

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 2, Número 6, septiembre 2014

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

Artículos distinguidos

A - Profilaxis con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*
Clemax C. Sant'Anna, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Recomendaciones de Arabia Saudita para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar: Medidas Generales para la Hipertensión Pulmonar
Idrees M, Swiston J, Levy R
Annals of Thoracic Medicine 9(1):74-78, Jul 2014..... 10

2 - Exacerbaciones Asmáticas en los Niños: Revisión Práctica
Fu L, Tsai M
Pediatrics and Neonatology 55(2):83-91, Abr 2014 12

3 - Ventilación no Invasiva en Pacientes con Inmunosupresión y Neumonía o Sepsis Extrapulmonar
Pabst D, Razlaf P, Lebedez P y col.
Respiratory Medicine 106(11):1509-1516, Nov 2012..... 14

4 - Detección de Virus Respiratorios en Pacientes Adultos con Rinitis Alérgica Perenne
Kim J, Moon B, Jang Y y col.
Annals of Allergy Asthma & Immunology 111(6):508-511, Dic 2013..... 18

5 - Compromiso del Sueño y Somnolencia Diurna en Pacientes con Rinitis Alérgica: Importancia de la Congestión Nasal y la Inflamación
Thompson A, Sardana N, Craig T
Annals of Allergy Asthma & Immunology 111(6):446-451, Dic 2013 20

Novedades seleccionadas

6 - La Biopsia por Punción Asistida por Tomografía Computarizada tiene Baja Incidencia de Complicaciones y Alto Rendimiento Diagnóstico
Brandén E, Wallgren S, Högberg H, Koyi H
Annals of Thoracic Medicine 9(3):149-153, Jul 2014..... 23

7 - Efectos Adversos Cardiovasculares del Tabaquismo Pasivo durante el Embarazo y la Lactancia
Cohen G, Vardavas C, Katz-Salamon M y col.
Acta Paediatrica 103(4):386-392, Abr 2014..... 24

8 - Utilidad de la Tomografía Computarizada de Alta Resolución en el Diagnóstico de las Alteraciones Pulmonares en Pacientes Neutropénicos Febriles
Kang M, Deoghuria D, Khandelwal N y col.
Lung India 30(2):124-130, Abr 2013 26

Contacto directo..... 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 2
Alergia 2, 4, 5
Anatomía Patológica 4-6
Anestesiología 1, 3
Atención Primaria 2, 4, 5, 7
Bioquímica 1, 3, 4
Cardiología 1, 7
Cirugía 1
Cuidados Intensivos 1, 3, 8
Diagnóstico por Imágenes 3, 6, 8
Diagnóstico por Laboratorio 1, 3, 4, 8
Educación Médica 2
Emergentología 2
Endocrinología y Metabolismo 1
Epidemiología 1-5, 7
Farmacología 1-3, 5
Fisiatría 1
Genética Humana 2
Hematología 1, 3, 8
Infectología A, 1-4, 8
Inmunología 8
Medicina Familiar 2, 4, 5, 7
Medicina Farmacéutica 1, 2, 5
Medicina Interna 1, 3, 5, 8
Nefrología y Medio Interno 3
Neumonología A, 1-6, 8
Neurología 3, 5
Obstetricia y Ginecología 1, 7
Oftalmología 5
Oncología 6, 8
Otorrinolaringología 4, 5
Pediatría A, 1, 2, 5, 7
Reumatología 3
Salud Mental 1
Salud Pública A, 2, 7
Trasplantes 3





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouini, Pablo Bazerque, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Izhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrod
Pi Margall 19, 08024

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.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

Ricardo del Olmo

Comité de expertos

(en actualización)

Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Arredondo García, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca Demetrio Barcia Salorio, Othon Bastos, Lucio Bellomo, Jorge Benetucci, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Ernesto Calderón Jaimés, Helena Calil, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Eduardo Cuenca Fernández, León Daín, Luiz de C. Bechelli, Andrea Di Cianni, Antonio Duarte, Edmundo Enrico, María Elena Estévez, Rodolfo Fahrner, Alicia Farinati, José Giner, Napoleón González Saldaña, Isaac Guz, Omar Ipar, Ernesto Jakob, Luis Lozano, Roger Montenegro, Ricardo Negroni, Carlos Nesbitt Falomir, Ramón Noguera Hosta, Omar Palmieri, Jorge Paprocki, Guillermo Ruiz Palacios, Raúl Ruvinsky, Ricardo Sacheri, Jerónimo Saiz Ruiz, Amadeo Sánchez Blanque, Alfredo Seijo, Carol Sonnenreich, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Guillermo Vidal.

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 Bronconeumología	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	Scand(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 - Profilaxis con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* *Prophylactic therapy among children and youths with latent tuberculosis infection*

Clemax C. Sant'Anna

Médico, Profesor asociado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Magnolia Arango Loboguerrero, Médica, Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Raquel Figueiredo Pequeno, Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 29/11/2013 - Aprobación: 18/3/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: & 悉* 2014
www.siicsalud.com/dato/arsic.php/137884

Enviar correspondencia a: Clemax C.
Sant'Anna, Bruno Lobo 50, 21941-590, Rio de
Janeiro, Brasil
clemax01@gmail.com

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

Abstract

The authors present a non systematic review of literature on the control of tuberculosis contacts and isoniazid preventive therapy for children and adolescents with latent tuberculosis infection based on the official literature of international organizations, relevant articles and published and non-published guidelines and recommendations of Latin American countries. The World Health Organization in the last decade recommends these two strategies referred as very important in the prevention of active tuberculosis in endemic areas. The article highlights the indications of contact tracing of TB, emphasizes the interpretation of tuberculin skin test in some Latin American countries aiming isoniazid preventive therapy indications. Treatment of latent tuberculosis infection is done in most countries with isoniazid. It is also named chemoprophylaxis in several countries around the world. Is based on the use of isoniazid to prevent the development of active tuberculosis in infected individuals (children or adults). There is consensus in the scientific community in relation to children, adolescents and young adults is a priority group for isoniazid preventive therapy. The main actions of tuberculosis control strategies according to the level of the basic units are: record the treatment of latent tuberculosis infection cases, keep the system updated information, check the stock of medicines and perform monthly monitoring of consultations and possible adverse reactions to isoniazid.

Key words: tuberculosis, prevention, child, adolescents, isoniazid

Resumen

Se presenta una revisión no sistemática sobre el control de los contactos de tuberculosis (TB) y la terapia preventiva con isoniazida (TPI) para niños y adolescentes, basada en la literatura oficial de entidades internacionales, artículos relevantes y pautas de países latinoamericanos. La Organización Mundial de la Salud recomienda las dos estrategias presentadas como muy importantes en la prevención de la TB en áreas endémicas. El artículo destaca las indicaciones de control de contactos de TB y enfatiza la interpretación del test tuberculínico en algunos de los países de Latinoamérica. Las barreras actuales y las perspectivas de la TPI frente a la TB multirresistente también se analizan. El tratamiento de la infección latente por tuberculosis (ILT) se hace en la mayoría de los países con isoniazida (H), de ahí la denominación de quimioprofilaxis o TPI. Hay consenso en la comunidad científica en relación con que los niños, adolescentes y adultos jóvenes con test de tuberculina positivo constituyen un grupo prioritario para la TPI. Las principales acciones de control de la TB acorde con las estrategias a nivel de las unidades básicas son: registrar el tratamiento de los casos de ILTB, mantener actualizado el sistema de información, verificar el stock de medicamentos y realizar el seguimiento mensual de las consultas y eventuales reacciones adversas a la isoniazida.

Palabras clave: tuberculosis, tuberculosis latente, prevención, niños, adolescentes, isoniazida

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* y es aún una de las principales causas de morbilidad en el mundo. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* y que, anualmente, cerca de nueve millones de personas contraen la enfermedad, y de éstas, dos millones mueren. De los nueve millones de casos anuales de TB, el 11% se presenta en niños y se ha documentado que cada año hay 70 000 muertes infantiles ocasionadas por TB. En 2009 se estimó su prevalencia, y se encontró que aproximadamente diez millones de niños quedaron huérfanos como consecuencia de la enfermedad. Las informaciones reales acerca del problema de la TB infantil

son aún imprecisas, debido a la dificultad en el diagnóstico de la TB en niños, a su falta de sensibilidad y especificidad y a la forma de notificar la enfermedad por parte de los programas nacionales de control de la TB; muchas muertes por coinfección TB-VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) aún se registran como muertes por VIH; a lo anterior se suma el hecho de que por los errores diagnósticos, en ciertos casos, se puede sobrestimar la magnitud de la TB en la infancia.^{1,2}

En América Latina, en general, se puede hablar de subregistro de casos; conocer el impacto real de la TB en niños menores de 15 años es aún muy difícil e impreciso por no carecer de datos completos y desagregados por cada grupo etario para todas las formas de TB.³

La TB en niños ha sido históricamente poco valorada y divulgada por la escasa participación en la cadena de transmisión de la enfermedad desde el punto de vista epidemiológico, puesto que los niños en general no son bacilíferos y por lo tanto transmiten poco la enfermedad. Con todo, el comportamiento de la TB en ellos refleja que el control de la enfermedad es precario en una determinada región. Por otro lado, en el año 2012, la TB en la infancia fue el tema del Día Mundial de la TB, y se puso de manifiesto un gran interés por la complejidad y el desafío que la TB infantil implica. En la edad pediátrica hay grupos de niños más vulnerables que actualmente se reconocen bien: los niños por debajo de los 5 años, los inmunosuprimidos y los adolescentes con TB, quienes con esta enfermedad se comportan en general como adultos, pues al presentar formas pulmonares cavitadas y tos, eliminan bacilos y, por lo tanto, son bacilíferos y capaces de transmitir la enfermedad.^{1,4,5}

El informe anual de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013⁶ indica que la magnitud del problema en 2012 tuvo una incidencia estimada de 8.6 millones de casos. La incidencia en Latinoamérica se redujo de 60/100 000 a 25/100 000 entre 1990 y 2012. Se estima que en 2012 hubo 530 000 casos (aproximadamente 6% del total de casos) entre los menores de 15 años, con 74 000 fallecidos. La estrategia STOP TB busca eliminar la TB como problema de salud pública para el año 2050.⁷

Tuberculosis activa e infección latente por tuberculosis

La infección por *M. tuberculosis*, denominada TB latente o infección latente por TB (ILT), resulta en general de la inhalación de partículas infectantes esparcidas por la tos de una persona enferma con TB pulmonar, que se inoculan en una persona sana y la infectan. La ILTB es definida como el intervalo que hay desde la primoinfección por TB, hasta la situación de enfermedad TB instaurada o TB activa.

El caso fuente de infección en niños, en la mayoría de las veces, es un adulto que convive con ellos. La exposición lleva a la aparición de la lesión parenquimatosa primaria en el pulmón, que se disemina por los nódulos linfáticos regionales (infección primaria o primoinfección). La respuesta inmunitaria aparece cerca de 4 a 6 semanas después de la infección primaria. En la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria normal interrumpe la multiplicación de bacilos; entre tanto, algunos de ellos pueden permanecer latentes. Cuando la respuesta inmunitaria no es suficiente para controlar o detener la ILTB, la TB activa se instala en poco tiempo. El riesgo para la progresión de la TB aumenta cuando la ILTB se produce antes de la adolescencia, particularmente en niños de menos de 5 años (en especial los lactantes) y en inmunocomprometidos. Estos individuos son más propensos a presentar formas graves y diseminadas como la TB miliar y la meningoencefalitis, y por eso constituyen el grupo prioritario para el tratamiento de la ILTB (o quimioprofilaxis).⁸⁻¹⁰

La gran dificultad para diferenciar la TB activa de la ILTB motivó que varios estudios proyectaran una prueba que fuera superior a la prueba tuberculínica (PPD, por su sigla en inglés) para facilitar la diferenciación, de lo que surgió una prueba *in vitro* que mide la producción de interferón gamma por las células T de los pacientes y que se denomina IGRA (*interferon gamma release assays*). Esta prueba ha demostrado ser más sensible y específico que la PPD en la ILTB. No obstante, actualmente no hay estudios

con niños que muestren diferencias entre los resultados de los IGRA y los de la prueba tuberculínica, que permitan utilizar un método de referencia para la detección de ILTB.^{1,11,12}

Control de contactos

Cuando se descubre un enfermo con TB, sus contactos deben ser siempre investigados; a esta estrategia se la denomina control de contactos. La fuente de contagio más importante es el adulto bacilífero, pues a través de la tos es capaz de expeler bacilos en aerosol que pueden infectar a otras personas.

La TB casi siempre se transmite del adulto (o adolescente) al niño. En muchos países donde la TB es endémica, suele ser muy difícil el control de los contactos, lo cual permitiría diagnosticar casos de TB en niños e indicar tratamiento preventivo de la ILTB en los individuos infectados.^{2,4,15}

Los niños con TB raramente contaminan a sus contactos, pues es pequeña la proporción de casos bacilíferos en la infancia. La presencia de TB activa en niños debe ser considerada como un evento centinela en salud pública, pues significa transmisión por contacto reciente con un adulto bacilífero. El examen de los contactos de un paciente con TB pulmonar tiene un papel relevante en la identificación de los casos de TB activa y permite limitar la diseminación de *M. tuberculosis*. Es una medida preventiva importante, principalmente en los niños menores de 5 años; además permite el diagnóstico de cerca del 50% de los casos de TB entre niños aunque estén asintomáticos en la evaluación inicial.^{10,15-17}

El acompañamiento sistemático y el estudio de los contactos de TB son algunas de las principales acciones preventivas para impedir la aparición de nuevos casos de enfermedad y de ILTB en la comunidad. Los pacientes con TB bacilífera tienen mayor probabilidad de transmitir la enfermedad a sus contactos, cuyo riesgo de ILTB es cerca de 15 veces mayor que el de la población general.^{2,10}

En los Estados Unidos, una sola fuente bacilífera fue suficiente para infectar 41 de 97 individuos que frecuentaban el mismo bar, de los cuales se presentaron 14 casos de TB activa y 27 de ILTB. Igualmente, cuando el caso fuente tenga baciloscopia negativa, la frecuencia de casos de ILTB también puede ser elevada. Por lo anterior, no se debe excluir ningún grupo de contactos de la investigación de TB.^{18,19}

Tratamiento preventivo de la tuberculosis

El tratamiento de la ILTB se hace en la mayoría de los países con isoniazida (H), de ahí la denominación de quimioprofilaxis o terapia preventiva con isoniazida (TPI). Se basa en el empleo de H para prevenir la ILTB en las personas expuestas y la evolución a TB activa en los individuos infectados. En el primer caso, se trata de la quimioprofilaxis primaria (exclusivo para recién nacidos hijos de madres bacilíferas), y en el segundo caso, del tratamiento de la ILTB (o quimioprofilaxis secundaria).

La OMS recomienda que todos los países tengan en sus programas de control de la TB (PCT), estrategias bien definidas para el estudio de los contactos y la administración de TPI, con el fin de tratar la ILTB en niños contacto asintomáticos, menores de 5 años.¹⁵

La TPI puede reducir la incidencia de TB entre los niños infectados por el VIH. Además, aumenta la protección contra TB en niños infectados por VIH en mayor medida que el tratamiento con fármacos antirretrovirales. En los

Tabla 1. Interpretación de la reacción tuberculínica en siete países de Latinoamérica.

Reacción tuberculínica	Argentina (2012)	Bolivia (*)	Brasil (2010)	Chile (2012)
≥ 5 mm	Inmunosuprimidos o personas infectadas por VIH.	Niños no vacunados con BCG.	Contactos, menores de 10 años, no vacunados con BCG o vacunados mayores de 2 años. Infección por VIH/sida. Uso de inhibidores del TNF-alfa. Alteraciones radiológicas (secuelas). Trasplantados e inmunosuprimidos.	Inmunosuprimidos o con alteraciones radiográficas sugestivas de TB. Persona con contacto directo con caso de TB.
≥ 10 mm	Demás casos.		Contactos, menores de 10 años, vacunados y con BCG menos 2 años. Silicosis. Neoplasias de cabeza y cuello, diabetes.	Niños menores de 4 años nacidos en áreas de alta prevalencia de TB, o residentes en correccionales u hospitalizados por largo tiempo. Pacientes con condiciones médicas, como diabetes, silicosis. Profesionales de la salud que trabajan directamente con pacientes con TB. Niños con contacto directo con adultos con TB activa que tienen factores de riesgo.
≥ 15 mm				Gran probabilidad de ser infectado por <i>M. tuberculosis</i> .
Conversión tuberculínica			Contacto de TB bacilífera. Profesionales de salud.	

