recuento tisular de eosinófilos elevado (≥ 10 /campo de gran aumento), se asoció con mejorías más importantes del puntaje SNOT-22 y de los puntajes endoscópicos, en comparación con los individuos con recuento eosinofílico bajo. Los pacientes que no responden favorablemente al tratamiento con macrólidos suelen tener poliposis nasal, infiltrado eosinofílico en los pólipos y asma bronquial. Los corticoides inhiben la acción de los macrófagos, los eosinófilos, los basófilos y las células cebadas, pero no afectan la función de los neutrófilos; en cambio, uno de los principales efectos de los macrólidos es sobre los neutrófilos, mediante la inhibición de la IL-8. Si bien se requieren más estudios, la información en conjunto

sugiere que el tratamiento de la RSC no debe basarse sólo en la presencia o ausencia de poliposis nasal, sino que es necesario identificar el fenotipo del proceso inflamatorio subyacente. Se ha visto que los enfermos que responden al tratamiento con macrólidos tienen niveles séricos y tisulares bajos de eosinófilos; en este contexto, el estudio histopatológico podría ser de máxima importancia para identificar a los enfermos con RSCcPN con mayores posibilidades de beneficiarse con el uso de macrólidos.

Papel de los macrólidos en la RSCsPN

La RSCsPN abarca tres categorías principales de enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. La primera de ellas se vincula con trastornos primarios o adquiridos de la función mucociliar, como la FQ, la discinesia ciliar primaria y la RSC asociada con bronquiectasias; la segunda categoría representa un trastorno amplio de inmunodeficiencias, como la inmunodeficiencia común variable y la deficiencia selectiva de IgA. Aunque ambas situaciones representan enfermedades sistémicas, se comprobó que el tratamiento apropiado de las manifestaciones de las vías aéreas superiores se acompaña de una mejoría sustancial del proceso inflamatorio global, en el contexto del concepto de la vía aérea unificada. En el tercer grupo se incluyen aquellos pacientes con RSCsPN que no pertenecen a ninguna de las dos categorías mencionadas previamente. El trastorno puede obedecer a RSC eosinofílica mediada por linfocitos Th2 o a RSC no eosinofílica, mediada por linfocitos Th1, tal como ocurre en el asma. La RSC eosinofílica mediada por Th2 es la forma más frecuente; por lo general, aparece en los primeros años de la vida y se asocia con alergia y atopía; los enfermos con este fenotipo responden favorablemente al tratamiento con corticoides. Por el contrario, la RSCsPN no eosinofílica y mediada por respuesta Th1 suele manifestarse en años posteriores de la vida; esta forma, no eosinofílica y no atópica, parece ser la más adecuada para el tratamiento con macrólidos en dosis bajas, por períodos prolongados. Los pacientes que responden favorablemente al tratamiento con macrólidos tienen niveles séricos bajos de eosinófilos y no presentan eosinofilia tisular importante. En un estudio, el tratamiento con roxitromicina durante 3 meses se asoció con mejoría importante del puntaje SNOT-20, de los hallazgos endoscópicos nasales y del tiempo de tránsito nasal de la sacarina, y con reducción de los niveles de IL-8 en el lavado nasal; los beneficios, sin embargo, sólo se observaron en el subgrupo de pacientes con niveles séricos bajos de IgE.

La *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) revisó los estudios en los cuales se utilizaron macrólidos, habitualmente en la mitad de la dosis correspondiente para el tratamiento de las infecciones agudas, durante períodos prolongados (más de 4 semanas): eritromicina, en dosis de 400 a 1800 mg, claritromicina, en dosis de 150 a 300 mg, roxitromicina, en dosis de 150 a 300 mg, y azitromicina, en dosis de 500 mg por semana, durante 2 semanas a 12 meses. Se comprobó que la duración del tratamiento

es un determinante principal de la eficacia, en términos de las mejoras subjetivas y endoscópicas, con índices de mejoría del 4.7% a las 2 semanas, y del 71% a las 12 semanas. Los pacientes que respondieron a la terapia con macrólidos durante 3 meses presentaron alivio sintomático sostenido y en la prueba del tránsito nasal de la sacarina a los 12 meses. Sin embargo, el beneficio no persistió luego de interrumpido el tratamiento.

Conclusión

El tratamiento prolongado con dosis bajas de macrólidos podría ser una alternativa terapéutica válida en ciertos pacientes con RSCcPN o RSCsPN. Una estrategia apropiada consiste en la evaluación histopatológica del tejido obtenido de los senos paranasales; la administración de dosis bajas de macrólidos por períodos prolongados (por ejemplo, claritromicina en dosis de 250 mg por día, durante 3 meses o más) estaría indicada en los enfermos que presentan menos de 10 eosinófilos por campo de gran aumento y que no responden a la terapia estándar. En algunos casos, la administración podría reducirse, luego, a tres veces por semana. Sin embargo, la selección adecuada de los enfermos es fundamental para maximizar el beneficio y minimizar los riesgos asociados con esta forma de terapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155539

3 - Enfermedad Respiratoria Exacerbada por la Aspirina: Una Actualización

Le Pham D, Lee J, Park H

Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur

[Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: An Update]

Current Opinion in Pulmonary Medicine 23(1):89-96, Ene 2017

La enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina se caracteriza por hipersensibilidad de las mucosas aéreas superior e inferior ante la administración de antiinflamatorios no esteroideos, y tiene lugar en una proporción considerable de pacientes asmáticos.

De acuerdo con la información disponible, hasta el 20% de los pacientes asmáticos presenta enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA). Este cuadro se caracteriza por hipersensibilidad de las mucosas de las vías aéreas superior e inferior ante la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Desde el punto de vista clínico se observa la tríada de Samter, es decir, asma, rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Dichos síntomas aumentan ante la exposición a los inhibidores de la ciclooxigenasa 1

(COX-1), como la aspirina. Los pacientes con EREA generalmente tienen una prevalencia elevada de asma grave y requieren tratamiento con corticoides en dosis altas.

Hasta el momento se desconoce la fisiopatología precisa de la EREA, aunque es posible que se relacione con trastornos del metabolismo de los eicosanoides, de la activación de las células efectoras y de las plaquetas. También existiría una predisposición genética para padecer EREA, cuya consideración sería de utilidad con fines terapéuticos. En la actualidad, el diagnóstico de la EREA tiene lugar mediante la exposición a la aspirina, aunque también se investigaron biomarcadores pronósticos y diagnósticos. La desensibilización con aspirina es una estrategia terapéutica potencialmente útil en pacientes con EREA resistente al tratamiento.


El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con EREA.

