

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 3, Número 4, agosto 2016

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

## Artículos distinguidos

- A - Fuerza y resistencia de los músculos de las extremidades superiores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**  
*Swati Shah, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Mecanismos Inflamatorios en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**  
*Barnes P*  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*  
138(1):16-27, Jul 2016 ..... 6

- 2 - El Montelukast en los Niños con Asma: ¿Dónde Estamos y Qué se Debería Investigar?**  
*Bush A*  
*Paediatric Respiratory Reviews* 16(2):97-100, Mar 2015 ..... 9

- 3 - Influencia de la N-Acetilcisteína en las Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica o la EPOC: Metanálisis**  
*Cazzola M, Calzetta L, Matera M y col.*  
*European Respiratory Review*  
24(137):451-461, Sep 2015..... 12

- 4 - El COPD Assessment Test: ¿Qué Sabemos Hasta Ahora? Revisión Sistemática y Metanálisis acerca de la Predicción de las Variables Clínicas de Evolución y la Clasificación de los Pacientes en los Estadios GOLD**  
*Karloh M, Fleig Mayer A, Pizzichini E y col.*  
*Chest* 149(2):413-425, Feb 2016 ..... 14

- 5 - Antileucotrienos en las Enfermedades Inflamatorias de la Vía Aérea Superior**  
*Cingi C, Muluk N, Ipci K, Sahin E*  
*Current Allergy and Asthma Reports*  
15(11):64, Nov 2015 ..... 16

## Novedades seleccionadas

- 6 - Eficacia de los Corticoides Intranasales en la Apnea Obstructiva del Sueño**  
*Liu H, Lin Y, Chen H y col.*  
*American Journal of Rhinology & Allergy*  
30(3):215-221, May 2016 ..... 20

- 7 - Papel del Roflumilast en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**  
*Lipari M, Benipal H, Kale-Pradhan P*  
*American Journal of Health-System Pharmacy*  
70(1):2087-2095, Dic 2013 ..... 21

- 8 - Efectos del Tratamiento con Claritromicina en los Pacientes con Neumonía Asociada con el Ventilador y Sepsis**  
*Tsaganos T, Raftogiannis M, Giamarellos-Bourboulis E y col.*  
*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*  
60(6):3640-3646, May 2016 ..... 23

- 9 - El Pranlukast en la Otitis Media Aguda**  
*Nakamura Y, Hamajima Y, Murakami S y col.*  
*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*  
87:34-38, Ago 2016 ..... 25

Contacto directo..... 28  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 29-30

## 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.....	8
Alergia .....	1, 2, 5, 6, 9
Anatomía Patológica .....	1, 2, 6
Atención Primaria .....	A, 1-4, 6, 7, 9
Bioquímica .....	1, 2
Cardiología .....	1
Cuidados Intensivos .....	8
Diagnóstico por Imágenes.....	8
Diagnóstico por Laboratorio .....	1, 2, 8
Educación Médica .....	8
Epidemiología.....	1, 2, 4, 6
Farmacología.....	1-3, 5-9
Farmacoeconomía.....	8
Fisiatría.....	A
Genética Humana.....	1, 2
Geriatría.....	1, 3, 4
Infectología.....	1, 2, 8, 9
Inmunología.....	2
Kinesiología.....	A
Medicina Familiar .....	2-6, 9
Medicina Farmacéutica .....	1-3, 6, 8, 9
Medicina Interna.....	1, 3-5, 7, 8
Neumonología .....	A, 1-4, 6-8
Neurología.....	6
Otorrinolaringología.....	5, 6, 9
Pediatría .....	2, 6, 9
Salud Pública.....	4, 8
Toxicología.....	3





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

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

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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

Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

## Colección Trabajos Distinguidos

# Serie Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Director científico

Prof. Dr. Domingo Palmero

### Comité de expertos

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

### Fuentes científicas

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

### *Upper limb muscle strength and endurance in chronic obstructive pulmonary disease*

Swati Shah

Doctor, B. J. Medical College and Sassoon General Hospitals, Pune, India

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

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección inflamatoria crónica de las vías aéreas y el parénquima pulmonar, asociada con un estrechamiento de las vías aéreas, la destrucción de las paredes alveolares y la hipoxemia sistémica. Los músculos esqueléticos están fuertemente comprometidos en la EPOC. La hipoxia sistémica induce cambios en el fenotipo metabólico muscular, de un metabolismo oxidativo a un metabolismo anaerobio, como un proceso de adaptación. Los niveles séricos aumentados de los mediadores inflamatorios, como la interleuquina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína C-reactiva, probablemente conduzcan a la disfunción de los músculos esqueléticos. Basados en estos antecedentes, realizamos un estudio para comparar la fuerza y la resistencia de los músculos esqueléticos distales de las extremidades superiores que intervienen en la prueba de agarre (PA), en pacientes con EPOC y en controles sanos, comparables en edad y sexo. Posteriormente se analizaron las asociaciones entre estas variables y los parámetros de función pulmonar: capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) en pacientes con EPOC.

La investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Ética. La población en estudio abarcó 45 controles sanos (25 hombres y 20 mujeres) y 41 enfermos con EPOC (21 hombres y 20 mujeres). La fuerza y la resistencia muscular durante la PA se valoraron con dinamometría (Inco India Ltd., Ambala), según la técnica descrita y validada por Madanmohan y colaboradores. El estudio funcional respiratorio fue realizado con espirómetro de turbina con sensor de flujo MIR Spirolab II (Italia) por personal entrenado, en un ambiente apacible, según las pautas de la *American Thoracic Society* y de la *European Respiratory*

*Society*. Se midió la CVF en litros, el VEF<sub>1</sub> en segundos, el flujo espiratorio forzado al 25%-75% de la CVF y el flujo espiratorio máximo.

Todas las variables se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La fuerza muscular y la resistencia muscular durante la PA se compararon entre los pacientes con EPOC y los controles mediante la prueba de la *t* de Student para datos independientes, para los hombres y las mujeres por separado. Las correlaciones entre la CVF y el VEF<sub>1</sub> con la fuerza y la resistencia muscular se determinaron con el coeficiente de correlación de Pearson. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa computarizado SPSS, versión 11.0 (Chicago, EE.UU.), y con el programa *Graphic Pad Prism*, versión 6.0.

La fuerza muscular promedio en la PA en los hombres con EPOC fue de 21.8  $\pm$  4.7 kg, significativamente inferior que en los hombres sanos (31.2  $\pm$  4.3 kg;  $p < 0.001$ ). En las mujeres con EPOC, la fuerza muscular promedio fue de 19.2  $\pm$  3.4 kg, sustancialmente más baja que en las mujeres del grupo control (23.0  $\pm$  1.9 kg,  $p < 0.001$ ).

La resistencia muscular promedio en los hombres con EPOC fue de 48.9  $\pm$  20.6 s y fue significativamente menor en comparación con la de los hombres sanos (108.3  $\pm$  33.7 s;  $p < 0.001$ ). La resistencia muscular promedio en las mujeres con EPOC fue de 37.4  $\pm$  11.2 s, considerablemente más baja que en las mujeres sanas (99.1  $\pm$  9.1 s;  $p < 0.001$ ).

Al comparar el porcentaje de reducción en los pacientes con EPOC respecto de los controles, la resistencia muscular estuvo más afectada que la fuerza muscular (disminución de la fuerza muscular del 31% en los hombres y del 17% en las mujeres, reducción de la resistencia muscular del 56% en los hombres y del 63% en las mujeres). La CVF se correlacionó de manera positiva con la fuerza muscular en los varones ( $r^2 = 0.32$ ;  $p < 0.05$ ), mientras que en las mujeres el VEF<sub>1</sub> se asoció positivamente con la fuerza muscular ( $r^2 = 0.20$ ;  $p < 0.05$ ). En los hombres y en las mujeres, la resistencia muscular no se vinculó con la CVF ni con el VEF<sub>1</sub>.

En la EPOC se ha referido disfunción de los músculos esqueléticos. Gosselink y colaboradores mostraron que en los pacientes con EPOC, la fuerza muscular en la PA disminuye considerablemente. En el estudio de Clark y

colaboradores, la fuerza de los músculos de las extremidades superiores (bíceps y tríceps) estuvo reducida en los pacientes con EPOC, en tanto que el rendimiento sostenido no se comprometió. Numerosos estudios demostraron correlaciones positivas y significativas entre la fuerza y la resistencia del cuádriceps y el VEF<sub>1</sub>.