Reacción tuberculínica	Colombia (**)	México (2012)	Venezuela (2006)
≥ 5 mm	Personas con antecedente de contacto reciente con enfermos bacilíferos de TB (2 años previos). Personas infectadas por el VIH. Niños gravemente desnutridos (marasmo - kwashiorkor), inmunosuprimidos y pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores. Niños con sospecha clínica de TB.	Contacto con caso de TB bacilífera. Sospecha de enfermedad y evidencia clínica de TB. RX con imagen sugestiva de TB. Antecedente de terapia inmunosupresora.	Contacto reciente con personas con TB activa. Personas infectadas por VIH. Pacientes transplantados y otros inmunosuprimidos. Alteraciones en RX compatibles con TB. Exposición ocupacional con TB activa sin precauciones.
≥ 10 mm	Los demás niños.	Alto riesgo de enfermedad sistémica, con antecedente de contacto con casos de TB bacilífera. < 5 años. Cuadros clínicos como linfoma, diabetes, insuficiencia renal y desnutrición.	No incluidos en los criterios previos, pero con uno o más de los siguientes factores de riesgo: Inmigrantes recientes (< 5 años) de países de alta prevalencia de TB. Usuarios de drogas inyectables. Residentes o empleados en instituciones de alto riesgo (geriátricos, prisiones, orfanatos y centros de reclusión). Profesionales de laboratorios de micobacterias. Pérdida de peso ≥ 10% de su peso ideal. Pacientes con gastrostomía o derivación yeyuno-ileal. Niños < 4 años. Población pediátrica y adolescente expuesta a adultos de alto riesgo. Poblaciones pobres sin acceso a atención médica.
≥ 15 mm		≥ 4 años de edad, sin factores de riesgo.	Personas sin factores de riesgo para TB.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa; TB, tuberculosis.

niños infectados por VIH que sean contacto de casos con TB, previamente se debe descartar enfermedad activa y deben recibir TPI, independientemente del resultado de la prueba tuberculínica.^{17,20,21}

Debido a las dificultades de la adhesión a la TPI y de acuerdo con los estudios de rentabilidad, se podría adoptar el esquema de seis meses (y no de nueve meses) de H en muchos países. En Brasil se indica la TPI preferentemente en grupos de riesgo, de acuerdo con el resultado de la PPD, a saber:⁸

- a partir de 5 mm: niños menores de 5 años, contactos recientes de pacientes (adultos) con TB; no vacunados con BCG o vacunados hace más de dos años; personas infectadas por VIH y pacientes inmunocomprometidos;

- de 10 mm en adelante: niños vacunados con BCG hace menos de dos años; usuarios de drogas de abuso, pacientes con diabetes, enfermos renales crónicos, entre otros.

Indicaciones de tratamiento de la infección latente por tuberculosis: papel de la prueba de tuberculina

Hay relación entre la respuesta a la PPD y la prevalencia de TB de acuerdo con los diferentes grupos de riesgo. A los individuos con alto riesgo de TB por estar infectados por el VIH, con PPD ≥ 5 mm se les indica el uso de H. En los países con baja carga de TB, en las personas que presenten algún cuadro clínico que aumente el riesgo de progresión de la TB, la PPD ≥ 10 mm se considera positiva. Para personas que no pertenezcan a ningún grupo de riesgo, la prueba sólo se considera como positiva si es ≥ 15 mm.²²

La TPI estaría indicada en niños menores de 15 años, que no han sido vacunados con BCG o aquellos vacunados hace más de dos años que hayan tenido contacto con TB pulmonar bacilífera, con PPD positiva, sin presentar síntomas de la enfermedad. Los niños vacunados con BCG hace menos de dos años, con PPD ≥ 10 mm también deben recibir TPI.⁸

Tabla 2.

Contactos		Conducta
Sintomáticos		
Con signos y síntomas de TB	Investigar con: radiografía de tórax, PPD y exámenes microbiológicos	Considerar tratamiento de TB multirresistente
Asintomáticos		
< 5 años o VIH positivos y contacto con:	Caso de TB monorresistente a H	Administrar R (15 mg/kg/día) por 4 meses
	Caso de TB monorresistente a H	Administrar H (15 - 20 mg/kg/día) por 6 meses
	Caso de TB susceptible a ofloxacina	Administrar esquema para TB multirresistente
	Caso de TB resistente a ofloxacina	Administrar H (15 - 20 mg/kg/día) por 6 meses
≥ 5 años y VIH negativos		Expectante

TB, tuberculosis; PPD, prueba tuberculínica; VIH, virus de La inmunodeficiencia humana; R, rifampicina; H, isoniazida.

Fuente: Proyecto Centinela (Trad.)

Hay consenso en la comunidad científica en relación con que los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes con PPD positiva constituyen un grupo de alto riesgo, que requiere TPI, de acuerdo con análisis cuidadosos. Aquellas personas con fuerte reacción tuberculínica, que no tengan TB activa, se incluyen en el grupo de riesgo que puede evolucionar a TB, como quienes presentan infección por VIH (aunque suelen presentar un resultado falso negativo en la PPD), alcoholismo, diabetes mellitus insulino dependiente, silicosis, nefropatías graves, sarcoidosis, linfomas, uso prolongado de corticosteroides en dosis de inmunosupresión, quimioterapia antineoplásica, tratamiento con inmunosupresores o fármacos anti-TNF alfa, y quienes tengan imágenes radiológicas compatibles con TB inactiva, sin antecedentes de quimioterapia previa.²³

La recomendación anterior se basa en el hecho de que las enfermedades crónicas pueden deprimir el sistema inmunitario, al igual que cuando se requieren inmunosupresores para tratamiento, como los corticosteroides, lo cual conlleva a una mayor probabilidad de presentar TB. Los niños en un ambiente intradomiciliario en el que haya un paciente bacilífero positivo tienen alto riesgo de infectarse, el cual se extiende también para los niños que habitan cerca, pues en las comunidades de escasos recursos suele haber mucha interacción social entre ellos; también cuentan las condiciones geográficas, de vivienda y de ventilación, lo que aumenta las posibilidades de transmisión de la TB.⁸

La PPD sigue siendo la prueba que más contribuye a la identificación de los individuos infectados por *M. tuberculosis*. De igual manera, y teniendo en cuenta los valores de corte de la PPD y el estado de inmunización con BCG en los niños, es posible separar los casos de ILTB de los no infectados. En la Tabla 1 se describe la situación en los países de Latinoamérica.

Las normativas de la OMS recomiendan administrar TPI a las personas infectadas por el VIH, independientemente del resultado de la PPD, en países con recursos limitados que no disponen de esta prueba. Sin embargo, es conveniente recordar que la realización del test puede contribuir a mejorar la selección de los casos que deben recibir TPI, pues personas con resultado negativo estarían menos protegidas por el TPI. En países con pocos recursos, la radiografía de tórax podría omitirse cuando se hace la investigación de contactos si los individuos están asintomáticos.^{24,25} La OMS recientemente propuso, de manera más amplia, que los niños menores de 5 años, contactos de adultos asintomáticos, podrían empezar TPI sin realizar la PPD, siempre y cuando se descarte TB activa.²⁶

De 1.6 millones de personas infectadas por VIH atendidas en servicios asistenciales en todo el mundo, la TPI sólo le fue ofrecida a 520 000. La OMS enfatiza la importancia

de implementar la TPI para estas personas en los servicios de salud.⁶

Las personas infectadas por VIH, con inmunosupresión grave, aunque estén infectadas por *M. tuberculosis*, suelen presentar una PPD con resultado falso negativo, pues se tornan anérgicas por su condición inmunológica ya que son incapaces de activar sus respuestas cutáneas.⁸

El esquema de TPI para los niños expuestos a TB con ILTB es: isoniazida 5 mg/kg/día por seis meses;¹⁵ en condiciones especiales se puede prolongar el tratamiento hasta nueve meses.⁸

Prevención de la tuberculosis resistente

Aún no hay consenso sobre la el uso de la TPI en contactos de casos con TB resistente a múltiples drogas (TBMR), pero la tendencia de las recomendaciones internacionales es utilizarla. De acuerdo con la *American Thoracic Society*, cuando hay pruebas de un contacto con TBMR, el tratamiento consiste en el uso diario de una asociación de etambutol y pirazinamida durante seis meses.²³ La prevención de la TB en niños expuestos a TBMR aún es muy controvertida en la literatura y se consideran diversas modalidades de esquemas profilácticos, incluida la H, sin que haya consenso al respecto.²² El *Proyecto Centinela* propone los esquemas profilácticos descritos en la Tabla 2.²⁷

No hay pautas sobre el uso de etambutol y pirazinamida en los contactos de casos resistentes a esas drogas.

Otros regímenes de tratamiento preventivo de la tuberculosis

La TPI continúa planteando un desafío en las áreas endémicas de TB, puesto que sólo la minoría de los contactos recibe tratamiento preventivo. En situaciones especiales se han descrito otros regímenes de tratamiento de la ILTB, por ejemplo: rifampicina durante cuatro meses y rifapentina asociada con H durante tres meses, los cuales han sido probados en pacientes infectados por VIH pero aún no son de uso común en los niños.^{1,20}

El esquema con H y rifapentina una vez por semana, por 12 semanas, con tratamiento directamente observado, resultó idéntico al de nueve meses con el uso diario de H autoadministrada.²⁸ Otros esquemas de tratamiento preventivo de TB aún se encuentran pendientes de aprobación, tales como cuatro meses de rifampicina o tres meses de rifampicina e H.²²

La adhesión y el seguimiento de la terapia preventiva

La dificultad de la adhesión al TPI aún se observa en muchos países y constituye un desafío sanitario importante. En las últimas dos décadas, el aumento de las indicaciones de TPI en individuos infectados por VIH llevó al incre-

mento de las dificultades en la adhesión ya señaladas. En Sudáfrica, país donde la infección por VIH alcanza al 60% de los pacientes con TB, fue necesario implementar una gran estrategia para aplicar y completar el tratamiento en los individuos infectados por VIH, en quienes fue posible incrementar del 1% al 10% el inicio de la terapia.^{29,30} Para investigar la adhesión de los adolescentes se empleó un cuestionario y medición de los niveles de H en la orina. En Ciudad del Cabo, el uso intermitente de H fue una alternativa para aumentar la adhesión de los niños infectados por el VIH, en dos centros.³¹ Llama la atención que en este país no hubo influencia del nivel socioeconómico de las familias, pero sí se valoró la contribución de los agentes de salud y se describieron las características de los cuidadores, que deben ser tenidas en cuenta para el éxito en la adhesión al TPI.

La evolución de los pacientes que reciben TPI no siempre se cuantifica adecuadamente en los lugares donde se instaura debido a las dificultades de adhesión o al hecho de que los sistemas de notificación de la TB en algunos países no hacen un debido acompañamiento de los contactos en los casos de TB. En los Estados Unidos, la evaluación tras 30 años de aplicación de la TPI, instaurada en

la década de 1980, demostró que ésta era plenamente exitosa, al punto de no encontrarse casos comprobados de reactivación endógena de TB entre los adolescentes que habían la habían recibido.^{17,32} Además, llama la atención el hecho de que los niños en general son inactivadores rápidos de H, lo que podría ser la causa de los fracasos de la TPI; por esta razón, las dosis terapéuticas de la H deben ser de 10 mg/kg/día, para así prevenir la inactivación del fármaco.^{25,33}

Es posible que el metabolismo rápido de la H haya sido el factor que contribuyó para que cerca del 30% de los niños que comenzaron TIP en Luanda, Angola, hayan evolucionado hacia la aparición de TB activa.³⁴

En un estudio prospectivo reciente los autores observaron baja adhesión a los seis meses de la TPI autoadministrada: apenas el 20% de los individuos usaron el fármaco cinco meses o más. Dentro de los seis casos en los que apareció TB en esa población, hubo dos que no recibieron TPI y cuatro en quienes la adhesión a la TPI fue deficiente. Los autores consideran que el régimen alternativo de H y rifampicina por tres meses tendría una eficacia idéntica a seis meses de H, y que ésta podría ser una opción para aumentar la adhesión a la TPI.⁹

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

TB, tuberculosis; OMS, Organización Mundial de la Salud; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ILTB, infección latente por tuberculosis; PPD, prueba tuberculínica; IGRA, *interferon gamma release assays*; H, isoniazida; TPI, terapia preventiva con isoniazida; PCT, programas de control de la tuberculosis; TBMR, tuberculosis resistente a múltiples drogas.

Cómo citar este artículo

Sant'Anna C, Arango Loboguerrero M, Figueiredo Pequeño F. Profilaxis con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(6):4-9, Sep 2014.

How to cite this article

Sant'Anna C, Arango Loboguerrero M, Figueiredo Pequeño F. Prophylactic therapy among children and youths with latent tuberculosis infection. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(6):4-9, Sep 2014.

Autoevaluación del artículo

Aun hoy, los programas de control de la tuberculosis encuentran barreras relacionadas con las dificultades operacionales para ampliar la oferta de profilaxis con isoniazida a la población, debido a las limitaciones de los sistemas de notificación.

¿Cuál es la principal barrera para la ampliación de la oferta de profilaxis con isoniazida en la población pediátrica?

A, La toxicidad de la isoniazida; B, El costo elevado del fármaco; C, Las dificultades para discernir a los pacientes pediátricos que se benefician con la profilaxis; D, Los registros inadecuados y la notificación imprecisa de los contactos; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137884

Bibliografía

1. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C y col. Prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal and child Health Services. *JID* 205 (Suppl 2):216-227, 2012.
2. World Health Organization. WHO. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. WHO, Ginebra, 2013.
3. Del Granado C. Situación de la tuberculosis en las Américas. Las Américas frente a las Metas del Milenio. In: Sant'Anna CC, Arango Loboguerrero M. Tuberculosis en niños y jóvenes. Tuberculosis en la infancia en Latinoamérica. São Paulo Atheneu Hispánica 19-20, 2011.
4. Sant'Anna CC, Arango M. Tuberculosis en niños y jóvenes. São Paulo Atheneu Hispánica 2011.
5. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MFBP, Pereira

- SM, Barreto ML. Tuberculosis en adolescentes de dos capitales brasileñas. *Cad Saúde Pública* 29:111-116, 2013.
6. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO, Ginebra, 2013.
7. World Health Organization. The global plan to stop TB: 2011-2015. Stop TB Partnership. Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/globalplan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf [Acceso: 20 octubre 2013].
8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF, 2010. Disponible en: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf. (Acceso: 10 noviembre 2013).
9. Marais BJ, Van Zyl S, Schaaf HS, Van Aardt M, Gie RP, Beyers N. Adherence to isoniazid preventive

- chemotherapy: a prospective community based study. *Arch Dis Child* 91:762-765, 2006.
10. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J* 41:140-156, 2013.
11. Sztajn bok FR, Boe chat NL, Sztajn bok DCN y col. The challenge of pediatric tuberculosis in face of new diagnostic techniques. *J Ped (Rio J)* 85:183-193, 2009.
12. Kakkar F, Allen UD, Ling D, Pai M, Kitai IC. Tuberculosis in children: new diagnosis blood tests. *Paediatr Child Health* 15:529-533, 2010.
13. Pedrozo C, Sant'Anna CC, March MFBP, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:413-415, 2009.
14. Sant'Anna CC, Orfalais CTS, March MFBP, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic

score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:463-465, 2006.

15. World Health Organization. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371, p 41.

16. Caldeira ZMR, Sant'Anna CC, Aidé MA. Contact tracing of children and adolescents contacts of tuberculosis. *Rev Saúde Pública* 38:339-345, 2004.