Fisiopatología de la EREA

El mecanismo fisiopatológico más conocido en presencia de EREA es la disregulación del metabolismo del ácido araquidónico. Según los datos disponibles, el nivel de expresión de enzimas metabólicas y eicosanoides en las vías relacionadas con el metabolismo del ácido araquidónico difieren entre los pacientes con EREA y aquellos con asma tolerantes a la aspirina. Concretamente, los sujetos con EREA presentan un aumento de la síntesis de prostaglandina D₂ (PGD₂), especialmente en presencia de intolerancia a la desensibilización con dosis elevadas de aspirina. También se informó una disminución de la expresión de PGE₂ a nivel de los leucocitos, las células epiteliales nasales y los fibroblastos nasales de los pacientes con EREA. Es posible que éstos manifiesten una disminución de la concentración de los receptores de eosinófilos denominados prostanoides E₂ (EP₂) y un trastorno de la función de la vía de señalización relacionada con éstos, lo cual contribuye con la fisiopatología de la enfermedad. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

En pacientes con EREA se observó un aumento de la expresión de los receptores tipo 1 de cisteinil leucotrienos (CysLTR1) a nivel de las células inflamatorias. Dicho incremento tuvo lugar en comparación con lo observado en pacientes asmáticos con tolerancia a la aspirina. También se verificó una asociación entre la EREA y el aumento de la síntesis de leucotrieno E₄ (LTE₄) y otros cisteinil leucotrienos (CysLT). Según lo informado, el LTE₄ tiene actividad proinflamatoria significativa en pacientes asmáticos. Finalmente, se demostró que los pacientes con EREA presentan una disminución del nivel de lipoxina A₄ (LXA₄) a nivel urinario y nasal. Dicho compuesto inhibe la síntesis de CysLT y la infiltración eosinofílica pulmonar.

Los pacientes con EREA tienen aumento de la infiltración eosinofílica, mastocitos desgranulados y activación plaquetaria. La aspirina aumenta la

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

producción de PGD2 por parte de los eosinófilos de los pacientes con EREA, en mayor medida que en los sujetos con asma y tolerancia a la aspirina. En consecuencia, la producción de PGD2 tiene lugar tanto en los eosinófilos como en los mastocitos. En un estudio se halló un aumento del nivel de IL-33 epitelial en pacientes con EREA, la cual activa a los mastocitos. También se informó un incremento de la expresión de P-selectina, CD63 y CD69 en las plaquetas de los enfermos con EREA. Dicha expresión se correlacionó con la síntesis aumentada de CysLT y con la limitación persistente del flujo aéreo.

Según los datos disponibles, existen polimorfismos de nucleótido único (SNP; *single nucleotide polymorphisms*) asociados con la EREA. Por ejemplo, se informaron SNP en los genes que codifican para los CysLTR1 y CysLTR2, la COX-2, el receptor del tromboxano A2 (TBXA2) y los receptores de la PGE (PTGER) tipo 2, 3 y 4. También se observaron SNP en genes implicados en la activación de los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos y en la síntesis de la histamina N-metiltransferasa (HNMT). En estudios de asociación del genoma completo se informaron correlaciones entre los polimorfismos vinculados con el antígeno leucocitario humano (HLA; *human leukocyte antigen*)-DPB1 y la susceptibilidad para padecer EREA.

Diagnóstico de los pacientes con EREA

El diagnóstico de los pacientes con EREA requiere, en primer lugar, la obtención de información completa sobre los antecedentes clínicos. La prueba diagnóstica de referencia es la provocación con aspirina por vía oral, aunque también se consideran otras pruebas con un riesgo menor de eventos adversos. Por ejemplo, puede realizarse una prueba de provocación por otras vías, como la bronquial o la nasal. También se informó la utilidad de evaluar el nivel de biomarcadores, como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), la eosinofilia, la periostina sérica, el nivel urinario de LTE4 y la prueba de activación de basófilos.

La prueba de provocación bronquial con aspirina es segura y de duración breve, en comparación con la prueba de provocación efectuada por vía oral, aunque también tendría un nivel inferior de sensibilidad. Además, no puede reemplazar a la prueba oral en pacientes con síntomas de la vía aérea superior exclusivamente. La prueba de provocación nasal es especialmente útil en individuos con asma grave. En cuanto a la FeNO, su nivel sería superior en pacientes con EREA, en comparación con lo observado en presencia de asma con tolerancia a la aspirina, evaluados mediante la prueba de provocación bronquial con aspirina. En consecuencia, la FeNO es un biomarcador potencial de EREA y su combinación con la prueba de provocación oral con aspirina puede resultar útil.

En la actualidad se investigan biomarcadores para el diagnóstico de EREA como la eosinofilia en sangre y esputo, el nivel de periostina sérica y el nivel urinario de los metabolitos CysLT y LTE4 luego de la provocación

con aspirina. Dichos parámetros se encuentran elevados en los pacientes con EREA, en comparación con los sujetos con tolerancia a la aspirina.

Tratamiento de los pacientes con EREA

Los pacientes con EREA generalmente reciben esquemas farmacológicos y de desensibilización, aunque en la actualidad se evalúan nuevas opciones. Los moduladores de leucotrienos, como los antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA), se utilizan en forma frecuente, en tanto que la desensibilización con aspirina es considerada para los pacientes que no responden al tratamiento clásico. Los anticuerpos específicos contra la IgE, como el omalizumab, y contra la IL-5, como el mepolizumab, resultan promisorios, al igual que el LTRA montelukast. De hecho, los LTRA se incluyen entre las drogas más utilizadas en pacientes con EREA ya que mejoran el cuadro clínico y la calidad de vida, y disminuyen la necesidad de administrar broncodilatadores.

La desensibilización con aspirina resulta eficaz en pacientes con EREA con el fin de controlar y mejorar los síntomas y disminuir el uso de otros fármacos. La utilidad de la desensibilización tuvo lugar aun en pacientes que recibieron polipectomía nasal. Hasta el momento no existe un protocolo estandarizado para realizar dicha desensibilización, aunque puede recomendarse la administración de 650 mg 2 veces por día durante el primer mes y de 325 mg 2 veces por día una vez que se logra el control de los síntomas. Los antagonistas de los receptores de la PGD2 (CRTH2) también serían una opción terapéutica potencial para los pacientes con EREA, aunque es necesario contar con más estudios al respecto. Finalmente, los factores relacionados con la dieta pueden influir sobre el control de los síntomas en individuos con EREA. Por ejemplo, la dieta baja en salicilatos podría disminuir la sintomatología en una proporción considerable de pacientes.