17. Graham SM, Triasih R. More evidence to support screening of child contacts of tuberculosis cases: if not now, then when? *Clinical Inf Dis* 57:1693-1694, 2013.

18. British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice. London BTS, 2000.

19. UICT Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 60:555-564, 1982.

20. Apers L, Robert C, Nachega JB. Prophylaxis with antituberculous drugs in special situations. In: Schaaf HS, Zumla A. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. Philadelphia Saunders; 2009. Pp. 780-785.

21. Madhi SA, Nachman S, Violari A y col. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med* 365:21-31, 2011.

22. Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I y col. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *ERJ* 36:925-949, 2010.

23. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 39(RR-8):9-12, 1990.

24. Fujiwara P, Dlodlo R, Ferroussier O, Nakanwagi-Mukwaya A, Cesari G, Boillot F. Implementing collaborative TB-HIV activities: a programmatic guide. Paris International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2012.

25. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and IPT for people living with HIV in resource constrained setting. World Health Organization, Ginebra, 2011.

26. World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low and middle-income countries. Geneva WHO/HTM/TB/2012.9, 2012.

27. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide. The Sentinel Project for Pediatric Drug-resistant tuberculosis Boston, 2012.

28. Jereb JA, Goldberg SV, Powell K, Villarino ME, LoBue P. Recommendations for use of an isoniazid-rifampine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 60(9):1650-1653, 2011.

29. Bristow CC, Larson E, Vilakazi-Nhlapo AK, Wilson M, Klausner J D. Scale-up of isoniazid preventive therapy in PEPFAR-assisted clinical sites in South Africa [Notes from the field]. *Intern J Tuberc Lung Dis* 16:1020-1022, 2012.

30. Blumberg EJ, Hovell MF, Kelley NJ, Vera AY, Sipan CL, Berg JP. Self-report INH adherence measures were reliable and valid in Latino adolescents with latent tuberculosis infection. *J Clin Epidemiol* 58:645-648, 2005.

31. Le Roux SM, Cotton MF, Golub JE, Le Roux DM, Workman L, Zar HJ. Adherence to isoniazid prophylaxis among HIV-infected children: a randomized controlled trial comparing two dosing schedules. *BMC Med* 7:67, 2009.

32. Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 9:1283-1285, 1984.

33. World Health Organization. Stop TB Department. Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition. Geneva: WHO, 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf. (Acceso: 26 junio 2013).

34. Fortunato I, Sant'Anna C. Screening and follow-up of children exposed to tuberculosis cases, Luanda, Angola. *Intern J Tuberc Lung Dis* 15: 1359-1361, 2011.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Clemax C. Sant'Anna. Profesor Asociado de Neumonología Pediátrica, Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil. Neumólogo Pediátrico, Sociedad Brasileña de Pediatría, 1995. Docente de Posgrado, Programa de Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Río de Janeiro. Autor de 90 trabajos de su especialidad, editor en la publicación de 4 libros. Editor, revista electrónica Residencia Pediátrica (publicación en portugués y español), desde 2011. Miembro de La Sociedad Brasileña de Pediatría y de la Sociedad Brasileña de Neumonología y Tisiología. Coordinador de la rama de Neumonología pediátrica, Rede de pesquisas em tuberculosis (Rede TB). Miembro del grupo *Childhood Tuberculosis* de la iniciativa Stop TB de la Organización Mundial de la Salud, desde 2003.

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 10-22

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

1 - Recomendaciones de Arabia Saudita para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar: Medidas Generales para la Hipertensión Pulmonar

Idrees M, Swiston J, Levy R

Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Arabia Saudí

[Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: General Management for Pulmonary Hypertension]

Annals of Thoracic Medicine 9(1):74-78, Jul 2014

El tratamiento de los enfermos con hipertensión pulmonar es complejo y sólo debe iniciarse después de una evaluación diagnóstica completa, realizada preferentemente en centros especializados. En la revisión se resumen las medidas generales y la terapia de sostén para los pacientes con hipertensión pulmonar.

En los últimos años se produjeron cambios importantes en el abordaje de los enfermos con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los tratamientos disponibles en la actualidad se asocian con alivios sustanciales de la sintomatología y mejoría de la calidad vida, y con reducciones de los índices de empeoramiento clínico. En un metanálisis de 23 estudios aleatorizados y controlados, la administración de los nuevos fármacos para la HAP se asoció con una reducción de los índices de mortalidad e internación en un 43% y 61%, respectivamente. Incluso así, el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) sigue siendo complejo y se recomienda que estos enfermos sean asistidos en centros especializados, con posibilidades de realizar evaluaciones hemodinámicas y de tratar a los pacientes en estado crítico. En la presente revisión, los autores resumen las recomendaciones para las medidas generales, en pacientes con HP.

Actividad física y rehabilitación (nivel de evidencia [NE]: A; clase de recomendación [CR]: I)

La actividad física destinada a preservar la fuerza muscular es eficaz y debería ser alentada en todos los enfermos. Sin embargo, la actividad física intensa, asociada con disnea grave, síncope o dolor precordial, debe evitarse. Las modificaciones apropiadas en las actividades diarias pueden mejorar la calidad de vida y el bienestar y reducir la frecuencia y gravedad de los síntomas.

Viajes/altitud alta (NE: C; CR: IIa)

Aunque no se dispone de información específica, los datos en conjunto sugieren que la administración de oxígeno durante los vuelos prolongados es eficaz.

El tratamiento con oxígeno debería indicarse en todos los enfermos con clase funcional III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y en los pacientes con saturación arterial de oxígeno < 90% a nivel del mar. La hipoxia simulada, en condiciones experimentales, puede ser útil para identificar los enfermos que requieren aporte de oxígeno en altitudes altas (aquellos con saturación de oxígeno en reposo de 92% a 95%). Igualmente, el aporte de oxígeno está indicado en los enfermos que se trasladarán a lugares ubicados entre 1 500 y 2 000 metros por encima del nivel del mar.

Embarazo y control del nacimiento (NE: C; CR: I)

El embarazo se asocia con aumento del gasto cardíaco y circulación hiperdinámica, alteraciones mal toleradas por los enfermos con HP y trastornos funcionales del ventrículo derecho. Los índices de morbilidad y mortalidad materna y fetal son de hasta un 50%, en los casos graves. Si bien se han referido algunas pacientes con HAP idiopática con buena evolución de la gestación, las normativas vigentes recomiendan especialmente evitar el embarazo (o su interrupción) en las mujeres con HP avanzada.

Prevención de infecciones (NE: C; CR: I)

Las situaciones vinculadas con mayor trabajo de los músculos respiratorios, hipoxemia y menor capacidad sanguínea de transporte de oxígeno son mal toleradas por los enfermos con HAP. Un estudio reveló un riesgo alto de neumonía en estos pacientes, asociada con mortalidad en el 7% de los casos. Si bien no existen pruebas específicas al respecto, se recomienda que los pacientes con HAP reciban inmunización antineumocócica y contra la influenza. La fiebre persistente, en los enfermos con catéteres intravenosos para la administración continua de epoprostenol, debe motivar la sospecha de infección relacionada con el catéter.

Anemia y policitemia (NE: C; CR: IIa)

Los pacientes con HP son muy vulnerables a la anemia, asociada con menor liberación de oxígeno y con agravamiento sintomático y hemodinámico. Por estos motivos, la anemia, incluso leve, debe ser corregida; las medidas preventivas podrían ser de ayuda en algunos pacientes. Se ha visto que los glóbulos rojos de los sujetos con HAP presentan dificultades para la liberación del ATP, un agonista para la síntesis de óxido nítrico (NO); este factor participaría, en parte, en el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

La policitemia, secundaria a la hipoxia crónica, aumenta la viscosidad sanguínea, interfiere con

la liberación tisular de oxígeno y se asocia con agravamiento de los síntomas. Sin embargo, la flebotomía sólo está indicada en los enfermos sintomáticos, con hematocrito superior al 65%.

Cirugías programadas (NE: C, CR: IIa)

Los estudios recientes demostraron que la HP representa un factor de riesgo de evolución adversa, tanto de las cirugías cardíacas como de los procedimientos quirúrgicos extracardíacos. El riesgo parece vincularse directamente con la gravedad de la HP y con el compromiso funcional. Por el momento no es posible establecer recomendaciones específicas para ningún tipo de anestesia en particular; no obstante, se considera que la anestesia epidural regional con dosis bajas podría ser el abordaje más seguro, ya que es el que se asocia con menor compromiso hemodinámico. La anestesia medular, en cambio, debería evitarse en los enfermos con HP, en tanto que la anestesia general debe considerarse con máxima precaución, ya que ésta puede aumentar la RVP mediante la activación simpática que ocurre durante la intubación de las vías aéreas y la ventilación mecánica con presión positiva, y con el uso de ciertos agentes anestésicos. Durante las intervenciones quirúrgicas, algunos grupos recomiendan la monitorización continua de los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares. En los pacientes tratados con epoprostenol por vía intravenosa, el tratamiento no debe interrumpirse. Cuando se estima que el tratamiento cesará por más de 12 a 24 horas, la terapia oral o inhalatoria debería reemplazarse transitoriamente por el tratamiento intravenoso. Para la prevención de las crisis agudas de HP debe considerarse la administración de NO o iloprost por vía inhalatoria, durante la cirugía y después de ésta. El tratamiento anticoagulante debe interrumpirse durante el menor tiempo posible, ya que en estos pacientes, por lo general, está indicada la profilaxis de la trombosis venosa profunda.

Asistencia psicológica (NE: C, CR: IIa)

Los enfermos con HP suelen ser jóvenes; la imposibilidad de participar en actividades físicas interfiere considerablemente con su bienestar. La depresión es frecuente en estos pacientes y debe ser correctamente rastreada y tratada; en este sentido debe considerarse la derivación temprana al especialista. Cabe destacar que algunos agentes antidepressivos interactúan, en forma compleja, con los fármacos específicos para la HP.

Terapia de sostén

Aporte de oxígeno (NE: C; CR: I)

En los pacientes con HP, los mecanismos involucrados en la hipoxemia son diversos, cardíacos, pulmonares y periféricos. En los pacientes con HAP secundaria a cardiopatías congénitas o a síndrome de Eisenmenger, la hipoxemia obedece a las derivaciones de derecha a izquierda, motivo por el cual no responde al aumento de la fracción inspirada de oxígeno.

El tratamiento con oxígeno reduce la RVP; sin embargo, ningún estudio demostró que la administración prolongada de oxígeno modifique favorablemente la evolución de los pacientes con HP. Incluso así, los resultados obtenidos en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sugieren que la saturación de oxígeno debe mantenerse superior a 90%, con la finalidad de evitar la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia. En un estudio retrospectivo de la *Mayo Clinic*, la saturación de oxígeno en sangre arterial fue un factor predictivo de la supervivencia en los pacientes con HAP idiopática; en otro estudio, la saturación de oxígeno baja aumentó el riesgo de muerte súbita.

En cambio, la utilización de oxígeno a alto flujo es un abordaje más discutido; la toxicidad de esta modalidad terapéutica debe analizarse siempre en simultáneo con los eventuales beneficios. En un estudio controlado en pacientes con síndrome de Eisenmenger, la terapia nocturna con oxígeno no ejerció efectos significativos sobre las variables hematológicas, la calidad de vida o la supervivencia.

Tratamiento anticoagulante para la HAP idiopática, la HAP hereditaria y la HAP asociada con el uso de drogas anorexígenas (NE: C, CR: IIb)

Los pacientes con HAP presentan diversos factores de riesgo de tromboembolismo venoso, por ejemplo insuficiencia cardíaca y sedentarismo. En los enfermos con HAP de estas etiologías, la anticoagulación oral se ha asociado con efectos evolutivos favorables.

Sin embargo, la información sobre los beneficios de la anticoagulación en los enfermos con HAP tratados con los nuevos fármacos es escasa. En una revisión sistemática, 5 de los 7 estudios evaluados demostraron mejor supervivencia en asociación con el tratamiento anticoagulante. El rango internacional normalizado (RIN) en estos pacientes debería mantenerse en valores de 1.5 a 2.5; sin embargo, el riesgo de hemorragia es elevado, especialmente en algunas situaciones, por ejemplo en la hipertensión portopulmonar con várices esofágicas y en los enfermos con síndrome de Eisenmenger y hemóptisis. El tratamiento prolongado con prostaciclina por vía intravenosa se asocia con mayor riesgo de trombosis del catéter, de modo tal que en estos enfermos suele estar indicada la anticoagulación.

Equilibrio hidroelectrolítico y diuréticos (NE: C; CR: I)

Los diuréticos cumplen un papel importante en el abordaje de los sujetos con HAP; estos fármacos alivian los síntomas al reducir la congestión capilar pulmonar y al mejorar la geometría y la función del ventrículo derecho y del tabique interventricular. La ingesta de sal y la restricción de líquidos deben controlarse cuidadosamente; la diuresis rápida y excesiva puede asociarse con hipotensión sistémica, insuficiencia renal y síncope. Los niveles séricos de los electrolitos y la función renal deben controlarse periódicamente en los pacientes tratados con diuréticos. En general, debe contemplarse el agregado de antagonistas de la aldosterona.

Digitálicos y dobutamina (NE: C CR: IIb)

Los agentes inotrópicos pueden utilizarse en los pacientes con HP y bajo volumen sistólico del ventrículo derecho. En los pacientes con HAP idiopática, la administración de digoxina por vía intravenosa, por un breve período, se asocia con un aumento moderado del gasto cardíaco y con una reducción significativa de los niveles de noradrenalina. Además, la digoxina mejora la fracción de eyección del ventrículo derecho en los enfermos con HP de grado III (según la clasificación de la OMS), atribuible a EPOC e insuficiencia biventricular. En cambio, la digoxina incrementa la RVP y compromete la capacidad para el ejercicio en los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, en ausencia de insuficiencia importante del ventrículo derecho. En la actualidad, la indicación de digoxina se basa más en el criterio del profesional que en información científica firme.

En los pacientes con HP en estadio terminal, algunos grupos recomiendan la administración de dobutamina por vía intravenosa, como terapia paliativa a corto plazo.

Tratamiento de las arritmias en la HP (NE: C; CR: I)

En los pacientes con HAP grave, la incidencia anual de arritmias supraventriculares es de 2.8%; los trastornos de la conducción cardíaca afectan adversamente el pronóstico de la HP. El aleteo auricular es la arritmia más común en estos enfermos; el trastorno agrava la dilatación de la aurícula derecha. En los sujetos con HP se recomienda la restauración del ritmo sinusal, ya que éste contribuye a mejorar la evolución clínica.

Para las taquiarritmias supraventriculares, la digoxina, el verapamilo y la amiodarona son opciones terapéuticas posibles; no obstante, los efectos inotrópicos negativos pueden agravar la disfunción del ventrículo derecho. En los centros especializados puede considerarse la terapia de ablación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143364

2 - Exacerbaciones Asmáticas en los Niños: Revisión Práctica

Fu L, Tsai M

Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwán (República Nacionalista China)

[*Asthma Exacerbation in Children: A Practical Review*]

Pediatrics and Neonatology 55(2):83-91, Abr 2014

Aunque en los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento del asma, las exacerbaciones asmáticas siguen siendo frecuentes. En el estudio, los autores resumen la información más reciente en relación con los factores asociados con las exacerbaciones en el asma y en otros fenotipos de sibilancias.

La prevalencia estimada de asma en los niños de Taiwán es del 7.4% al 19.7%, según la región, en

comparación con el 32.6% en los países occidentales. Las exacerbaciones del asma (EA), la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la niñez, se asocian con consecuencias muy desfavorables para el paciente, la familia y los sistemas de salud. La frecuencia de EA sigue siendo alta, a pesar de la introducción de normativas específicas destinadas al control de la enfermedad en los niños. Su incidencia en la región de Asia-Pacífico no disminuyó entre los años 2000 (44%) y 2006 (43%). Asimismo, el porcentaje de consultas a las salas de guardia (SG) se mantuvo estable, en 19%, al igual que los índices de internación (15% y 17%, respectivamente).

Las normas vigentes para el control del asma se basan en dos aspectos esenciales: el control clínico de la enfermedad y el riesgo de EA que, sin embargo, no son necesariamente concordantes. De hecho, incluso los enfermos con buen control de la enfermedad pueden presentar EA graves. En este contexto, el *International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (ICALL)* y otras organizaciones propusieron un consenso internacional, *International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma*, en 2012. En el documento se hace hincapié en la necesidad de reconsiderar el tratamiento de las EA, independientemente de la terapia crónica de la enfermedad. El objetivo de la presente revisión fue revisar los factores asociados con las EA, y resumir el abordaje preventivo y terapéutico para las EA y otros tipos de sibilancias recurrentes en pediatría.

Definiciones de las EA

Si bien desde hace muchos años se dispone de pautas específicas para valorar la gravedad y para el tratamiento de las EA, la definición de éstas sigue siendo tema de controversia. Según un consenso de 2013, las EA son los episodios agudos o subagudos de agravamiento sintomático progresivo, en asociación con obstrucción del flujo de aire. Las EA, por lo general, requieren tratamiento con corticoides por vía sistémica y motivan consultas a las SG, consultas de urgencia, no programadas, o la internación.

En los niños pequeños, las sibilancias recurrentes complican en gran medida el diagnóstico del asma. En 2008, el consenso PRACTALL propuso la consideración de tres fenotipos: el de sibilancias persistentes, el de sibilancias graves intermitentes y el de sibilancias no atópicas (casi siempre asociadas con infecciones virales del tracto respiratorio superior), pero en los niños pequeños estos fenotipos son muy similares a las EA, de modo que el diagnóstico sigue siendo complejo. La aplicación del índice de predicción de asma (API, por su sigla en inglés) puede ser útil en este sentido.

Factores asociados con las EA

Las EA ocasionan consecuencias muy desfavorables para los sistemas de salud. En un estudio realizado en 753 niños con asma de 7 países de Europa, 36% requirieron asistencia de urgencia en los 12 meses previos y 18% efectuaron consultas a la SG en una o más ocasiones en el año anterior. En la región de

Asia-Pacífico, los costos asociados con las consultas de urgencia representaron entre el 18% y el 90% de los costos totales directos por paciente. Los índices de internaciones y de consultas a la SG por EA en Taiwán son de 12% y 25% por año, respectivamente.

El control inadecuado de la enfermedad puede asociarse con EA graves. Por ejemplo, en el *National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program* se registraron 3 o más EA por año en el 5%, 13% y 54% de los pacientes con asma leve, moderada y grave, en ese orden. Estos hallazgos indican que el riesgo de EA se vincula directamente con la gravedad de la enfermedad.

Los corticoides por vía inhalatoria (CI) y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) son los principales fármacos para el tratamiento del asma persistente; en diversos estudios, la terapia de mantenimiento apropiada redujo el riesgo de EA graves. La falta de adhesión al tratamiento, en cambio, se asocia con un aumento sustancial del riesgo de EA.

Diversos trabajos demostraron que el antecedente de una o más EA graves en el año previo representa un factor predictivo independiente de futuras EA, con independencia de los factores demográficos y clínicos, y de la gravedad y el control del asma. En un trabajo, las EA graves recientes fueron el factor que mejor predijo el riesgo de EA en el futuro (*odds ratio* [OR] = 3.08); las normativas GINA avalan esta conclusión.

Más del 80% de las EA en los niños son secundarias a infecciones virales del tracto respiratorio superior, especialmente asociadas con rinovirus (en los niños de 6 a 17 años [55%]) y en los niños en edad preescolar [33%]). El virus respiratorio sincicial, los enterovirus, coronavirus y metaneumovirus humano son otros virus involucrados con frecuencia en las EA.

La sensibilización a los alérgenos, y en particular la presencia de alergia a más de tres de ellos, predice fuertemente el riesgo de EA (OR = 2.05). Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer con precisión las vinculaciones entre el patrón de sensibilización y el riesgo de EA.

Los estudios más recientes han sugerido una interacción importante entre las infecciones virales y la alergia en cuanto al riesgo de EA, interacción que sería más pronunciada en los niños. Por ejemplo, en un trabajo anterior, la sensibilización alérgica y las infecciones virales no predijeron, en forma independiente, el riesgo de internaciones por EA. En cambio, la combinación de los 2 factores aumentó el riesgo casi 20 veces (OR = 19.4).

La exposición pasiva al humo del cigarrillo se asocia con la morbilidad por asma; más de 200 000 episodios de asma infantil por año en los Estados Unidos se atribuyen al tabaquismo en los padres. Asimismo, la exposición aguda a contaminantes se vincula con EA y con la gravedad de ésta.

Ciertos polimorfismos de nucleótidos únicos, por ejemplo, en el gen de la interleuquina (IL) 13 y en el gen del receptor de baja afinidad para la inmunoglobulina (Ig) E (FcεR2), afectarían la susceptibilidad para el asma y las EA en la infancia. La variabilidad genética tiene

un papel más importante todavía en los pacientes con asma no atópica.

Estrategias de prevención de las EA

El tratamiento antiasmático está destinado a disminuir la gravedad de las EA y a reducir el riesgo de nuevas EA.

Asma intermitente

Los ARLT se han asociado con menor riesgo de EA en los enfermos con asma leve intermitente. En un estudio multicéntrico, el tratamiento con montelukast en dosis de 4 o 5 mg durante 12 meses disminuyó significativamente el riesgo de EA, prolongó la mediana del intervalo hasta la primera EA y redujo la necesidad de tratamiento con CI. En un estudio de Australia, el tratamiento con ARLT, a partir de los primeros síntomas de EA, redujo las consultas de urgencia, los síntomas, y el ausentismo escolar y laboral en los padres. El tratamiento se mantuvo durante 7 días como mínimo y hasta 48 horas después de la remisión total de los síntomas. Sin embargo, este abordaje no redujo los índices de internación, la duración de los síntomas o la utilización de corticoides por vía sistémica. El efecto sobre el riesgo de EA futuras no se determinó.

Sibilancias intermitentes en los niños en edad preescolar

En los niños con sibilancias intermitentes, el diagnóstico preciso de asma sólo puede establecerse después de un período prolongado de observación, con lo cual se puede definir el patrón fenotípico. Durante ese intervalo, las EA a menudo obedecen a infecciones del tracto respiratorio superior, especialmente los resfríos comunes. El consenso PRACTALL propuso la denominación de asma inducida por virus; los pacientes con este fenotipo suelen estar asintomáticos entre las infecciones.

Algunos estudios evaluaron la eficacia de la terapia intermitente en estos enfermos. En uno de ellos, realizado en niños de 12 a 59 meses con sibilancias intermitentes moderadas a graves, la utilización temprana de budesonida en nebulización o de montelukast en combinación con salbutamol durante 7 días se asoció con una reducción moderada de la dificultad para respirar y de la interferencia de las sibilancias en las actividades; los beneficios fueron particularmente importantes en los pacientes con API positivo. Sin embargo, ninguno de los tratamientos indujo diferencias, respecto del placebo, en el número de días sin síntomas, en la utilización de corticoides por vía oral y de recursos en salud, o en la calidad de vida; tampoco afectaron el crecimiento lineal.

En otro estudio en niños de 1 a 6 años con antecedentes de al menos 3 episodios de sibilancias (uno de ellos moderado a grave) en los 6 meses anteriores, se analizaron los efectos de la administración de 750 µg de fluticasona 2 veces por día desde el inicio de los síntomas de una infección del tracto respiratorio superior y durante 10 días. En los 6 a 12 meses del estudio, el grupo asignado a fluticasona requirió menos

terapia de rescate con corticoides por vía sistémica, pero la ganancia de talla y peso fue más baja. Por lo tanto, la eficacia a largo plazo de esta estrategia merece mayor investigación.

En otro ensayo se comparó la terapia intermitente y diaria con budesonida para evitar las exacerbaciones graves en niños de 12 a 53 meses con IPA positivo, episodios recurrentes de sibilancias y al menos una exacerbación en el año previo. La administración intermitente de dosis altas de budesonida (1 mg) 2 veces por día durante 7 días, desde los primeros síntomas de la infección respiratoria, se asoció con una eficacia comparable con la del tratamiento diario con budesonida (0.5 mg) en la frecuencia de las exacerbaciones, el intervalo hasta la primera exacerbación y los efectos adversos. Según los resultados de un metanálisis Cochrane, la administración intermitente de dosis altas de CI sería una opción terapéutica válida en los niños con sibilancias episódicas leves asociadas con virus. No se dispone de indicios que avalen el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de CI.

En los últimos años, se analizó la utilización temprana de corticoides por vía oral, pero los resultados no fueron concluyentes.

Asma persistente

Si bien los pacientes con asma persistente controlada tienen menos riesgo de presentar EA, el riesgo no desaparece por completo. En 2006, un grupo de investigadores demostró la superioridad de la estrategia que consiste en el uso de budesonida más formoterol (80/4.5 µg) como terapia de mantenimiento y de rescate (*Symbicort Maintenance and Relief Therapy [SMART]*), respecto del uso de CI en dosis altas. La terapia SMART redujo considerablemente el riesgo de EA y se asoció con menos efectos adversos sobre el crecimiento. Sin embargo, los estudios posteriores mostraron resultados heterogéneos. Las directrices vigentes recomiendan el aumento de la dosis de CI en vez del agregado de beta-2 agonistas de acción prolongada.

En un estudio se obtuvieron resultados favorables con el omalizumab (un anticuerpo monoclonal contra la IgE) en pacientes con asma alérgica y antecedentes de múltiples EA, a pesar del tratamiento con CI. El fármaco redujo un 43% el riesgo de EA. En una revisión sistemática, la combinación de CI y ARLT superó en eficacia a los CI como monoterapia para la prevención de EA.

Educación y plan de seguimiento

El seguimiento sostenido, luego de las EA, es fundamental. Los familiares deben aprender a reconocer los primeros síntomas de una exacerbación y a modificar el tratamiento rápidamente. En una revisión Cochrane de 2009, los programas educativos se asociaron con reducciones considerables del riesgo

de consultas de urgencia por EA. El control periódico de la técnica de aplicación de los CI y de la exposición a alérgenos es un componente importante en cualquier plan de prevención.

Conclusión

El principal objetivo del tratamiento antiasmático consiste en reducir al mínimo la gravedad de las EA y el riesgo de EA futuras. La información en conjunto sugiere que el tratamiento episódico precoz podría reducir la gravedad de las EA asociadas con virus. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes y para identificar los subgrupos de enfermos con más posibilidades de responder favorablemente a esta estrategia terapéutica. Los pacientes con antecedentes de EA graves, API positivo y sensibilización a múltiples alérgenos representan un grupo especial de riesgo y, por lo tanto, merecen especial atención.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/143365

3 - Ventilación no Invasiva en Pacientes con Inmunosupresión y Neumonía o Sepsis Extrapulmonar

Pabst D, Razlaf P, Lebiecz P y colaboradores

Muenster University Hospital, Muenster, Alemania

[Non-Invasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pneumonia and Extrapulmonary Sepsis]

Respiratory Medicine 106(11):1509-1516, Nov 2012

Aproximadamente el 50% de los pacientes con compromiso del sistema inmunitario e insuficiencia respiratoria aguda, tratados con ventilación no invasiva, no requirió intubación endotraqueal posterior, independientemente de que el trastorno tuviera una etiología pulmonar o extrapulmonar.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con compromiso del sistema inmunitario e insuficiencia respiratoria aguda, tratados con ventilación no invasiva, no requirió intubación endotraqueal posterior, independientemente de que el trastorno tuviera una etiología pulmonar o extrapulmonar.

La ventilación no invasiva (VNI) se utiliza desde hace años en los pacientes con trastornos neuromusculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edema pulmonar e inmunodeficiencias, así como en el período posquirúrgico. A diferencia de la ventilación mecánica asistida (VMA), la VNI no aumenta el riesgo de neumonía asociada con el respirador ni se vincula con barotrauma o lesiones orotraqueales o de la laringe, motivos por los cuales representa una modalidad de asistencia respiratoria preferida en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA).

La IRA, destacan los autores, es una causa importante de mortalidad en los individuos con compromiso del sistema inmunitario (CSI), una situación cada vez más frecuente como consecuencia del incremento

del número de pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos. Sin embargo, hasta el momento del presente estudio (noviembre 2012), sólo unos pocos trabajos evaluaron la eficacia de la VNI en este tipo de pacientes. Uno de los primeros trabajos al respecto, publicado en 1998, sugirió que la VNI podría ser útil en los sujetos con trastornos hematológicos e IRA hipoxémica; los beneficios fueron confirmados posteriormente, en un trabajo en niños.

No obstante, la causa de la IRA podría ser un factor determinante de la eficacia de la VNI; en los pacientes con CSI, las infecciones o la toxicidad asociada con fármacos pueden ocasionar infiltrados pulmonares primarios. En cambio, la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS [*systemic inflammatory response syndrome*]) de origen extrapulmonar pueden inducir insuficiencia respiratoria como consecuencia del síndrome de derrame capilar, los trastornos de la perfusión capilar, el consumo elevado de oxígeno y la mayor producción de CO_2 . Aun así, se dispone de poca información en relación con la evolución de la VNI en pacientes con IRA de origen pulmonar o extrapulmonar. En un estudio se encontraron diferencias importantes en el pronóstico entre los sujetos sometidos a trasplante de médula ósea con neumonía infecciosa y los pacientes con insuficiencia respiratoria, sin indicios de infección pulmonar.

En el presente estudio de observación a gran escala, los autores analizaron la eficacia de la VNI en pacientes con CSI e IRA de diversa etiología. Bajo la teoría de que los pacientes con síndrome de derrame capilar secundario a SIRS podrían responder más rápidamente a la VNI respecto de aquellos con infiltrados pulmonares homogéneos, los expertos compararon los índices de fracaso de la terapia con VNI en sujetos con infección pulmonar primaria y en pacientes con IRA secundaria a SIRS de causa no pulmonar.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo abarcó pacientes adultos con CSI internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tratados con VNI entre 2005 y 2011.

Se incluyeron sujetos con enfermedades hematológicas malignas (leucemia, infiltración de la médula ósea), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), leucopenia secundaria al tratamiento con agentes citotóxicos o deficiencia de la médula ósea y con CSI asociado con el uso de fármacos inmunosupresores (por trasplante de precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos o por enfermedades autoinmunitarias). Los pacientes debían presentar disnea a pesar del tratamiento con oxígeno ($\text{FIO}_2 > 50\%$) y frecuencia respiratoria > 25 a 30 por minuto o IRA con $\text{paO}_2/\text{FIO}_2$ (índice de Horowitz) < 200 . En los sujetos con IRA hipoxémica se aplicó presión positiva continua de la vía aérea (CPAP [*continuous positive airway pressure*]) o ventilación con presión positiva de dos niveles (BiPAP). Los pacientes con IRA hipercápnica fueron tratados directamente con BiPAP.

El agravamiento de la hipoxemia a pesar de la VNI (especialmente, la reducción del cociente $\text{paO}_2/\text{FIO}_2 < 200$), la taquipnea grave, la disnea a pesar del tratamiento con VNI, la encefalopatía progresiva, la falta de cooperación, un puntaje < 10 en la escala de coma de Glasgow, el sangrado de las vías respiratorias superiores, el aumento de los niveles séricos de lactato, el compromiso multiorgánico grave asociado con descompensación metabólica y el *shock* progresivo fueron las indicaciones para suspender la VNI y proceder a la intubación endotraqueal. El cese de la VNI se inició en los pacientes con descenso de la frecuencia respiratoria (< 20 a 25 por minuto), niveles adecuados de gases en sangre y mejoría de los indicadores de disnea.