Conclusión

La EREA es un cuadro de hipersensibilidad a los AINE que generalmente se asocia con asma grave y rinosinusitis crónica. La fisiopatología de la enfermedad incluye la desregulación del metabolismo del ácido araquidónico, la activación de los eosinófilos, los mastocitos y las plaquetas, así como los trastornos genéticos y epigenéticos. El diagnóstico de la EREA se confirma ante la provocación con aspirina, administrada por diferentes vías, como la oral, la bronquial o la nasal. También existen biomarcadores en etapa de investigación, como la periostina sérica. El uso de fármacos y la desensibilización constituyen el abordaje terapéutico principal para estos pacientes, aunque en la actualidad se investiga el uso de anticuerpos específicos contra la IgE y la IL-5, como el omalizumab y el mepolizumab, respectivamente. Otras drogas potencialmente útiles en pacientes con EREA son los antagonistas CRTH2.

4 - Montelukast y Levocetirizina o Fexofenadina en la Rinitis Alérgica

Mahatme M, Dakhale G, Wankhede S y colaboradores

Indian Journal of Pharmacology 48(6):649-653, Nov 2016

La rinitis alérgica es una causa importante de enfermedad y discapacidad a nivel mundial, dado que se estima que del 10% al 25% de las personas están afectadas. Los síntomas principales incluyen congestión nasal, rinorrea, picazón, estornudos y síntomas no nasales, como sensación de calor, ojos acuosos o irritados o picazón de los oídos y el paladar. Estos síntomas pueden afectar considerablemente la calidad de vida de los individuos, puesto que interfieren con su funcionamiento cognitivo y emocional y generan gastos considerables sobre el sistema de salud. Los tratamientos antialérgicos para la rinitis se basan en la evitación de los alérgenos, la farmacoterapia sintomática y la inmunoterapia específica, además de la educación de los pacientes. Los principales fármacos que se utilizan son los antihistamínicos (anti-H1) orales o intranasales, los descongestivos, los antagonistas del receptor de leucotrienos y los corticoides intranasales.

En los últimos años se han popularizado los antihistamínicos de segunda generación, dado que su eficacia es similar a los usados previamente, pero se asocian con menor incidencia de efectos adversos. La levocetirizina es un antagonista potente del receptor H1 de segunda generación que podría ser eficaz para tratar la rinitis alérgica persistente y mejorar la calidad de vida; su uso se asoció con menor carga de comorbilidades y costos para la sociedad.

La fexofenadina es otro antagonista de segunda generación de este receptor que no tiene efecto sedativo y tendría efecto secundario beneficioso sobre ciertos mediadores inflamatorios. El montelukast es un antagonista altamente selectivo del receptor tipo I de los leucotrienos D4, que también tendría efectos antiinflamatorios y, además, de broncodilatación. Existen pruebas de que el uso combinado de montelukast y antihistamínicos se asociaría con un beneficio aditivo por los efectos complementarios.

El objetivo del presente estudio fue comparar las combinaciones de montelukast y levocetirizina y la de montelukast y fexofenadina en cuanto a eficacia, seguridad y rentabilidad para tratar pacientes con rinitis alérgica.

Se incluyeron 70 pacientes de entre 18 y 65 años con rinitis alérgica intermitente de moderada a grave o persistente leve que participaron en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, con controles activos, de 4 semanas de duración. Los pacientes no debían haber recibido antihistamínicos en la semana previa al inicio de la investigación y el puntaje total de síntomas nasales (rinorrea, picazón nasal, obstrucción nasal o estornudos, cada uno categorizado de 0 a 3 entre la ausencia de síntomas y los síntomas graves) debía ser ≥ 5 (de un máximo de 12 puntos). Se excluyeron las embarazadas y las mujeres que estaban amamantando, los pacientes con asma que requirieran uso crónico de corticoides inhalatorios o sistémicos, los individuos con antecedentes de alergia a los fármacos usados en el estudio o con tolerancia a los antihistamínicos y quienes los hubieran recibido en la semana previa al inicio. También se excluyeron las personas con enfermedades hematopoyéticas, cardiovasculares, hepáticas, renales, neurológicas, psiquiátricas o autoinmunes importantes, y aquellos con alteraciones considerables en el electrocardiograma.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 35 personas para que recibieran 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina o bien la misma dosis del primer compuesto y 120 mg de fexofenadina, una vez por día, durante 4 semanas. Se registraron los costos directos (medicación, procedimientos médicos e internaciones) para calcular la rentabilidad de las intervenciones. Se realizaron análisis de sangre, incluyendo hemogramas y pruebas de función hepática y renal, y electrocardiogramas para evaluar la seguridad de los tratamientos, y se registraron los efectos adversos que aparecieran durante la investigación. Para el análisis estadístico se usó la prueba de Mann-Whitney, la de la *t* de Student, la de Wilcoxon, la de Friedman y la de Dunn, y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

De los pacientes distribuidos aleatoriamente, 65 completaron el estudio, dado que cinco fueron perdidos en el seguimiento. Se detectó una diferencia significativa en el puntaje total de síntomas nasales entre el inicio y el final del estudio ($p < 0.0001$), con valores iniciales de 11.15 y 10.68 puntos en los individuos tratados con levocetirizina y fexofenadina, respectivamente, además del montelukast. Estos valores se redujeron desde la segunda semana de tratamiento y hasta la finalización del estudio, especialmente en el segundo grupo: la media del cambio entre el valor basal y luego de 4 semanas en este puntaje fue de 8 y 9.46 puntos en estos grupos, en ese orden (la diferencia entre los grupos



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

fue significativa, $p < 0.0033$). No se constataron diferencias significativas en el número de eosinófilos entre el inicio y el final de la investigación en ninguno de los grupos. En el análisis de rentabilidad se observó que tras 4 semanas el costo del tratamiento había sido mayor en quienes recibieron fexofenadina, por lo que la razón de rentabilidad fue menor en los tratados con levocetirizina. La incidencia general de efectos adversos fue de 15% y 22% en estos grupos, respectivamente (diferencia no significativa), y en ningún caso requirieron la reducción de las dosis o tratamientos complementarios, y no se identificaron efectos adversos graves en ninguno de los pacientes tratados.

En el presente estudio a doble ciego se compararon las combinaciones de montelukast y levocetirizina y la de montelukast y fexofenadina en cuanto a eficacia, seguridad y rentabilidad. En el análisis de las características basales de los individuos no se hallaron diferencias entre los grupos en los parámetros demográficos, y se evaluó el efecto de los fármacos sobre el puntaje total de síntomas nasales tras 4 semanas de terapia. Se detectó una diferencia significativa en el efecto en favor de la combinación de montelukast y fexofenadina en comparación con la otra estrategia de tratamiento, y los autores atribuyen este resultado al efecto antiinflamatorio adicional de este último fármaco.

Existen pruebas de que el uso de montelukast y fexofenadina es superior a la monoterapia con estos compuestos, y de que los resultados también son mejores, con mejor calidad de vida y control de los síntomas, cuando se combina el montelukast con la levocetirizina en comparación con el uso de estos fármacos por separado.

En el presente estudio no hubo diferencias significativas en el número de eosinófilos presentes luego del tratamiento, y la incidencia de efectos adversos no fue diferente entre los grupos. Estos efectos adversos no requirieron reducción de las dosis utilizadas ni agregar tratamientos adicionales.

Para el análisis de rentabilidad se consideraron sólo los costos directos, y se observó que la razón de rentabilidad fue menor (o sea que la rentabilidad fue superior) cuando se usó levocetirizina que cuando se administró fexofenadina, además del montelukast. Esto indica que, a pesar de que la eficacia de la fexofenadina fue mayor, la levocetirizina parece ser más rentable, en combinación con el antagonista de leucotrienos.

Los autores concluyen que la media del cambio en el puntaje total de síntomas nasales fue significativamente superior en los pacientes con rinitis alérgica tratados con montelukast y fexofenadina, en comparación con el primer compuesto y levocetirizina, pero esta última combinación fue superior en cuanto a rentabilidad.

5 - El Sexo y el Riesgo de Obstrucción Bronquial en los Fumadores

Amaral A, Strachan D, Burney P, Jarvis D

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 195(9):1226-1235, May 2017

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la tercera causa de muerte en todo el mundo; diversos estudios mostraron que la prevalencia y la mortalidad asociadas con la EPOC son más bajas en las mujeres, en comparación con los hombres. Las diferencias vinculadas con el sexo han sido atribuidas a factores ambientales y de estilo de vida, sobre todo al tabaquismo, el principal factor de riesgo de EPOC. Sin embargo, en los últimos años estas diferencias se han atenuado, sobre todo en los países industrializados, en los cuales cada vez son más las mujeres que fuman. De hecho, en un estudio del Reino Unido, en la actualidad, los patrones de tabaquismo en las mujeres se parecen a los de los hombres, en términos de la edad al inicio del hábito de fumar, la duración y la intensidad.

Diversos trabajos sugirieron que las mujeres que fuman tienen más riesgo de presentar EPOC, en comparación con los hombres fumadores; asimismo, se ha visto que, para un mismo nivel de exposición, las mujeres presentan más riesgo de tener enfermedad más grave a menor edad, en comparación con los varones. Algunos trabajos estuvieron destinados a conocer los factores involucrados en las diferencias relacionadas con el sexo en la susceptibilidad a los efectos deletéreos del tabaco.

Un metanálisis de 11 estudios de cohorte refirió una declinación más rápida del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), como porcentaje del valor esperado ($VEF_1\%$) entre las mujeres fumadores, en comparación con los hombres que fuman. Tres estudios transversales más recientes revelaron que las fumadoras tienen valores más bajos de $VEF_1\%$ y riesgo más alto de presentar un cociente entre el VEF_1 y la capacidad vital forzada (CVF) $< 70\%$, respecto de los hombres. Por el contrario, un metanálisis de 8 investigaciones transversales no mostró diferencias vinculadas con el sexo en los efectos del tabaquismo sobre el VEF_1 , y en un estudio de cohorte, la declinación del VEF_1 fue más rápida en los fumadores varones, respecto de las mujeres que fuman.

Las diferencias referidas en los efectos del cigarrillo podrían depender, al menos en parte, de la definición que se aplica para la obstrucción al flujo de aire. En la mayoría de los estudios se utilizó el VEF_1 como variable de valoración de la obstrucción bronquial; además, los pacientes se clasificaron en no fumadores, ex fumadores y fumadores actuales. Sólo en unos pocos estudios se consideraron otros parámetros, entre ellos el cociente VEF_1/CVF para definir la obstrucción al flujo de aire, la edad en el momento del inicio del hábito de fumar, la duración del tabaquismo, el número de cigarrillos fumados por día, y el tiempo transcurrido desde la interrupción del hábito de fumar.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de obstrucción al flujo de aire, un indicador característico de la EPOC, en relación con los antecedentes y las características del hábito de fumar en hombres y mujeres registrados en el *UK Biobank*.

El *UK Biobank* es un amplio estudio de población en adultos de 40 a 69 años, reclutados en 22 centros de Inglaterra, Gales y Escocia. Entre 2006 y 2010, un total de 502 628 sujetos completaron un cuestionario que permitió conocer el estilo de vida y los antecedentes clínicos personales y familiares; los individuos fueron sometidos a examen físico y espirometría.

Para el presente trabajo se consideraron los valores del VEF_1/CVF (el criterio de valoración de la obstrucción al flujo de aire) por debajo del límite de normalidad para la edad y la talla, según los valores de referencia para los sujetos caucásicos, provistos por la *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Se analizaron los datos de las espirometrías de mejor calidad.

A partir del cuestionario se conocieron los antecedentes del hábito de fumar: edad de inicio, duración del tabaquismo, número de cigarrillos fumados por día y edad en el momento de la interrupción del hábito (sólo en los ex fumadores). Según el estado tabáquico, los participantes se clasificaron como fumadores actuales (sujetos que fumaban la mayoría de los días o todos los días), ex fumadores, y sujetos que nunca fumaron (o que fumaron menos de 100 cigarrillos en el transcurso de sus vidas). El número de paquetes/año para los fumadores actuales y los ex fumadores se calculó a partir del número de cigarrillos fumados por día por la duración del hábito en años/20.

La muestra para los análisis finales estuvo integrada por 149 075 mujeres y 100 252 hombres. Las asociaciones entre las características del hábito de fumar y la obstrucción al flujo de aire se conocieron por medio de modelos de regresión logística, con ajuste según el centro, la edad, la raza (caucásica y otras), la talla, el índice de privación de Townsend y la ingesta de frutas frescas; en otros modelos se consideró el número de cigarrillos fumados por día y, entre los ex fumadores, el intervalo que transcurrió desde la interrupción del hábito de fumar. También se consideraron la cantidad de P/A y la edad al momento del inicio del hábito. Los análisis se realizaron para hombres y mujeres por separado y por medio de interacciones y cocientes de probabilidad.

En distintos análisis de sensibilidad se tuvieron en cuenta las 14 ocupaciones asociadas con riesgo aumentado de obstrucción moderada o grave al flujo de aire, se excluyeron los enfermos con diagnóstico de asma establecido por un profesional, se excluyeron los sujetos no caucásicos y los pacientes caucásicos y se determinó si la declinación del cociente VEF_1/CVF y del

VEF_1 , en asociación con el número de P/A, difirió entre hombres y mujeres que fumaban y que presentaban obstrucción al flujo de aire al momento del estudio. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Los porcentajes de mujeres y hombres que fumaron en algún momento de sus vidas fueron de 41% y 52%, respectivamente. Los fumadores actuales tenían condiciones socioeconómicas más desfavorables y consumían menos frutas frescas, en comparación con los sujetos que nunca fumaron y los ex fumadores. La prevalencia de obstrucción al flujo de aire fue más alta entre los fumadores actuales (mujeres, 20.6%; hombres, 19%), respecto de los ex fumadores (9.3% y 8.8% en el mismo orden) y los sujetos que nunca fumaron (6.4% y 6.7%, respectivamente).