En los modelos estadísticos se tuvieron en cuenta las enfermedades subyacentes (IRA hipoxémica, hipercápnica, neumonía, sepsis y trastornos pulmonares estructurales), la duración de la VNI, los niveles de gases en sangre y el índice de Horowitz ($\text{paO}_2/\text{FIO}_2$) antes, durante y después de la VNI, los índices de fracaso, la aparición de falla multiorgánica, las dosis de catecolaminas, el puntaje APACHE II, los días de permanencia en la UCI y la evolución. La insuficiencia renal aguda se definió con los criterios de la *Acute Kidney Injury Network*: incremento súbito de los niveles de creatinina en suero ≥ 0.3 mg/dl o $\geq 50\%$ respecto de los valores basales o presencia de oliguria (diuresis < 0.5 ml/kg/hora durante más de 6 horas). Mediante radiografías de tórax se diferenciaron los dos grupos de pacientes, con neumonía y con sepsis; en el 74% de los sujetos se realizó una tomografía computarizada de tórax, en tanto que en el 54% de los sujetos se efectuó un estudio del lavado broncoalveolar. La sepsis de origen no pulmonar se estableció en los pacientes con sepsis asociada con catéteres, peritonitis o trastornos urológicos, en ausencia de infiltrados pulmonares graves.

Las variables continuas y categóricas se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de *chi* al cuadrado, respectivamente. Los parámetros continuos se analizaron con pruebas de Kruskal-Wallis o de Wilcoxon. Mediante modelos de regresión de Cox se identificaron los factores que predijeron el fracaso de la VNI.

Resultados

El estudio abarcó 329 pacientes con CSI; 197 de ellos requirieron intubación endotraqueal primaria y VMA durante el período de observación. Estos sujetos no fueron candidatos a la VNI por presentar trastornos neurológicos graves, paro cardíaco, hemorragia gastrointestinal o de la faringe o *shock* séptico fulminante. El análisis final incluyó 120 pacientes de 16 a 83 años con CSI sometidos a VNI por IRA, entre 2005 y 2011. El 75% presentaba neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas agresivos). Sin embargo, también se incluyeron pacientes con síndromes mielodisplásicos, sometidos a trasplante de órganos sólidos y con enfermedades autoinmunitarias tratados con agentes inmunosupresores. Un individuo tenía diagnóstico de sida.

El 59.2% de los participantes fue internado con IRA de origen pulmonar (neumonía o infiltrados de otro origen), en tanto que el 40.8% presentó IRA secundaria a SIRS o sepsis extrapulmonar. En la mayoría de los pacientes con leucemia, el SIRS no infeccioso fue secundario a la liberación de citoquinas, mientras que la mayoría de los pacientes con sepsis extrapulmonar tenía signos de infección colónica, peritonitis o enfermedad de injerto contra huésped. Los gérmenes involucrados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Candida*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus oralis*. El puntaje promedio del índice APACHE II fue de 28, en tanto que el índice promedio de Horowitz, al momento de la internación, fue de 179.

Los puntajes APACHE II elevados ($p < 0.01$), la necesidad de tratamiento con catecolaminas ($p < 0.05$) y el índice de Horowitz bajo al momento de la internación en la UCI ($p < 0.05$) predijeron en forma independiente el fracaso de la VNI en los modelos de variables múltiples. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos en función del cociente paO_2/FIO_2 al momento de la internación en la UCI: los pacientes del grupo 1 tuvieron un cociente < 100 (12.5%); los del grupo 2 presentaron un cociente de 100 a 200 (48.3%); los del grupo 3 tuvieron un valor de 200 a 300 (33.3%), en tanto que los participantes del último grupo presentaron un cociente > 300 (5.8%). Se comprobó una asociación significativa entre el cociente y el fracaso de la VNI ($p = 0.05$), pero no entre el cociente y la mortalidad ($p = 0.681$).

Los niveles séricos de creatinina difirieron significativamente según las enfermedades subyacentes ($p = 0.002$); los valores más altos se observaron en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos y en sujetos con enfermedades autoinmunitarias, en comparación con aquellos con insuficiencia de la médula ósea y enfermedades hematológicas. La duración de la internación en la UCI fue más corta en los pacientes con trastornos hematológicos (12.5 días en comparación con 15.7 días en los otros grupos; $p = 0.011$).

Los enfermos con infiltrados pulmonares primarios permanecieron más tiempo internados en la UCI (16.3 días respecto de 13.2 días en los sujetos con SIRS; $p = 0.047$). Los niveles séricos de creatinina tendieron a ser más altos en estos últimos ($p = 0.059$). La frecuencia de insuficiencia renal aguda fue mayor en los participantes con SIRS respecto de los pacientes con neumonía ($p < 0.01$). Asimismo, en los sujetos con SIRS, el puntaje APACHE II fue más alto (30.6 en comparación con 25.7 puntos; $p < 0.01$); en este grupo, la demanda de tratamiento con catecolaminas fue mayor ($p < 0.01$). Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la duración de la VNI, ésta tendió a ser más prolongada en los pacientes con neumonía.

Treinta y cuatro individuos (28.3%) fueron tratados con CPAP, 75 sujetos (62.5%) fueron asignados a BiPAP y 11 (9.2%) recibieron primero CPAP y luego BiPAP por agotamiento muscular. La frecuencia de fracaso de la VNI fue considerablemente mayor entre

los participantes que requirieron en forma primaria o secundaria BiPAP (60% y 72.7%, respectivamente), en comparación con los pacientes tratados sólo con CPAP (38.2%; $p < 0.05$).

En todos los casos, el cociente paO_2/FIO_2 mejoró significativamente ($p = 0.022$) en los primeros 60 a 120 minutos de la VNI, sin mejorías posteriores.

Sesenta y seis pacientes (55%) necesitaron intubación endotraqueal durante el tratamiento por agotamiento muscular, *shock grave* (13.6%), reanimación cardiopulmonar (6.1%) y progresión del trastorno neurológico subyacente (3%). En el 45% de los casos se logró el pasaje de la VNI a la respiración espontánea. La duración promedio de la internación en la UCI y de la VNI fue de 15.1 días y 78 horas, respectivamente.

El índice general de mortalidad fue del 52.5% ($n = 63$); 48 pacientes fallecieron en la UCI. En el 82.5% de los pacientes, el deceso obedeció a la insuficiencia hemodinámica progresiva; el 4.8% de los pacientes falleció por causas respiratorias y en el 6.3% el deceso se atribuyó a complicaciones cerebrales. Cuatro pacientes fallecieron durante la VNI, 44 durante la VMA y 23.8%, por complicaciones secundarias fatales luego del alta de la UCI.

Discusión

Numerosos trabajos demostraron la eficacia de la VNI para el tratamiento de los pacientes con EPOC o edema pulmonar cardiogénico; en cambio, se dispone de poca información sobre la utilidad de esta forma de terapia en los sujetos con CSI. En la presente investigación se analizó este punto y se comparó la evolución clínica de los pacientes con SIRS o sepsis o con infiltrados pulmonares primarios tratados con VNI. En el trabajo, la VNI fue eficaz en aproximadamente la mitad de los individuos. Más aún, la causa de la IRA (infiltrados pulmonares o sepsis de origen extrapulmonar) y las comorbilidades no influyeron en los índices de fracaso de la VNI. En cambio, los índices bajos de oxigenación al momento de la internación en la UCI y la gravedad del cuadro predijeron el fracaso de la VNI. En opinión de los autores, los hallazgos favorables justifican ampliamente la utilización de la VNI, incluso en los pacientes graves con CSI.

Ya en 2001 un grupo de investigadores reveló mejoría clínica en enfermos con CSI, fiebre, infiltrados pulmonares e IRA tratados con VNI. En los 52 pacientes del estudio, la VNI redujo significativamente el índice de complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria. En otro estudio, la VNI también fue eficaz en los sujetos sometidos a trasplantes de órganos sólidos. En cambio, en un trabajo más reciente en sujetos con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, los resultados han sido desalentadores.

En una investigación en 48 pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*ex carinii*), la evolución clínica fue significativamente más favorable en los sujetos tratados con VNI en comparación con los pacientes que recibieron AVN. Sin embargo, nuevamente, los resultados no han sido confirmados por otros grupos y algunos expertos consideran

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

que la VNI podría afectar de manera desfavorable la evolución al demorar de modo innecesario la ventilación invasiva.

En el presente trabajo, los puntajes APACHE II más altos, la necesidad de tratamiento con catecolaminas y los índices más bajos de oxigenación ($paO_2/FIO_2 < 100$ y paO_2/FIO_2 de 100 a 200) predijeron el fracaso de la VNI; aun así, en opinión de los expertos, esta modalidad de tratamiento debería intentarse en la mayoría de los pacientes con características similares a las de aquellos evaluados en esta ocasión.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135398

4 - Detección de Virus Respiratorios en Pacientes Adultos con Rinitis Alérgica Perenne

Kim J, Moon B, Jang Y y colaboradores

University of Ulsan College of Medicine, Seúl, Corea del Sur

[Detection of Respiratory Viruses in Adult Patients with Perennial Allergic Rhinitis]

Annals of Allergy Asthma & Immunology 111(6):508-511, Dic 2013

Los índices de detección de virus respiratorios en las muestras de lavado nasal fueron significativamente más altos en los pacientes con rinitis alérgica perenne, en comparación con los controles sin alergia nasal.

La obstrucción nasal, la rinorrea y los estornudos son síntomas comunes a la rinitis alérgica (RA) y a las infecciones del tracto respiratorio superior (TRS), por lo cual los enfermos alérgicos suelen considerar que presentan infecciones reiteradas del TRS. La causa precisa de las manifestaciones clínicas suele ser difícil de establecer y la relación entre la alergia nasal y las infecciones todavía no se comprende con exactitud. Por ejemplo, es posible que la inflamación alérgica de la mucosa nasal y de los senos paranasales torne a estos pacientes más vulnerables a contraer infecciones virales y bacterianas. En cambio, el papel de las infecciones virales como un factor de agravamiento de la RA se desconoce.

En un estudio en pacientes adultos con RA, se comprobó un incremento del número de episodios de infecciones del TRS y una mayor gravedad y duración de éstos, respecto de los enfermos sin alergia. Sin embargo, un trabajo prospectivo no encontró diferencias importantes entre los enfermos con RA y los sujetos sin alergia nasal, en la frecuencia y duración de las infecciones del TRS.

Las infecciones respiratorias virales representan, sin duda, un factor desencadenante de exacerbaciones asmáticas (EA); la exposición a alérgenos intradomiciliarios y las infecciones virales actúan en forma sinérgica y aumentan el riesgo de internaciones por EA.

La RA y el asma comparten características clínicas, epidemiológicas y fisiopatológicas; las infecciones virales del TRS, más frecuentes que las del tracto respiratorio inferior, podrían agravar la inflamación de la mucosa nasal y los síntomas nasales en los enfermos con RA, pero esta asociación hasta ahora no está confirmada. El objetivo del presente trabajo fue determinar los índices de detección de virus respiratorios en pacientes con RA perenne (RAP) sin síntomas sugestivos de infecciones del TRS, respecto de enfermos sin RA. Los autores también evaluaron la gravedad de los síntomas en relación con la presencia de virus en el TRS.

Pacientes y métodos

Entre 2011 y 2012 se reclutaron 119 enfermos en el *Asian Medical Center* de Corea. Los pacientes tenían antecedentes de síntomas nasales y oculares; ninguno presentaba enfermedades crónicas ni tenía antecedentes de infecciones virales del TRS en las 4 semanas previas al estudio. Los pacientes no presentaban manifestaciones clínicas sugestivas de rinosinusitis crónica o poliposis nasal. La tos, el decaimiento, la odinofagia, la fiebre y las cefaleas fueron algunos de los síntomas que ayudaron a diferenciar la RA de las infecciones del TRS.

La RAP se definió en los enfermos con manifestaciones clínicas persistentes, de al menos un año de duración, y con sensibilización a *Dermatophagoides farinae* o *D. pteronyssinus*, los dos alérgenos más frecuentes en Corea, en las pruebas cutáneas o en los estudios serológicos (IgE específica). Fue requisito que los participantes refirieran síntomas moderados o graves según las normativas del *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*. Los pacientes sólo utilizaban antihistamínicos por vía oral para el alivio de los síntomas; se excluyeron los que recibían corticoides intranasales. Tampoco se evaluaron los sujetos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los controles fueron pacientes que serían sometidos a cirugía de tiroides, sin antecedentes de alergia y con pruebas de alergia negativas.

El puntaje total de síntomas nasales (PTSN) se calculó a partir de los puntajes de los síntomas principales de la RA, rinorrea acuosa, estornudos, prurito y obstrucción nasal, en escalas de 0 (ausencia) a 3 puntos (síntomas importantes).

Se tomaron muestras de lavados nasales para la detección de 15 virus respiratorios (adenovirus; coronavirus 229E/NL63 y OC43; virus parainfluenza 1, 2, 3 y 4; rinovirus A, B y C; virus respiratorio sincicial A y B; virus de la influenza A y B; bocavirus humano 1, 2, 3 y 4; enterovirus y metaneumovirus humano), por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) con un equipo comercial para la identificación de múltiples virus (*Seeplex RV15 ACE Detection kit*). Los índices de detección de virus en ambos grupos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado; las diferencias en el PTSN, en relación con la presencia o la ausencia de virus se determinaron con pruebas de la *t*.

Resultados

Los análisis se realizaron en muestras de 58 pacientes con RAP y 61 controles; la distribución por sexo y edad fue similar en los 2 grupos. Los enfermos con RAP (29 hombres) tenían 41 años en promedio (18 a 69 años), en tanto que la media de edad de los controles fue de 36.8 años (17 a 65 años).

Se detectaron virus respiratorios en el 43.1% (25 de 58) de las muestras obtenidas de pacientes con RA, en comparación con el 24.6% (15 de 61) en los controles ($p = 0.033$).

En el grupo de RAP, 16 pacientes (64%) sólo presentaron resultados positivos para un virus respiratorio, mientras que en 9 sujetos (36%) se comprobaron múltiples virus. En el 87.5% de los controles positivos (14 de 15) se detectó un único tipo de virus; en sólo 2 muestras (12.5%) se encontraron múltiples virus. La presencia de múltiples virus fue significativamente más común entre los pacientes respecto de los controles ($p = 0.028$).

En ambos grupos, los rinovirus humanos fueron los virus detectados con mayor frecuencia; el índice de detección, sin embargo, fue considerablemente más alto en los pacientes respecto de los controles ($p = 0.040$). Los virus parainfluenza fueron los segundos agentes más detectados; los índices de detección fueron similares en pacientes y controles ($p = 0.215$). Los patrones de detección de otros tipos de virus fueron similares en ambos grupos.

El PTSN en los enfermos con RAP y virus respiratorios en el lavado nasal fue de 5.20 ± 3.65 , en comparación con 6.12 ± 2.92 en los enfermos con RAP sin detección de virus respiratorios ($p = 0.290$). Sin embargo, el PTSN fue más alto en los enfermos con RAP e infección por rinovirus en comparación con los pacientes sin infección por rinovirus. Por el contrario, el PTSN en los enfermos con infección por virus parainfluenza fue más bajo respecto del registrado en aquellos con RAP sin infección, pero las diferencias no fueron significativas.

Discusión

En el presente trabajo se detectaron virus respiratorios en el 43.1% de los enfermos con RAP, un porcentaje significativamente superior respecto del encontrado en los controles. Si bien los índices de detección en general y de detección de múltiples virus fueron más altos en los enfermos, no se verificaron diferencias sustanciales en la gravedad de los síntomas de la RA, en relación con la presencia de virus respiratorios en las muestras de los lavados nasales.

La presencia de virus respiratorios podría reflejar la persistencia subclínica de estos agentes, a partir de infecciones previas. Se ha visto que los rinovirus pueden persistir hasta un año en el tracto respiratorio inferior y hasta 3 meses en las células epiteliales de la mucosa nasal, especialmente en los enfermos que presentan trastornos de la función olfatoria, luego de los resfriados comunes. En el presente trabajo, los índices de detección de virus fueron altos en los 2 grupos de participantes, a pesar de la ausencia de antecedentes de infecciones virales recientes.

En un trabajo anterior, el equipo para la detección de múltiples virus se asoció con elevada sensibilidad y especificidad, en comparación con los métodos convencionales de cultivo. Incluso más, en un estudio, este equipo fue más útil para la detección de infecciones por más de un agente, en comparación con el cultivo y la inmunofluorescencia.