Entre las mujeres, las ex fumadoras (*odds ratio* [OR] = 1.44; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.38 a 1.5) y las fumadoras actuales (OR = 3.45; IC 95%: 3.27 a 3.63) tuvieron riesgo aumentado de obstrucción al flujo de aire en comparación con las pacientes que nunca fumaron. Entre los hombres, el riesgo de obstrucción al flujo de aire también fue más alto entre los ex fumadores (OR = 1.25; IC 95%: 1.19 a 1.32) y los fumadores actuales (OR = 3.06; IC 95%: 2.87 a 3.25), respecto de los varones que nunca fumaron. A nivel global, la asociación entre la obstrucción al flujo de aire y el hábito de fumar fue más fuerte entre las mujeres, respecto de los hombres (p para la interacción = 5.6×10^{-4}).

Entre los ex fumadores, las mujeres presentaron riesgo aumentado de obstrucción al flujo de aire después de fumar 1 cigarrillo por día y de fumar 15 años, en comparación con 1 cigarrillo por día durante 20 años en los hombres. Para un mismo número de cigarrillos fumados por día (p para la interacción = 6.0×10^{-8}) y de años de tabaquismo (p para la interacción = 7.9×10^{-4}), las mujeres tuvieron riesgo aumentado de obstrucción aérea en comparación con los hombres. Al considerar el número de P/A como combinación de ambos efectos, las mujeres presentaron riesgo aumentado de obstrucción aérea a dosis más bajas de exposición, respecto de los hombres (10 y 19 P/A, respectivamente). El riesgo de obstrucción al flujo de aire, para la misma dosis de tabaquismo, fue más alto entre las mujeres, en comparación con los hombres (p para la interacción = 6.6×10^{-8}).

Entre los fumadores actuales, el patrón fue similar: para un mismo número de cigarrillos fumados por día (p para la interacción 1.1×10^{-5}), años de tabaquismo (p para la interacción = 0.004) y P/A (p para la interacción = 1.3×10^{-6}), el riesgo de obstrucción al flujo de aire fue más alto en las mujeres, respecto de los hombres. El riesgo aumentado de obstrucción aérea con dosis bajas de tabaquismo fue más pronunciado en las mujeres, respecto de los hombres.

Entre los ex fumadores y los fumadores actuales, el riesgo de obstrucción al flujo de aire fue más elevado entre los sujetos que comenzaron a fumar antes de los 18 años (con excepción de las ex fumadoras que iniciaron el hábito antes de los 10 años). La probabilidad

de presentar obstrucción aérea fue sustancialmente más elevada en las fumadoras actuales que comenzaron a fumar entre los 12 y 17 años. La interacción entre el sexo y la edad al inicio del hábito fue menos precisa (ex fumadores: p para la interacción = 0.53; fumadores actuales: p para la interacción = 0.63).

El riesgo de obstrucción al flujo de aire entre los ex fumadores, respecto de los fumadores actuales, se asoció con el intervalo desde la interrupción del hábito de fumar. Luego de 30 años de dejar de fumar, la reducción del riesgo de obstrucción bronquial pareció detenerse. Sin embargo, para un mismo número de años desde el cese del hábito de fumar, la disminución del riesgo fue menos pronunciada en las mujeres que los hombres; la diferencia, no obstante, no fue estadísticamente significativa (p para la interacción = 0.098).

Entre los sujetos no caucásicos, la exposición al tabaquismo fue por lo general más baja, pero las diferencias en el riesgo de obstrucción aérea, en relación con el sexo, fueron similares a las observadas en los individuos caucásicos.

Entre los fumadores actuales con obstrucción al flujo de aire, la declinación del VEF_1/CVF y del VEF_1 fue mayor entre las mujeres expuestas a dosis más bajas y en los hombres con mayor exposición. Sin embargo, la interacción entre el sexo y el número de P/A no fue estadísticamente significativa.

En el presente estudio de población se observó una prevalencia similar de obstrucción al flujo de aire en las mujeres y los hombres que no fumaban. No obstante, las fumadoras tuvieron riesgo aumentado de obstrucción bronquial, respecto de los fumadores, para patrones similares del hábito, en términos del número de cigarrillos fumados por día, la duración y el número de P/A. La diferencia fue menos pronunciada cuando se consideraron la edad de inicio y el tiempo desde el cese del tabaquismo.

La inclusión de una amplia muestra de enfermos reclutados en 22 centros del Reino Unido, la utilización de un protocolo estandarizado para la recolección de los datos de la espirometría y del cuestionario, la consideración únicamente de los datos de las espirometrías de buena calidad y la disponibilidad de información amplia en relación con las características del hábito de fumar fueron ventajas importantes del estudio.

La consideración de los períodos en los cuales las mujeres habitualmente dejan de fumar (durante el embarazo y cuando tienen niños pequeños) probablemente fortalecería los hallazgos encontrados y haría que las diferencias entre los sexos sean, incluso, más pronunciadas. Cabe destacar que pueden existir diferencias en los patrones de inhalación. De hecho, el tabaquismo intenso, más prevalente en los hombres, se ha asociado con riesgo aumentado de mortalidad.

Si bien los datos del *UK Biobank* no son representativos de la población general, los resultados fueron descriptivos e internamente válidos.

La relación dosis-efecto entre la obstrucción bronquial y el tabaquismo no fue lineal. De hecho, el riesgo de obstrucción al flujo aéreo aumentó más y más rápidamente con dosis bajas de exposición; el fumar 21 cigarrillos o más por día y el antecedente de ≥ 15 a 20 P/A ejercieron menos impacto adicional sobre la probabilidad de obstrucción de las vías aéreas.

Las diferencias en la concentración del humo del cigarrillo por unidad de área pulmonar, para un mismo nivel de exposición y de volumen pulmonar, la predisposición genética a mayor daño pulmonar en las mujeres y el metabolismo del humo del cigarrillo, vinculado con factores hormonales, son algunos de los mecanismos biológicos posiblemente subyacentes en la mayor susceptibilidad de las mujeres.

En conclusión, entre los sujetos que fumaron alguna vez en su vida, la prevalencia de obstrucción al flujo de aire fue más importante en las mujeres respecto de los hombres; para el mismo nivel de exposición, las mujeres tuvieron riesgo aumentado de obstrucción bronquial, en comparación con los hombres.

En el escenario actual en el cual el tabaquismo es cada vez más prevalente en las mujeres de los países desarrollados y en vías de desarrollo, las campañas para dejar de fumar son de máxima trascendencia y deben ser especialmente destinadas a las mujeres, ya que son quienes presentan riesgo aumentado de sufrir los efectos deletéreos bronquiales asociados con el tabaquismo.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155537

6 - Patrones de Uso del Roflumilast en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Holm C, Holm J, Nørgaard A, Godtfredsen N

European Clinical Respiratory Journal 4(1), Ene 2017

A pesar del tratamiento con tres fármacos por vía inhalatoria (corticoides, beta-2 agonistas de acción prolongada [BAAP] y antagonistas muscarínicos de acción prolongada [AMAP]), muchos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan exacerbaciones agudas (EA) frecuentes. Se ha visto que el antecedente de EA es el factor que mejor predice nuevas EA, de modo que la identificación correcta de estos enfermos es fundamental para indicar el tratamiento óptimo en cada caso.

En el *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE) se identificaron diferentes fenotipos de EPOC, entre ellos el fenotipo que se caracteriza por EA frecuentes.

Las EA se asocian con evolución clínica adversa, mayor deterioro de la función pulmonar y riesgo elevado de mortalidad. Además, los pacientes con EA frecuentes suelen responder menos a la terapia y presentan niveles séricos más altos de los marcadores inflamatorios, en

comparación con los otros fenotipos. La inflamación persistente podría ser uno de los principales factores que contribuyen en la reducción de la función pulmonar que se observa en estos pacientes.

El roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) que se utiliza por vía oral; el fármaco ejerce efectos antiinflamatorios y reduce el riesgo de EA de la EPOC. Su uso está aprobado en los pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) $\leq 50\%$ del valor esperado, bronquitis crónica y antecedente de al menos 2 EA en el año previo. De hecho, el reintegro de los costos asociados con el uso de roflumilast sólo es posible cuando se reúnen todos estos requisitos.

El presente trabajo, realizado en uno de los centros más grandes de EPOC de Dinamarca, el *Copenhagen University Hospital, Hvidovre*, tuvo por objetivo describir las características de los enfermos con EPOC, en términos de la función pulmonar, la presencia de bronquitis crónica y el tratamiento de las EA en una amplia serie de pacientes. Los participantes se clasificaron según los criterios de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, que considera cuatro estadios de la EPOC (A a D). Otro objetivo fue determinar la prevalencia del tratamiento con roflumilast en los enfermos con indicación para el uso de este fármaco.

El estudio tuvo un diseño transversal y observacional y se llevó a cabo entre enero y junio de 2015. Fueron candidatas a participar en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de EPOC, efectuado por los profesionales de la institución. Se tuvieron en cuenta la función pulmonar, la gravedad de la disnea, el hábito de fumar, las EA de la EPOC, las internaciones por la enfermedad en el año previo y la presencia de bronquitis crónica; toda esta información se recogió de manera estandarizada. También se registraron todos los fármacos específicos para la EPOC, como también los cambios de medicación; posteriormente, los pacientes fueron categorizados según el estadio de la EPOC y se estableció si tenían indicación o no para el tratamiento con roflumilast.

La disnea se valoró con el *Medical Research Council Questionnaire (MRC)*; la bronquitis crónica se definió en presencia de tos y expectoración la mayoría de los días, durante 3 meses o más, durante dos años consecutivos como mínimo. Las EA en el año previo (0, 1, 2, 3 y 4 o más) fueron los episodios de agravamiento de la enfermedad que motivaron el uso de antibióticos o prednisolona o la internación del enfermo. Se tuvo en cuenta la medicación para la EPOC en el momento del estudio: beta-2 agonistas de acción corta (BAAC), antagonistas muscarínicos de acción corta (AMAC), BAAP, AMAP, corticoides inhalatorios (CI), prednisolona o antibióticos para

las EA, y cualquier otro tipo de tratamiento. Se registró el uso previo o actual de roflumilast, cuya indicación sólo la realizan especialistas en neumonología, en coincidencia con las normas de la *Danish Medicines Agency*. En todos los enfermos se realizó espirometría. Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con pruebas de la *t*, de Wilcoxon, de Fisher o de *chi* al cuadrado, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El presente análisis abarcó a 547 pacientes, 296 de ellos con EPOC estadio D y 95 con EPOC estadio A. La prevalencia promedio de EA fue de 1 y el 28% de los enfermos había sido internado por EA. El VEF_1 promedio fue de 45.5%, en tanto que el 50% de los pacientes tenía bronquitis crónica. Más del 80% de los enfermos estaba tratado con BAAP, AMAP y BAAC/AMAC; el 69% usaba CI. El 1.3% de la totalidad de la cohorte recibía azitromicina.

El 11.3% de los enfermos ($n = 62$) reunía los criterios para la indicación de roflumilast; estos pacientes tenían función pulmonar significativamente más reducida (VEF_1 promedio 13.3% más bajo, $p < 0.001$). Además, el grado de disnea en el MRC fue sustancialmente más importante ($p < 0.001$) y las EA fueron más frecuentes ($p < 0.001$) en los sujetos con indicación de tratamiento con roflumilast. Un porcentaje más elevado de estos enfermos había sido internado por EA (54.8% en comparación con 24.2%; $p < 0.001$). En cambio, no se observaron diferencias importantes en el sexo ($p = 0.87$), el porcentaje de fumadores ($p = 0.25$) o la edad ($p = 0.44$) entre los enfermos con indicación de terapia con roflumilast o sin ella.

Sólo 14 pacientes (22.6%) de los candidatos para el tratamiento con roflumilast utilizaba este fármaco; un enfermo lo había usado con anterioridad, pero había interrumpido el tratamiento por efectos adversos. Ocho sujetos no habían utilizado roflumilast, pero se les indicó su uso en la visita del estudio. Todos los enfermos tratados con roflumilast empleaban triple terapia por vía inhalatoria.

No se registraron diferencias importantes entre los sujetos tratados con roflumilast y los enfermos no tratados con este fármaco, pero que tenían indicaciones para su uso. El VEF_1 , el número de EA, las internaciones por EA, el grado de disnea, la edad, el tabaquismo y la utilización de medicación fueron similares en los dos grupos.

El 54% de los enfermos asistidos en la clínica de EPOC presentaba enfermedad en estadio D. Se identificó un 11% de enfermos con indicación para el uso de roflumilast, pero sólo el 22.6% de ellos usaba este fármaco.

De manera llamativa, un porcentaje importante de participantes tenía EPOC estadio GOLD A, posiblemente porque ciertos enfermos pudieron tener síndrome de superposición de asma y EPOC y fueron tratados esencialmente por asma. Además, los enfermos con EPOC en estadio GOLD A a menudo son asistidos por médicos generales.