Un porcentaje más alto de pacientes con RAP y resultados positivos en el lavado nasal presentaron múltiples virus, en comparación con los controles sin alergia. Si bien todavía no se ha determinado la relevancia clínica de este fenómeno, es posible que los trastornos de la inmunidad innata, vinculados a los procesos alérgicos, se asocien con mayor riesgo de infecciones por múltiples virus. En particular, las alteraciones en la liberación de interferón, en relación con la sensibilización alérgica, podrían aumentar la predisposición a las infecciones virales, como también prolongar los períodos durante los cuales se eliminan partículas virales.

Los rinovirus humanos son factores comunes de EA, al aumentar la inflamación de las vías respiratorias inferiores y la hiperreactividad bronquial; la infección por rinovirus también se ha asociado con asma más grave.

En el presente trabajo, en el 22.4% de los enfermos con RAP se observaron rinovirus en el lavado nasal; el porcentaje fue similar al encontrado en un estudio previo en pacientes con rinosinusitis crónica (26.1%). Además, los índices de detección de rinovirus fueron los únicos que difirieron en forma significativa entre los pacientes con RAP y los controles, de manera que dichos virus podrían cumplir un papel fisiopatogénico decisivo en la inflamación que caracteriza a la RA. Aunque los índices de detección de virus parainfluenza también fueron altos, no se observaron diferencias sustanciales entre los grupos.

Los virus respiratorios inducen inflamación de la mucosa de la cavidad nasal y de los senos paranasales; en 2 estudios en pacientes con RA estacional, la inoculación de rinovirus 16 fuera de la estación polínica se asoció con un aumento de la reactividad alérgica, atribuible especialmente al mayor reclutamiento y actividad de eosinófilos y neutrófilos. La exposición a alérgenos y la presencia de virus respiratorios aumentan considerablemente el riesgo de EA. En cambio, en este trabajo no se encontraron asociaciones importantes entre la presencia de virus en las muestras de lavado nasal y el PTSN; sin embargo, la influencia del tratamiento con antihistamínicos sobre estas observaciones no puede descartarse.

Conclusión

Los resultados del presente trabajo muestran una prevalencia elevada de virus respiratorios en la mucosa nasal de los pacientes con RAP; por lo tanto, es posible que estos agentes desempeñen un papel etiopatogénico en la RA. No obstante, las conclusiones definitivas sólo podrán establecerse a partir de estudios futuros en gran escala.



5 - Compromiso del Sueño y Somnolencia Diurna en Pacientes con Rinitis Alérgica: Importancia de la Congestión Nasal y la Inflamación

Thompson A, Sardana N, Craig T

Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, EE.UU.

[Sleep Impairment and Daytime Sleepiness in Patients with Allergic Rhinitis: The Role of Congestion and Inflammation]

Annals of Allergy Asthma & Immunology 111(6):446-451, Dic 2013

La congestión nasal es uno de los principales síntomas de la rinitis alérgica. La manifestación se asocia con un compromiso significativo de la calidad de vida y del sueño. Las opciones farmacológicas que alivian la congestión nasal mejoran, indirectamente, los parámetros objetivos y subjetivos del sueño.

La prevalencia estimada de rinitis alérgica (RA) es del 40% y su frecuencia está en aumento en todo el mundo. En los niños, la frecuencia es similar; alrededor del 80% de los enfermos con RA presentan síntomas antes de los 20 años.

Según las normas *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA), la RA se clasifica de acuerdo con la duración de los síntomas y la interferencia de éstos sobre la calidad de vida. La congestión nasal, la rinorrea, los estornudos y el prurito son las principales manifestaciones clínicas; los trastornos de la respiración asociados con el sueño, por ejemplo, la apnea y los ronquidos, también son síntomas frecuentes.

La congestión nasal es el síntoma más molesto en los pacientes con RA, niños y adultos. En 2009, el *Burden of Rhinitis in America* reveló que los trastornos del sueño afectan en gran medida el bienestar general de estos enfermos. En una investigación reciente, el 68% de los enfermos con RA perenne (RAP) y el 48% de los sujetos con RA estacional (RAE) refirieron interferencia de los síntomas de la rinitis con el sueño; la congestión nasal es una de las causas principales. La RA se asocia con consecuencias económicas muy desfavorables para los sistemas de salud.

Los tratamientos, especialmente aquellos que alivian la congestión nasal y la inflamación de la mucosa nasal, mejoran la calidad de vida y del sueño. En la presente ocasión, los autores analizan la importancia de la congestión nasal y de la inflamación sobre el sueño y la calidad de vida en pacientes con RA. Además, describen las estrategias terapéuticas útiles en este sentido.

Congestión nasal y trastornos del sueño

Más de la mitad de los enfermos con RA refieren que la congestión nasal es el síntoma más importante; en un estudio, explicó el 73% de los efectos adversos asociados con la RA; por ejemplo, los trastornos del sueño, el deterioro de la calidad de vida y la menor

productividad. El 30% de las alteraciones del sueño se atribuyeron a la congestión nasal.

En la *Pediatric Allergies in America*, el 52% de los participantes refirieron congestión nasal la mayoría de los días de la semana; en el 75% de los casos, fue el síntoma predominante. Según las referencias de los padres, la congestión nasal estuvo particularmente involucrada en el compromiso de la calidad de vida y en la reducción del rendimiento escolar; el 40% de los niños presentaron trastornos del sueño, posiblemente vinculados a la RA. Los adultos también presentan compromiso de la cantidad y calidad del sueño; la información en conjunto sugiere que el 57% de los adultos y el 88% de los niños con RA tienen trastornos del sueño y menor productividad.

Compromiso del sueño en la RA

La RA se asocia con trastornos del sueño, como microdespertares, ronquidos, apnea obstructiva del sueño (AOS), somnolencia diurna y fatiga; de hecho, en las pautas ARIA, la intensidad del compromiso del sueño es un parámetro utilizado para determinar la gravedad de la RA. Los enfermos con RA y síntomas nocturnos suelen referir somnolencia diurna excesiva o sueño no reparador, en comparación con los pacientes con manifestaciones nocturnas infrecuentes. Un estudio en niños con RA halló una asociación entre la sensibilización alérgica y los ronquidos. En adultos jóvenes con asma, la RA fue un factor predictivo independiente de trastornos del sueño y somnolencia diurna.

Mecanismos involucrados en los trastornos del sueño

La congestión nasal y el prurito ocular son síntomas especialmente vinculados a los trastornos del sueño en los pacientes con RA. Los estudios más recientes también sugirieron la participación de las citoquinas inflamatorias en la fatiga, la menor calidad del sueño, y la latencia y duración del sueño con movimientos oculares rápidos (REM, por su sigla en inglés). Al igual que en los hombres obesos con AOS, en la RA se comprueba un aumento de diversas citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

La congestión nasal obedece a la vasodilatación de los vasos de capacitancia en los tejidos cavernosos de los cornetes nasales; en consecuencia, el diámetro interno de la cavidad nasal se reduce y la resistencia al flujo de aire se incrementa. La valoración del pico de flujo inspiratorio nasal, la resistencia al flujo nasal y la conductancia (evaluables con rinomanometría), y el área y el volumen de la cavidad nasal (valorados con rinometría acústica) son procedimientos útiles para conocer la gravedad de la congestión nasal.

La congestión nasal varía, en intensidad, en distintos momentos del día; suele ser más importante por la noche y en las primeras horas de la mañana. En los sujetos sanos, existen mecanismos compensatorios que reducen la congestión nasal en decúbito supino, pero estos mecanismos son insuficientes en los enfermos con



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

RA. La declinación nocturna de los niveles séricos de cortisol es otro factor que contribuye al agravamiento de la congestión nasal durante la noche.

Los estudios que aplicaron mediciones objetivas del sueño en pacientes con RA revelaron que la congestión nasal se asocia con aumento del número de microdespertares y de episodios de apnea; asimismo, en amplios estudios de población se confirmó la vinculación entre la congestión nasal y la mala calidad del sueño. Al aplicar el *Nocturnal Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (NRQLQ), se comprobó que en los enfermos con rinoconjuntivitis alérgica y trastornos del sueño, la congestión nasal y de los senos paranasales fue el síntoma más importante.

En una investigación en 4 927 enfermos con congestión nasal aguda o crónica, los pacientes con síntomas nocturnos habituales presentaron, con mayor frecuencia, ronquidos, sueño no reparador y fatiga diurna excesiva. Los pacientes con RA y congestión nasal tuvieron casi el doble de riesgo de sufrir trastornos de la respiración asociados con el sueño, en comparación con los enfermos con RA sin congestión nasal. En otro ensayo realizado en 4 916 sujetos, se confirmó la importancia de la congestión nasal en los roncadores habituales. El prurito nasal, la rinorrea, y el prurito nasal y ocular son otros síntomas que pueden afectar el sueño.

La histamina, las citoquinas y otros mediadores inflamatorios, liberados en el contexto de las reacciones alérgicas, afectan directamente el sistema nervioso central y contribuyen a los trastornos del sueño y a la fatiga diurna. La histamina cumple un papel importante en el ciclo de sueño y vigilia, en tanto que los niveles altos de IL-1 beta, IL-4 e IL-10, en los pacientes con RA, se asocian con un aumento de la latencia hasta el sueño REM, reducción del tiempo de sueño REM y menor latencia hasta el inicio del sueño; cabe destacar que la fase de sueño REM es fundamental para la capacidad reparadora del sueño.

En la AOS se detecta un patrón de citoquinas similar al observado en pacientes con RA; éste se corresponde con el fenotipo de linfocitos colaboradores Th 2. Estas citoquinas se asocian con inflamación y aumento de la congestión nasal. Diversas citoquinas, presentes en exceso en la RA, pueden comprometer el sueño; asimismo, IL-1, IL-6 y TNF-alfa (presentes en la RA y en la AOS) pueden ser causa de fatiga y de otros síntomas constitucionales, como estrés, depresión y síntomas similares a los de las infecciones virales.

Recientemente se comprobó que la disfunción autonómica se asocia con AOS leve. Si bien la actividad colinérgica es importante en la rinitis vasomotora y en la rinitis no alérgica, su papel en la RA, en la congestión nasal y en los trastornos del sueño todavía no se conoce.

Trastornos del sueño y calidad de vida

Los pacientes con RA presentan deterioro de la función cognitiva y menor productividad laboral; en los niños, la RA compromete el rendimiento escolar, ocasiona somnolencia y dificulta la concentración. Si

bien estos efectos pueden obedecer directamente a los síntomas nasales, las alteraciones del sueño los agravan.

En un estudio realizado en la población general, los trastornos de la respiración asociados con el sueño se vincularon con una peor calidad de vida; en voluntarios sanos, la fragmentación experimental del sueño se ha asociado con trastornos en la flexibilidad mental y la atención, mayor somnolencia diurna, y alteraciones en el estado de ánimo. En una investigación en 1 322 pacientes con rinitis, el 68% y el 51% de los enfermos con RAP y RAE, respectivamente, refirieron interferencia de los síntomas en el sueño, en tanto que el 58% y el 48%, en el mismo orden, presentaron compromiso para la realización de las actividades cotidianas.

En un amplio estudio realizado en 3 831 pacientes con rinitis y 3 193 enfermos sin rinitis, se observó mayor ausentismo escolar y laboral, peor calidad de vida y menor productividad en los primeros.

Aunque se han utilizado múltiples instrumentos para valorar la calidad de vida, casi ninguno es específico para la RA. Los cuestionarios específicos (por ejemplo, el RQLQ) incluyen una sección que permite conocer los efectos de la enfermedad o el tratamiento sobre el sueño. El NRQLQ es particularmente apto para conocer la influencia de los síntomas nocturnos.

La polisomnografía es el procedimiento estándar para la valoración objetiva de los trastornos de la respiración asociados con el sueño; sin embargo, sólo se aplicó en una minoría de trabajos sobre RA. En uno de ellos, se comprobó un mayor índice de apnea e hipopnea, mayor tiempo de ronquidos y trastornos en la fase de sueño REM y en la latencia del sueño en los enfermos con RA respecto de los pacientes sin RA. Si bien las diferencias no se consideraron clínicamente relevantes (el índice de apnea fue de menos de 5 episodios por hora), los parámetros del sueño se agravaron en relación con los síntomas de la rinitis. Sin embargo, en ese estudio no se valoraron los microdespertares, los cuales pueden inducir fragmentación del sueño. Se observó un aumento significativo de la somnolencia diurna, evaluada con la *Epworth Sleepiness Scale*, en los enfermos con RA respecto de los sujetos sanos.

Efectos del tratamiento

El alivio de la congestión nasal es el principal objetivo terapéutico en los pacientes con RA y trastornos del sueño.

Los antagonistas de los receptores de la histamina (anti-H₁) no sedantes son muy utilizados en los pacientes con RA; estos fármacos mejoran la rinorrea, los estornudos y el prurito, pero no modifican la congestión nasal ni la liberación de mediadores inflamatorios. Cabe mencionar que algunos grupos refirieron mejoría del sueño y de la calidad de vida, y efectos antiinflamatorios asociados con ciertos anti-H₁ de segunda generación y con los antihistamínicos tópicos. Los anti-H₁ de primera generación y los anti-H₁ tópicos, en cambio, pueden exacerbar la somnolencia diurna. Los descongestivos orales disminuyen la congestión nasal, pero se asocian con diversos efectos adversos, como taquicardia, disfunción sexual y retención urinaria, que pueden

comprometer adversamente el sueño. En un estudio, los descongestivos tópicos mejoraron la calidad del sueño en pacientes con obstrucción nasal. Incluso así, no están indicados para el tratamiento prolongado porque se asocian con rinitis medicamentosa (congestión por efecto de rebote). Algunos indicios sugieren que el bromuro de ipratropio (un anticolinérgico) podría ser de cierta ayuda para mejorar la congestión nasal, el sueño y la calidad de vida.

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) o la combinación de anti-H₁ y ARLT mejoran el sueño y la calidad de vida en enfermos con RA y trastornos de la respiración asociados con el sueño. La reducción de la congestión nasal o la menor liberación de mediadores inflamatorios serían algunos de los mecanismos involucrados en esa mejoría. El montelukast es particularmente útil en los niños pequeños con hipertrofia de adenoides, somnolencia diurna y alteraciones del sueño.

Las normativas ARIA establecen que los corticoides intranasales (CIN) representan la terapia de primera línea contra la RA persistente; además, se consideran la opción terapéutica preferida para los enfermos con RA y congestión nasal como síntoma predominante. Los CIN reducen la congestión nasal y la liberación de mediadores inflamatorios por los linfocitos, las células epiteliales, las células cebadas y otras células inflamatorias. Todos los CIN disponibles en la actualidad son eficaces para aliviar la congestión nasal. La mejoría objetiva se determina mediante la valoración del pico de flujo inspiratorio nasal.

En 3 estudios realizados en adultos y niños con RAP, la aplicación intranasal de budesonida se asoció con disminución de la congestión nasal, de la somnolencia diurna y de la fatiga; el tratamiento mejoró la calidad de vida y del sueño. En un ensayo, la flunisolida mejoró subjetivamente la congestión nasal y los trastornos del sueño, respecto del placebo, en pacientes con RAP. Sin embargo, la fatiga y la somnolencia diurna no mejoraron. En otro estudio, la flunisolida fue más eficaz que el aerosol nasal con azelastina para mejorar la congestión nasal, el sueño y la somnolencia durante el día. En una investigación con sujetos con RAP, la fluticasona intranasal mejoró significativamente el sueño (valorado subjetivamente), en comparación con el placebo. El tratamiento redujo más de un 10% la fatiga y la somnolencia diurna. Los beneficios se confirmaron en los niños.

En un ensayo, el aerosol nasal con propionato de fluticasona mejoró los síntomas nasales, la calidad de vida y la memoria verbal en niños con RAE, y alivió la RA asociada con el síndrome de AOS; el tratamiento redujo considerablemente el número de episodios de apnea e hipopnea. También se comprobaron mejoras en la congestión nasal y el estado de alerta, no así en los ronquidos y en la calidad del sueño.

Todos los CIN mejoran la calidad de vida en los pacientes con RA. En un estudio, el dipropionato de beclometasona alivió la congestión nasal y mejoró la calidad de vida en niños con RAP o con rinitis no alérgica. En 2 ensayos, la aplicación intranasal de

triamcinolona disminuyó la congestión nasal y mejoró la calidad de vida, a juzgar por los resultados del RQLQ, el NRQLQ y el *Pittsburg Sleep Quality Index*.

Los efectos de la inmunoterapia sobre la calidad del sueño y la somnolencia diurna todavía no se han definido; los estudios al respecto deberían considerar el sueño una variable primaria de evaluación, la cual debe valorarse en forma objetiva y subjetiva.

Diversas citoquinas afectan la calidad del sueño y, a la inversa, el sueño influye en la liberación de estos mediadores inflamatorios.

Conclusión

Los trastornos del sueño secundarios a la RA ejercen efectos significativos sobre la calidad de vida. La congestión nasal es uno de los síntomas más comunes de la RA y el que más molestias ocasiona. La información en conjunto sugiere que la mejoría del sueño debería ser un blanco terapéutico importante en los enfermos con RA. Por el momento, los CIN parecen ser las mejores estrategias terapéuticas para aliviar la congestión nasal y, así, las alteraciones del sueño. El montelukast representaría una opción de segunda línea, especialmente para los enfermos que no toleran los CIN. Por el contrario, los anti-H₁ sedantes deben evitarse.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143353



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

6 - La Biopsia por Punción Asistida por Tomografía Computarizada tiene Baja Incidencia de Complicaciones y Alto Rendimiento Diagnóstico

Brandén E, Wallgren S, Högberg H, Koyi H

Annals of Thoracic Medicine 9(3):149-153, Jul 2014

La biopsia por punción transtorácica (BPT) con aguja, asistida por tomografía computarizada (TC), es un método preciso y relativamente seguro para el diagnóstico de lesiones benignas y de lesiones malignas del tórax. La sensibilidad informada para el diagnóstico de lesiones malignas es del 90% al 97%. Las principales complicaciones de la BPT son el neumotórax y la hemorragia intratorácica. Los estudios han mostrado que esta técnica es adecuada para obtener muestras de tejido en cantidad suficiente y de calidad adecuada, para llegar a un diagnóstico en la mayoría de los casos, así como para permitir el análisis molecular de marcadores biológicos, lo que permite orientar con precisión los tratamientos para el paciente individual.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar la tasa de complicaciones y el rendimiento diagnóstico de las BPT asistidas por TC, en pacientes ambulatorios, en una sola institución, entre 2005 y 2010.

Se revisaron los antecedentes clínicos, los resultados espirométricos, los informes anatomopatológicos y las TC de las BPT realizadas entre 2005 y 2010 en el Departamento de Medicina Respiratoria del Hospital del condado de Gävle, en Suecia. Se identificaron 463 BPT consecutivas, realizadas en 444 pacientes.

A la mayoría de los enfermos se les realizó una biopsia en forma ambulatoria. Se efectuó una espirometría previa al procedimiento. Los pacientes que recibían aspirina en bajas dosis continuaron con el tratamiento, mientras que en aquellos que recibían warfarina, ésta se sustituyó por dalteparina. El clopidogrel fue suspendido una semana antes del procedimiento.

Se utilizó un protocolo aprobado para el procedimiento de la toma de muestra. Se administró en forma sistemática una premedicación con diazepam y se utilizó anestesia local con lidocaína. Luego del procedimiento, se realizó una TC de control, seguida a las 4 horas por una radiografía de tórax.

Los datos descriptivos se presentan como valores absolutos, porcentajes, medias con su desviación estándar (DE) y medianas con rangos. Las asociaciones entre complicaciones, neumotórax, factores de riesgo y potenciales variables de confusión fueron analizadas por regresión logística. Los factores de riesgo y las variables de confusión incluyeron el número de punciones pleurales, la profundidad de la lesión, el tamaño de la lesión, la presencia de enfisema subcutáneo en la zona de la punción, el resultado del informe anatomopatológico, la edad y el sexo.

El análisis de regresión logística se realizó en 2 etapas. En un primer paso, se efectuó una regresión logística

univariada, con el análisis de cada variable en forma separada. Luego se realizó una regresión logística múltiple, con la inclusión y el análisis simultáneo de todas las variables independientes. La linealidad de las variables continuas fue analizada con el método de Hosmer y Lemeshow, y con la aplicación de polinomios fraccionales. La significación estadística fue estimada por la prueba del cociente de verosimilitud y por la prueba de Wald. Los resultados de la regresión logística se presentaron como *odds ratio* (OR), intervalo de confianza [IC] 95% y valores de p. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la universidad.

Se analizaron 463 BPT consecutivas, realizadas en 444 pacientes. De todas las lesiones a las que se les efectuó una biopsia, 380 (82%) fueron pulmonares parenquimatosas, 48 (10%) fueron mediastinales y 35 (8%) fueron pleurales. El 50% de los pacientes eran mujeres. No hubo diferencias significativas en la edad de las mujeres (media: 67 años; mediana: 69 años; rango: 20 a 87 años) y de los hombres (media: 69 años; mediana: 70 años; rango: 23 a 89 años). El 72% de los pacientes eran fumadores o ex fumadores (sin consumo de tabaco por al menos un año).

Se detectaron pequeñas hemorragias intraparenquimatosas y episodios de hemoptisis, pero sin producir molestias graves a los pacientes.

Se observó neumotórax en la TC posterior en 119/463 procedimientos. En 14 oportunidades se requirió drenaje con aguja fina. En la radiografía obtenida a las 4 horas, se diagnosticó neumotórax en 156/463 procedimientos (34%); 137 eventos ocurrieron luego de una biopsia pulmonar y 17 luego de una biopsia mediastinal. Cincuenta y cuatro de estos episodios no tenían neumotórax en la TC inmediatamente posterior a la biopsia. Veintisiete pacientes requirieron tubo de drenaje torácico (17% de los pacientes con neumotórax; 6% de todas las BPT).

Entre los individuos a quienes se les realizó biopsia pulmonar, 110/380 (29%) presentaron neumotórax en la TC inmediatamente posterior al procedimiento y 41/380 (11%) tuvieron otras complicaciones (hemoptisis, hemorragia parenquimatosa o dolor). En la radiografía 4 horas después del procedimiento, 137/380 (36%) de los pacientes tenían neumotórax, 22 de los cuales (16%) requirieron tubo de drenaje torácico.

Los datos espirométricos fueron analizados en 274/380 enfermos. Quince de ellos tenían volumen espiratorio forzado (FEV_{11}) $< 35\%$ de lo anticipado. La TC posterior a la biopsia en estos 15 pacientes mostró que 8 tenían neumotórax y uno tenía otra complicación. La radiografía a las 4 horas confirmó todos los neumotórax excepto uno y no detectó nuevos casos.

Ochenta y siete pacientes presentaron enfisema en el trayecto de la aguja. En ellos, se observó neumotórax en la TC en el 42.5%, y en el 55% en la radiografía tardía. Doce de 48 sujetos requirieron tubo de drenaje torácico.

Cuando se analizaron los efectos de varias variables simultáneas, los autores encontraron mayores riesgos de neumotórax en pacientes con lesiones pequeñas, profundas y con enfisema en el trayecto de la aguja de punción (OR: 2.57; IC 95%: 1.51 a 4.37; $p < 0.001$).

El rendimiento diagnóstico de la BPT fue de 212/463 (46%) para el cáncer de pulmón, 188/463 (41%) para las lesiones benignas y 39/463 (8%) para el caso de las metástasis pulmonares. Otros diagnósticos incluyeron linfoma, mesotelioma maligno, timoma y tumor fibroso solitario de la pleura. Diecinueve pacientes fueron sometidos a una nueva biopsia, debido a discrepancias entre los hallazgos radiológicos y el informe anatomopatológico. En la segunda biopsia, 8 pacientes fueron diagnosticados como tumores malignos.

La broncoscopia con biopsia y toma de muestras para citología es un procedimiento a menudo suficiente para arribar a un diagnóstico seguro, pero el tejido obtenido por este medio es escaso en comparación con la biopsia por punción, y muchas veces resulta insuficiente para la identificación de biomarcadores.

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte debida al cáncer en todo el mundo. Muchos esfuerzos de investigación están dirigidos a mejorar el pronóstico de este tipo de neoplasia. Los tratamientos individualizados y dirigidos contra tumores específicos se consideran altamente promisorios en el cáncer de pulmón. La identificación de los subtipos histológicos del carcinoma no microcítico de pulmón (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) es importante, porque la estrategia terapéutica es diferente para ambos.

En los pacientes del estudio, las BPT fueron precedidas por una broncoscopia en el 71% de los eventos (329/463). En muchos enfermos no pudo arribarse a un diagnóstico por diversos motivos (lesión muy periférica, lesión que no atravesaba la membrana mucosa u obtención insuficiente de material).

La hemorragia en el parénquima pulmonar en las BPT se debe a la energía vibratoria que produce el instrumento de biopsia. En los pacientes del estudio, las instancias de sangrado parenquimatoso detectado por la TC y los eventos de hemoptisis fueron limitados y se resolvieron espontáneamente en todos los sujetos, excepto en uno (hemorragia grave, con requerimiento de ventilación mecánica y muerte posterior, en una mujer de 79 años con cáncer de pulmón).

El mayor riesgo de neumotórax en el caso de biopsias a lesiones pequeñas ha sido descrito en estudios previos. La causa se debe al mayor tiempo requerido y a la mayor manipulación, necesarios para lograr una biopsia adecuada en una lesión pequeña. En este trabajo, los autores informaron del riesgo aumentado de neumotórax cuando al tamaño pequeño de la lesión se agrega la ubicación profunda y la presencia de enfisema en el trayecto de la aguja.

Si bien la reabsorción espontánea de los neumotórax es la regla, los neumotórax extensos demoran más tiempo para ser reabsorbidos. En este estudio, la decisión de colocar un tubo de drenaje torácico estuvo relacionada más con los síntomas del paciente que con el tamaño del neumotórax. El tubo fue dejado en su sitio hasta que cesó la pérdida de aire al espacio pleural. Se recomienda que todos los pacientes realicen una espirometría previa a la BPT. Los sujetos con $FEV_1 < 35\%$ deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario. En este estudio, los autores encontraron que 7/15 pacientes (47%) con $FEV_1 < 35\%$ presentaron neumotórax, y el 57% de ellos requirió un tubo de drenaje pleural.

Los autores concluyen que el estudio demuestra que la punción por biopsia transtorácica, guiada por TC, es factible de ser realizada en un hospital comarcal, que tiene una baja incidencia de complicaciones y que es un procedimiento apto para ser efectuado en forma ambulatoria.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/143363

7 - Efectos Adversos Cardiovasculares del Tabaquismo Pasivo durante el Embarazo y la Lactancia

Cohen G, Vardavas C, Katz-Salamon M y colaboradores

Acta Paediatrica 103(4):386-392, Abr 2014

El tabaquismo pasivo o humo de segunda mano no es inofensivo, ya que se demostró que sólo el 15% corresponde a la corriente de humo principal exhalada por el fumador, mientras que el resto es muy tóxico y está compuesto por los gases de la corriente lateral no filtrada y las partículas liberadas del cigarrillo encendido. Si bien un fumador pasivo puede inhalar la centésima parte de la dosis de humo inhalada por un fumador activo, el riesgo de enfermedad aumenta un 20% a 50%, o más. El daño cardiovascular, que es similar para el fumador y para el tabaquista pasivo, consiste en una lesión vascular inducida por radicales libres, alteraciones en la relajación mediada por las células endoteliales, y engrosamiento o endurecimiento arterial, todos precursores fisiopatogénicos de aterosclerosis. Se estima que más de 700 millones de niños en el mundo (un 40%) están expuestos al humo del cigarrillo. El tabaquismo pasivo durante el embarazo conlleva riesgos sustanciales para el feto, que se considera un fumador de tercera mano, ya que recibe menos del 1% de la dosis de nicotina y otras toxinas inhaladas por un feto de una fumadora activa. Al nacer, ambos se convierten en tabaquistas pasivos al respirar el humo del aire ambiente en niveles de cotinina equivalentes a fumar 1 a 2 cigarrillos por día. La exposición posnatal al humo del cigarrillo puede exacerbar los cambios que comienzan en el útero o iniciar otros nuevos. El objetivo de este estudio fue comparar las reacciones de la presión arterial al estrés leve con el fin de comprobar

los efectos adversos cardiovasculares del tabaquismo pasivo durante el embarazo y las primeras etapas de la lactancia.

El estudio, de observación, se realizó en la Universidad de Creta, Grecia. Se compararon 2 cohortes de niños sin complicaciones obstétricas, recién nacidos de término, sanos, de 4 a 6 meses, expuestos intraútero al humo del cigarrillo de forma mínima (controles, $n = 9$) o frecuente (fumadores pasivos, $n = 10$). Las madres del grupo control eran no fumadoras de larga data, sin exposición al humo de cigarrillo en el hogar o mínimamente expuestas en otros lugares, mientras que las tabaquistas pasivas eran ex fumadoras expuestas regularmente en el hogar o en otro lugar. Si bien el objetivo del estudio fue el tabaquismo materno pasivo, también se reclutó a un grupo pequeño de embarazadas fumadoras activas ($n = 6$). Se contó con muestras de orina en cada trimestre del embarazo para la medición de los niveles de cotinina. En los niños, se registró la presión arterial mediante un manguito de muñeca o digital durante la realización de breves maniobras de reposicionamiento en una cama móvil durante una siesta diurna, con el lactante en decúbito supino y en el sueño tranquilo; se registró la relación presión arterial/frecuencia cardíaca. Las madres recolectaron la orina de cada niño el mismo día y al día siguiente del estudio del pañal mediante un hisopo de algodón, que se conservó en la heladera y se remitió al laboratorio uno o dos días después. Se calculó la presión arterial sistólica y la diastólica, y la presión del pulso (PP), así como los intervalos entre los picos sistólicos, la reactividad de la presión arterial (RPA) y la sensibilidad del barorreflejo cardíaco. Los niveles de cotinina se midieron por duplicado por cromatografía de gases/espectrometría de masas. Se incluyeron en el grupo control los participantes con niveles de cotinina urinarios inferiores a 3 ng/ml, y en el de fumadores pasivos, a aquellos con concentraciones superiores a 8 ng/ml; el resto correspondió a la categoría de hijos de fumadoras activas.

Las medianas de los niveles de cotinina entre los grupos se analizaron con las pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones entre los grupos de las otras variables se utilizaron análisis de varianza, seguidos de las pruebas de Bonferroni. En las madres no fumadoras se utilizaron análisis de regresión lineal múltiple. Por último, se compararon los datos de la población de Creta con las mediciones de RPA obtenidas con el mismo método y equipamiento en cohortes de fumadoras activas y un grupo control.

Los niveles de cotinina durante el embarazo de las no fumadoras de larga evolución se ubicaron por debajo del valor de corte de 120 ng/ml, que define el tabaquismo activo. Sin embargo, los lactantes del grupo control no estuvieron totalmente libres de la exposición al humo del cigarrillo intraútero y la correlación entre los niveles de cotinina materno-lactante fue sólo levemente positiva ($p = 0.08$).

El peso de nacimiento de los hijos de las no fumadoras de larga evolución se correlacionó inversamente con los niveles de cotinina maternos

($p = 0.05$) y del lactante ($p = 0.05$), pero no hubo diferencias en las medias entre los grupos.

Durante el reposo, los lactantes del grupo control y los hijos de madres expuestas al tabaquismo pasivo fueron comparables. Los cambios de la frecuencia cardíaca durante las maniobras de reposicionamiento en la cama móvil fueron comparables en ambos grupos, pero la RPA difirió en más de 20 veces entre el grupo control y el de fumadores pasivos. Esta cifra es de gran magnitud si se considera el escaso tamaño de la muestra (poder superior al 90%). En el análisis multivariado, el peso de nacimiento y los niveles de cotinina en el lactante (pero no en la madre) se correlacionaron de manera inversa con la RPA. El control de la presión arterial disminuyó linealmente a medida que los niveles de cotinina ascendían en los lactantes, pero no en las madres ($p = 0.04$), lo cual indica que la RPA anormal se debió, sobre todo, a la exposición posnatal al humo del cigarrillo.