En el estudio REACT, el número de EA de la EPOC que motivaron internaciones se redujo en un 24% en asociación con el uso de roflumilast; el efecto fue más pronunciado aún en los sujetos que debieron ser internados, al menos una vez, por EA en el año previo, en cuyo caso el riesgo de EA se redujo en 35%.

En otro estudio, el riesgo de una nueva internación por EA en el período de los 30 días posteriores a la internación previa fue más bajo entre los enfermos que recibieron roflumilast. Más de la mitad de los enfermos del presente estudio con indicación de tratamiento con roflumilast había sido internado por EA de la EPOC en el año anterior.

Se sabe que las internaciones, y en especial las internaciones en más de una ocasión, aumentan considerablemente el riesgo de mortalidad en los sujetos con EPOC. El roflumilast puede modificar el fenotipo de la EPOC y reducir significativamente la probabilidad de EA.

El 11% de los pacientes del presente estudio (n = 62) eran candidatos para la terapia con roflumilast, pero sólo el 22.6% de esos 62 enfermos utilizaba este fármaco. Este fenómeno obedecería, al menos en parte, a la preferencia de azitromicina por algunos profesionales, en los enfermos con EA frecuentes, o a la aparición de efectos adversos, en relación con la utilización previa de roflumilast. La información disponible, sin embargo, no avaló ninguno de estos factores como motivo para la no indicación de roflumilast.

La incidencia de efectos adversos asociados con el uso de roflumilast ha sido más alta en la práctica diaria, en comparación con la registrada en los estudios clínicos en fase III, una situación que también explicaría la baja predisposición de los profesionales para indicar roflumilast. Una limitación importante del trabajo fue la falta de datos acerca del índice de masa corporal, ya que se sabe que el roflumilast se asocia con pérdida de peso.

No se observaron diferencias en el VEF_1 , el número de EA o la utilización de otros fármacos, entre los enfermos tratados con roflumilast y los pacientes no tratados, pero con indicación de tratamiento. Por lo tanto, el fármaco parece indicarse de modo bastante aleatorio; de hecho, los enfermos que recibieron roflumilast no fueron los que presentaron los valores más bajos de VEF_1 , ni los que tuvieron EA con mayor frecuencia.

Los resultados del presente estudio confirman la utilización infrecuente de roflumilast, incluso entre los enfermos que tienen indicación para este tratamiento. Esta situación merece consideración especial, ya que la eficacia del roflumilast en ciertos pacientes con EPOC es indudable.

7 - Tratamiento Antibiótico Apropriado en los Sujetos de Edad Avanzada con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Complicada con Neumonía Grave

Xiao B, Wang M, Sun J y colaboradores

Experimental and Therapeutic Medicine 13(4):1485-1489, Abr 2017

La obstrucción al flujo de aire, la reversibilidad incompleta y la progresión rápida son las principales características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuya incidencia está en aumento. La EPOC representa la principal causa de insuficiencia respiratoria; la neumonía bacteriana, especialmente la neumonía grave, agrava considerablemente el curso de la EPOC.

Debido al incremento de la población de edad avanzada en China, la EPOC con neumonía grave se ha convertido en una causa importante de mortalidad. El *shock* séptico y la disfunción de múltiples órganos son consecuencias comunes de este cuadro.

El tratamiento con antibióticos representa un pilar terapéutico fundamental en los enfermos con EPOC y neumonía, con el objetivo de inhibir la reproducción de las bacterias y controlar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el mal uso de los antibióticos constituye la causa más importante de aparición de resistencia y, por lo tanto, de reducción de la eficacia terapéutica. Las mutaciones en los genes bacterianos explican, en la mayoría de los casos, la resistencia de estos microorganismos al tratamiento con antibióticos.

Según los resultados de un estudio realizado en pacientes con EPOC y neumonía, el índice de alivio sintomático entre 10 y 14 días después de comenzado el tratamiento con antibióticos es del 50% al 75%, con índices de resistencia del 5% al 10%.

El uso adecuado de los antibióticos representa, por lo tanto, un objetivo esencial en el abordaje de los enfermos con EPOC y neumonía. Aunque las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos ayudan a seleccionar el antibacteriano más apropiado, en la práctica diaria esta estrategia se complica.

En este contexto, el principio de desintensificar (*de-escalation* [DE]) el tratamiento con antibióticos consiste en la cobertura de un amplio espectro bacteriano desde el inicio y la esterilización adecuada, con lo cual se reduce el riesgo de aparición de resistencia, aumenta la eficiencia terapéutica y se acorta el curso del tratamiento.

En el presente estudio se analizan los efectos de la DE en los enfermos de edad avanzada con EPOC y neumonía grave, con el principal objetivo de establecer parámetros de referencia para el uso racional de los antibióticos en los enfermos con estas características.

Fueron analizados 86 pacientes de edad avanzada, internados por EPOC y neumonía grave entre 2015 y 2016. Los enfermos debían reunir los criterios para el diagnóstico de EPOC y neumonía

grave, debían poder aportar muestras de sangre y esputo para el estudio bacteriano, debían recibir tratamiento clínico eficaz, incluso los antibióticos indicados en este escenario, y debían ser sensibles a los antibacterianos disponibles en la actualidad.

Se excluyeron los enfermos con insuficiencia respiratoria, trastorno de la consciencia, enfermedades concomitantes graves o expectativa de vida inferior al mes. Tampoco se incluyeron los pacientes con bronquiectasias, tuberculosis, cáncer de pulmón, enfermedades cardíacas, cerebrales, hepáticas o renales, disfunción de otros órganos o alergia a los antibióticos.

Los pacientes se dividieron en dos grupos; el de control y el de observación ($n = 43$ en cada caso). Las características basales fueron semejantes en los enfermos de los dos grupos.

Todos los pacientes fueron sometidos a estudios bioquímicos de rutina, incluso valoración de la función hepática y renal, análisis de gases en sangre y pruebas de sensibilidad a los antibacterianos. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos, el uso previo de antibióticos y el estado general. Los pacientes recibieron el tratamiento apropiado en cada caso, según los resultados de los distintos estudios.

Según las recomendaciones vigentes para el tratamiento empírico, los enfermos del grupo control recibieron levofloxacina (200 mg dos veces por día) y cefoperazona (2 g)/sulbactam, tres veces por día. Tres días después, en los enfermos con respuesta favorable, el tratamiento se mantuvo.

En los pacientes restantes se pasó el segundo esquema antibacteriano, con la administración de antibióticos eficaces contra bacterias grampositivas y gramnegativas: cefalosporinas de tercera o cuarta generación, en combinación con aminoglucósidos, o macrólidos. Después de 3 a 7 días se volvió a evaluar la eficacia del tratamiento; en los enfermos con buena respuesta, el esquema se mantuvo, en tanto que en los enfermos sin la respuesta esperada se realizó el ajuste de la terapia, mediante la indicación de antibióticos de amplio espectro, como imipenem, o los fármacos que mostraron ser útiles en los cultivos bacterianos y las pruebas de sensibilidad.