Los cambios en la presión arterial durante las pruebas de reposicionamiento fueron intermedios y comparables en los hijos de las fumadoras activas de las cohortes de Creta y de Suecia. La frecuencia cardíaca durante las maniobras de reposicionamiento fue similar a la de los otros grupos. Los niveles urinarios de cotinina de las fumadoras y sus hijos se encontraron dentro de los rangos esperados para las madres fumadoras y su descendencia.

No hubo evidencias de fracaso en la sensibilidad del barorreflejo cuando se analizaron las fluctuaciones espontáneas de la presión arterial/frecuencia cardíaca. La sensibilidad del barorreflejo, que influye sobre la frecuencia cardíaca, se mantuvo dentro de los límites normales en todos los grupos.

Los efectos dependientes de la dosis del humo del cigarrillo sobre la presión arterial no fueron lineales, con una curva en forma de U en los gráficos de RPA contra la dosis de humo del cigarrillo. La compensación postural de la presión arterial fue inferior con las dosis intermedias de humo, e intermedia con las dosis altas.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que los efectos cardiovasculares del tabaquismo pasivo en los neonatos se manifestaron pronto y fueron de gran magnitud, con una diferencia de 20 veces en la RPA en el grupo de fumadores pasivos con respecto a los controles. Esta diferencia no puede explicarse por la exposición intraútero al humo del cigarrillo o la restricción del crecimiento intrauterino, sino que el deterioro funcional se produjo después, a los pocos meses del nacimiento, y parece deberse a la exposición al humo del cigarrillo en el hogar.

Es difícil identificar los mecanismos de modo preciso. El humo del cigarrillo no parece alterar el control reflejo del corazón, mientras que los vasos sanguíneos se lesionan fácilmente ante la exposición recurrente, hecho que se refleja en el control postural de la presión arterial.

En conclusión, las consecuencias cardiovasculares de la exposición al humo del cigarrillo en las etapas iniciales de la vida se manifiestan precozmente y son de gran magnitud. La disfunción circulatoria de los lactantes empeora con la exposición directa al humo en el aire

ambiente, la mayor parte de la cual se produce en el hogar. Es importante mantener los ambientes sin humo con el fin de disminuir o evitar el deterioro posnatal cardiovascular debido al tabaquismo pasivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141912

8 - Utilidad de la Tomografía Computarizada de Alta Resolución en el Diagnóstico de las Alteraciones Pulmonares en Pacientes Neutropénicos Febriles

Kang M, Deoghuria D, Khandelwal N y colaboradores

Lung India 30(2):124-130, Abr 2013

Los pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$) son susceptibles de padecer infecciones de alto riesgo. La fiebre es un problema común en este tipo de enfermos; la neutropenia febril se define como fiebre de 38.2°C o más con un recuento absoluto de neutrófilos de 500 o menos el mismo día o al día siguiente.

La quimioterapia y la radioterapia que se utilizan para el tratamiento de distintos tipos de cánceres y neoplasias hematológicas son una causa importante de neutropenia y predisponen a un gran riesgo de infección. La neutropenia también puede estar presente en entidades que requieren terapia con esteroides o inmunosupresores a largo plazo.

Los patógenos bacterianos, principalmente los grampositivos, son responsables de alrededor del 90% de las infecciones en la fase temprana de la neutropenia. Este tipo de infecciones son graves y, si no se tratan, están asociadas con una elevada tasa de mortalidad. La terapia estándar para los pacientes con neutropenia febril consiste en antibioticoterapia empírica de amplio espectro. No obstante, se trata de una terapia no específica para el microorganismo causal y puede asociarse con un incremento en la tasa de efectos adversos y con el riesgo de infecciones fúngicas sobreagregadas.

El pulmón constituye el órgano más comúnmente afectado en los pacientes neutropénicos febriles. La radiografía de tórax es el paso inicial estándar para la investigación, a fin de buscar cambios pulmonares. Sin embargo, la sensibilidad de la radiografía de tórax para la detección de las alteraciones pulmonares es muy baja. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCTAR) permite detectar alteraciones con un alto grado de precisión, además de diferenciar entre distintos tipos de infección. Es extremadamente útil en la detección temprana o exclusión de un foco de infección, así como en su caracterización. Aunque en muchos casos no es posible establecer

el diagnóstico etiológico preciso, la identificación de la causa probable de infección es fundamental para implementar la terapia adecuada.

El presente trabajo tuvo por objetivo evaluar la utilidad de la TCTAR en la detección temprana y en la caracterización de alteraciones pulmonares en pacientes con neutropenia febril, además de intentar determinar una correlación entre el patrón radiológico observado en la TCTAR y el agente etiológico.

Se diseñó un estudio prospectivo que incluyó un total de 104 pacientes con neutropenia febril (fiebre de 38.2°C o más y recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$). Los participantes eran pacientes con neoplasias, en tratamiento antineoplásico o sin él, y pacientes bajo terapia inmunosupresora por trasplante de órganos, trasplante de médula ósea, etcétera. Para ser incluido en el estudio, el paciente debía haberse presentado en el hospital dentro de las 48 horas del comienzo de la fiebre.

En cada caso, se llevó a cabo un cuestionario detallado de los síntomas pulmonares y trastornos asociados, así como un examen clínico completo y hemograma. A continuación, se tomaron las TCTAR, las que fueron interpretadas por un radiólogo experimentado.

Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes y se registraron los resultados del examen de esputo, cultivos de sangre, lavado broncoalveolar (LBA)/biopsia pulmonar transbronquial, etcétera. Los resultados positivos de los exámenes y la respuesta clínica fueron los criterios considerados para el diagnóstico final.

En total, 104 pacientes (75 hombres y 29 mujeres) fueron incluidos en el presente estudio. La edad promedio fue de 39.7 años. En la gran mayoría de los casos se trataba de neoplasias hematológicas con aparición de neutropenia febril durante el tratamiento o después de su finalización; aunque en menor medida, el grupo incluyó casos de trasplante renal, lupus eritematoso sistémico y pacientes VIH positivos.

Además de la fiebre, los síntomas predominantes fueron la disnea y la tos seca. El retraso promedio para el comienzo de los síntomas en los pacientes con neoplasias luego del inicio de la terapia fue de tres semanas. En cambio, el comienzo de los síntomas en aquellos pacientes inmunodeprimidos pero sin neoplasias fue significativamente mayor, con un promedio de ocho meses.

La mayoría de los participantes (68.26%) tenían una radiografía de tórax normal. De los 71 pacientes con radiografía de tórax normal, la TCTAR mostró alteraciones pulmonares en 61 de ellos. Las radiografías restantes mostraban alteraciones tales como consolidación del espacio aéreo, nódulos, cavitación, sombras reticulonodulares, bronquiectasias, derrame pleural, linfadenopatías y bandas fibróticas.

Del total de participantes, 93 mostraron hallazgos anormales en la TCTAR. La consolidación del espacio aéreo fue el hallazgo más común, presente en 57 casos (54.8%), en 43 de ellos, multifocal, y en 14, unifocal. En 12 pacientes se hallaron zonas de fibrosis y colapso. La presencia de nódulos fue observada en 39 pacientes

(37.5%); los nódulos tenían diversas medidas, que variaban entre los 2 mm y los 2.5 cm. Los nódulos pequeños mostraban una distribución centrolobulillar, mientras que la mayoría de los nódulos grandes eran de distribución al azar y periférica.

El segundo hallazgo más común en la TCTAR fueron las opacidades en vidrio esmerilado (OVE), encontradas en 49 pacientes (47.1%). En 10 casos, las opacidades eran bilaterales y difusas, en 28 casos eran parcheadas y en 11 se encontraban alrededor de los nódulos en forma de halo. Los cambios bronquiectásicos fueron observados en diez pacientes, perfusión en mosaico en tres, engrosamiento septal en 18, linfadenopatías en 20 y derrame pleural en 33 pacientes.

Los hallazgos de la TCTAR fueron altamente sugestivos de infección pulmonar específica en 77 pacientes. En 16 casos se hallaron nódulos de características sugestivas de neumonía fúngica. El LBA fue positivo para *Aspergillus* en ocho pacientes, mientras que el cultivo de sangre fue positivo para *Candida albicans* en un paciente. En los restantes siete casos, la terapia antifúngica implementada sobre la base de los hallazgos de la TCTAR obtuvo una respuesta clínica favorable.

En 12 casos, la TCTAR mostró OVE parcheadas o difusas, con engrosamiento septal interlobulillar e intralobulillar en algunos casos y con quistes o áreas de consolidación en otros. Los hallazgos eran sugestivos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. En cinco de estos pacientes, el LBA confirmó el diagnóstico, mientras que los siete sujetos restantes respondieron a la terapia con cotrimoxazol.

El diagnóstico de tuberculosis fue sugerido por la TCTAR en nueve casos luego del hallazgo de nódulos centrolobulillares, consolidación y derrame pleural en diferentes combinaciones. El esputo fue positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes en cinco pacientes. En todos estos casos se implementó terapia antituberculosa sobre la base de la sintomatología y de los hallazgos de la TCTAR; todos los pacientes mostraron una respuesta favorable.

Una infección piógena fue considerada como diagnóstico de primera elección luego del hallazgo de una consolidación multifocal o unifocal en 36 casos. En 22 de ellos pudo obtenerse una prueba microbiológica mediante tinción de Gram en esputo, cultivo de esputo o cultivo de sangre.

En tres casos, los hallazgos de la TCTAR sugirieron el diagnóstico de infección mixta piógena y fúngica. La ausencia de respuesta clínica a los antibióticos solos llevó a la adición de antifúngicos, lo que dio como resultado la mejoría del cuadro en todos los casos. Asimismo, hubo un caso con esputo y hemocultivos negativos en el que los hallazgos de la TCTAR sugirieron el diagnóstico de fibrosis por radiación, mientras que en otro caso, la TCTAR sugirió el diagnóstico de linfoma, el cual fue luego confirmado por biopsia.

Por último, hubo un total de 12 casos en los que el diagnóstico final, derivado de los resultados clínicos y del examen microbiológico, difirió del diagnóstico sugerido por la TCTAR.

El pulmón constituye el órgano más comúnmente afectado en los pacientes con neutropenia febril, por lo que la investigación inicial para localizar el sitio de infección debe dirigirse a los pulmones. Los exámenes no invasivos como la radiografía de tórax y la TCTAR tienen notables ventajas por sobre las pruebas invasivas.

La radiografía de tórax es económica y de fácil acceso, pero es un examen de baja sensibilidad y especificidad. Ninguno de los estudios previos ha demostrado que la radiografía tenga un elevado valor diagnóstico. Por lo tanto, este método no suele ser muy fructífero en la estrategia diagnóstica inicial de los pacientes con neutropenia febril. La TCTAR parece ser una técnica adecuada para llenar este vacío debido a su elevada sensibilidad y especificidad en la detección y caracterización de las lesiones pulmonares de estos pacientes.

En el presente estudio, la TCTAR permitió arribar al diagnóstico correcto en 92 casos. La consolidación fue el hallazgo predominante en las infecciones piógenas. Las OVE fueron el segundo hallazgo más común, pero son muy inespecíficas y pueden observarse en una gran variedad de entidades infecciosas y no infecciosas. Los nódulos fueron el tercer hallazgo más común, los cuales pueden asociarse con infecciones fúngicas, tuberculosis miliar, expansión endobronquial de tuberculosis, infecciones piógenas e infecciones virales. En muchos casos, la distribución de los nódulos puede contribuir a definir el diagnóstico.

En pacientes con neutropenia febril, las infecciones piógenas son la causa más común de fiebre. Hasta el 75% de las infecciones son causadas por cocos grampositivos. En el presente trabajo, hubo un total de 46 casos de infecciones piógenas, de las cuales 39 pudieron ser diagnosticadas prospectivamente mediante la TCTAR.

Las infecciones fúngicas son una causa importante de fiebre en pacientes neutropénicos y generalmente se presentan en la fase tardía de la neutropenia. La presencia de grandes nódulos y la visualización del signo del halo son muy sugestivas de este tipo de infecciones. La especificidad del signo del halo en la tomografía computarizada para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva alcanza el 80%; se recomienda el uso de la TCTAR como modalidad radiológica de mayor sensibilidad para detectar los cambios tempranos que se producen en dicha entidad. En el presente trabajo, los autores diagnosticaron prospectivamente 19 pacientes con neutropenia febril de etiología fúngica mediante la TCTAR. En términos generales, la sensibilidad de la técnica para la detección de la neumonía fúngica fue del 95.23%, y la especificidad, del 96.7%.

Por otra parte, la TCTAR es una técnica útil para establecer el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci* y es un método confiable para diferenciar este tipo de infección de otros procesos infecciosos. La combinación de OVE, engrosamiento septal intralobulillar y estrechamiento del espacio subpleural son sumamente sugestivos de neumonía por *P. jiroveci*. En el presente

estudio, hubo 15 casos de este tipo, de los cuales 13 pudieron diagnosticarse prospectivamente a partir de los hallazgos de la TCTAR.

La tuberculosis no es una infección muy común en los pacientes con neutropenia febril. En el presente trabajo, se identificaron diez casos, de los cuales nueve pudieron ser diagnosticados en forma prospectiva por su presentación en la TCTAR.

Por último, en el presente estudio, once pacientes tuvieron una TCTAR normal. En diez de éstos no pudo aislarse ningún microorganismo en sangre o esputo. El LBA reveló infiltrados de células leucémicas en uno de ellos.

La TCTAR es un excelente método para ser utilizado en el diagnóstico de pacientes con neutropenia febril a fin de detectar y caracterizar tanto los focos pulmonares de infección como las patologías no infecciosas. Con frecuencia es posible arribar a un diagnóstico etiológico preciso con elevada sensibilidad y especificidad basándose en el reconocimiento del patrón específico de las lesiones presentes en la TCTAR.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141148



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las medidas generales que deben ser tenidas en cuenta en los enfermos con hipertensión arterial pulmonar?	A) La rehabilitación física. B) El aporte de oxígeno. C) La inmunización antineumocócica y contra la influenza. D) Todas ellas.
2	¿Cuál es el principal factor predisponente para las exacerbaciones asmáticas en los niños y adolescentes?	A) Las infecciones virales. B) La exposición al humo del cigarrillo. C) La exposición a contaminación ambiental. D) Los antecedentes familiares.
3	¿Cuáles son los factores que predicen el fracaso de la ventilación no invasiva en los pacientes con compromiso del sistema inmunitario e insuficiencia respiratoria aguda?	A) Los puntajes APACHE II más altos. B) El índice de oxigenación más bajo al momento de la internación en la sala de cuidados intensivos. C) Ambos factores. D) Depende de la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda.
4	¿Cuál de los siguientes virus respiratorios se detecta con mayor frecuencia en los pacientes con rinitis alérgica perenne (RAP)?	A) Los rinovirus. B) Los virus de la influenza. C) Los coronavirus. D) Los enterovirus.
5	¿Cuál es la mejor opción terapéutica para el alivio de la congestión nasal y, secundariamente, de los trastornos del sueño, en pacientes con rinitis alérgica?	A) Los antihistamínicos sedantes de primera generación. B) Los antihistamínicos tópicos. C) Los descongestivos locales. D) Los corticoides intranasales.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas ellas.	Estas son algunas de las medidas generales para tener en cuenta en estos pacientes.	D
2	Las infecciones virales.	Las infecciones virales son el principal factor involucrado en las exacerbaciones asmáticas en este grupo de edad.	A
3	Ambos factores.	En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de origen pulmonar o extrapulmonar, los puntajes APACHE II más altos y el índice de oxigenación más bajo al momento de la internación en la sala de cuidados intensivos predijeron el fracaso de la ventilación no invasiva.	C
4	Los rinovirus.	En un estudio reciente en adultos con RAP, los rinovirus fueron los virus encontrados con mayor frecuencia.	A
5	Los corticoides intranasales.	Los corticoides intranasales son la mejor estrategia terapéutica para aliviar la congestión nasal y, así, las alteraciones del sueño. El montelukast representaría una opción de segunda línea, sobre todo para los enfermos que no toleran los corticoides intranasales.	D