Los enfermos asignados al grupo de observación recibieron terapia de DE. Por lo tanto, en un primer paso se utilizaron antibióticos eficaces contra agentes grampositivos y gramnegativos, como piperacilina, ceftriaxona y ciprofloxacina. En presencia de ineficacia, 3 días más tarde, se indicaron antibióticos de amplio espectro, como imipenem, de manera complementaria.

Luego de la remisión sintomática durante 7 días se indicaron antibióticos de espectro reducido; los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se utilizaron conjuntamente para ajustar el esquema antibacteriano. Los enfermos recibieron tratamiento sintomático; según el caso fueron sometidos a ventilación mecánica asistida, rehidratación, aporte

nutricional y abordaje apropiado de las vías aéreas. Durante el tratamiento se evaluaron los efectos adversos, incluso las reacciones alérgicas, la disfunción hepática y renal, y la ototoxicidad.

Los índices de ventilación mecánica asistida, los cursos de antibióticos, el número de antibacterianos utilizados y la mortalidad se compararon en los dos grupos; asimismo, se analizaron los cambios en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁], capacidad vital forzada [CVF], cociente entre el VEF₁ y la CVF e índice de flujo espiratorio máximo), los gases en sangre arterial, como presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), presión parcial de oxígeno (PaO₂) y saturación arterial de oxígeno (SpO₂), y otros parámetros indicadores de la evolución clínica, como el cociente entre los neutrófilos y los glóbulos blancos en sangre periférica, el índice de insuficiencia respiratoria (*ratio of respiratory failure index* [RFI]: PaO₂/fracción-inspirada de oxígeno [FiO₂]), y los niveles séricos de la proteína C-reactiva (PCR).

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Los índices de asistencia ventilatoria mecánica, los cursos de antibióticos, el número de antibióticos utilizados y el índice de mortalidad fueron significativamente más bajos en el grupo de observación, respecto del grupo control ($p < 0.05$).

No se observaron diferencias importantes entre los grupos en los parámetros de función pulmonar, antes del tratamiento. Si bien estas variables mejoraron luego de la terapia en ambos grupos, las mejoras fueron sustancialmente más pronunciadas en el grupo de observación ($p < 0.05$).

Los valores de gases en sangre, antes del tratamiento, fueron similares en los dos grupos. La PaO₂ y la SpO₂ mejoraron luego de la terapia, en tanto que la PaCO₂ disminuyó en los dos grupos. No obstante, las mejoras fueron significativamente más importantes en el grupo de observación ($p < 0.05$).

No se registraron diferencias importantes entre los grupos en el cociente entre los neutrófilos y los glóbulos blancos, el RFI y la concentración de PCR antes del tratamiento. El primer parámetro y la concentración de PCR disminuyeron significativamente, en tanto que el RFI aumentó en ambos grupos, luego del tratamiento. Las mejoras fueron considerablemente más pronunciadas en el grupo de observación ($p < 0.05$), en comparación con el grupo control.

En los pacientes con EPOC y neumonía, los gérmenes involucrados con mayor frecuencia son *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. La EPOC se caracteriza por la apoptosis de las células epiteliales alveolares, el remodelado vascular, el daño estructural y las complicaciones infecciosas de las vías aéreas, entre ellas, neumonía grave.

La incidencia de EPOC es alta en los sujetos de edad avanzada; la enfermedad tiene un curso crónico y se asocia con debilidad, insuficiencia respiratoria, declinación de la función inmunológica y disminución de la tolerancia a varias drogas. Los enfermos con EPOC y neumonía intrahospitalaria, una situación relativamente frecuente, son difíciles de tratar.

En los pacientes con EPOC complicada con neumonía habitualmente se indican antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación, y levofloxacina. Sin embargo, el uso de antibióticos suele ser excesivo. Particularmente en China, los índices de utilización de antibióticos son considerablemente más altos, en comparación con las normas internacionales. El mal uso de los antibióticos se asocia con consecuencias muy desfavorables, entre ellas la aparición de gérmenes con resistencia a múltiples fármacos.

Si bien el tratamiento empírico con antibióticos suele ser eficaz en el corto plazo, los episodios repetidos de la enfermedad, la frecuencia aumentada de utilización de antibióticos y el tiempo prolongado de tratamiento, contribuyen sustancialmente en la aparición de cepas bacterianas con resistencia; en este escenario, la infección es difícil de tratar y puede ser la causa del deceso.

La EPOC complicada con neumonía progresa rápidamente, de modo que es necesario indicar el tratamiento apropiado con antibióticos de manera precoz. De hecho, la no administración de antibióticos eficaces desde el principio del tratamiento, retrasa la curación y las posibilidades de recuperación.

El principio de la DE de antibióticos consiste en la administración temprana de antibióticos, con eficacia contra los posibles patógenos involucrados, grampositivos y gramnegativos. Este concepto evita la aparición de resistencia bacteriana y los trastornos de la microflora. Además, reduce la incidencia de efectos adversos, acorta el tiempo de tratamiento y se asocia con pronóstico favorable.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155538



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2017) 25-26

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	¿En cuál de las siguientes inmunodeficiencias primarias, la rinosinusitis crónica no es una forma común de presentación?	A) La agammaglobulinemia. B) La deficiencia selectiva de IgA. C) La inmunodeficiencia común variable. D) La enfermedad granulomatosa crónica.
2	¿Cuáles son los pacientes con rinosinusitis crónica que podrían beneficiarse particularmente con el tratamiento sostenido con macrólidos en dosis bajas?	A) Los pacientes con inflamación predominante con neutrófilos. B) Los pacientes con inflamación mediada por respuestas de linfocitos colaboradores (Th) 1. C) Los pacientes con poliposis nasal que no responden al tratamiento con corticoides. D) Todos ellos.
3	¿Qué mecanismos intervienen en la fisiopatología de la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina?	A) Desregulación del metabolismo del ácido araquidónico. B) Activación de los eosinófilos. C) Trastornos genéticos y epigenéticos. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La enfermedad granulomatosa crónica.	Las inmunodeficiencias primarias en las cuales predomina la deficiencia de anticuerpos son las que, con mayor frecuencia, se asocian con rinosinusitis crónica.	D
2	Todos ellos.	Los macrólidos ejercen efectos inhibitorios sobre los neutrófilos, de modo que estos parecen ser los enfermos con mayores posibilidades de beneficiarse con esta forma de tratamiento.	D
3	Trastornos genéticos y epigenéticos.	La fisiopatología de la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina incluye la desregulación del metabolismo del ácido araquidónico, la activación de los eosinófilos, los mastocitos y las plaquetas, así como los trastornos genéticos y epigenéticos.	C