En los enfermos con EPOC se han descrito anomalías estructurales y bioquímicas en los músculos esqueléticos, como reducción de la fracción de las fibras tipo I y aumento de la fracción de las fibras tipo II. Asimismo, se encontró una mayor fracción de las isoformas tipo 2B de la cadena pesada de la miosina. La concentración de las enzimas aeróbicas, no así la de las glucolíticas, disminuye en los pacientes con EPOC. Este fenómeno sugiere un cambio del metabolismo aeróbico al metabolismo anaeróbico en estos pacientes. En nuestro estudio, la resistencia muscular estuvo más comprometida que la fuerza muscular. Este hallazgo indica que en los pacientes con EPOC hay un pasaje del metabolismo aeróbico al anaeróbico. La densidad de los capilares en los músculos esqueléticos a menudo disminuye; en consecuencia, hay un aumento de las distancias de difusión para el transporte de oxígeno y menor utilización de oxígeno. Diversos estudios mostraron que la acidosis láctica ocurre a índices de trabajo muscular mucho más bajos en comparación con los sujetos sanos.

Si bien en la mayoría de los estudios se analizó la función de los músculos de las extremidades inferiores, es posible que en los enfermos con EPOC los mismos factores participen en la reducción de la fuerza y la resistencia muscular en las extremidades superiores. Distintos estudios revelaron que la fuerza de los músculos de las extremidades superiores influye en la distancia de caminata. Se ha visto que por cada 10 kg de incremento en la fuerza muscular en la PA, los pacientes caminan, en promedio, 14 m más. Por lo tanto, la determinación de la fuerza muscular en las

extremidades superiores, un procedimiento mucho más fácil y rápido que la valoración de la distancia de caminata en 6 minutos, podría aportar indicios importantes en relación con la fuerza para caminar de un determinado individuo. Es probable que en los pacientes con EPOC, la mejoría de los parámetros de funcionalidad pulmonar se acompañe de mejoría de la fuerza de los músculos de las extremidades superiores y de la distancia de caminata.

El abordaje de los pacientes con EPOC no debe limitarse al alivio de los síntomas respiratorios. La rehabilitación pulmonar en los enfermos con EPOC debería incluir el entrenamiento físico eficaz, destinado a aumentar la fuerza y la resistencia muscular; de hecho, los estudios han mostrado que los ejercicios de fuerza muscular en los enfermos con EPOC pueden aumentar la fortaleza de los músculos de las extremidades superiores e inferiores. La identificación de los enfermos con mayor reducción de la fuerza y la resistencia muscular permitiría implementar precozmente las intervenciones necesarias para aumentar la función muscular, entre ellas, la dieta, el aporte hormonal y el entrenamiento muscular. Las guías de práctica clínica fundamentadas en la medicina basada en la evidencia recomiendan la inclusión del entrenamiento físico de los músculos de las extremidades superiores en los programas de terapia física específicos para los enfermos con EPOC.

En conclusión, nuestro estudio demostró una asociación significativa entre la fuerza muscular en la PA, la CVF y el VEF<sub>1</sub> en los pacientes con EPOC. Una investigación con mayor número de enfermos y con pacientes con EPOC de distinta gravedad reflejaría mejor las vinculaciones observadas. Se necesitan más estudios para determinar la influencia de una mejoría de los parámetros de funcionalidad respiratoria sobre la capacidad de ejercicio de los músculos esqueléticos e, indirectamente, sobre la distancia de caminata del enfermo.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

#### Lista de abreviaturas y siglas

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PA, prueba de agarre; CVF, capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

#### Autoevaluación del artículo

Los músculos esqueléticos están fuertemente comprometidos en la EPOC. La hipoxia sistémica induce cambios en el fenotipo metabólico muscular, de un metabolismo oxidativo a un metabolismo anaerobio, como un proceso de adaptación.

**¿Cuál de las siguientes modificaciones en las fibras musculares pueden encontrarse en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?**

A, Disminución de las fibras musculares tipo I; B, Aumento de las fibras musculares tipo II; C, Aumento de las isoformas tipo 2B de la cadena pesada de miosina; D, Aumento de las isoformas tipo 2B de la cadena pesada de miosina; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/data/evaluaciones.php/141666](http://www.siicsalud.com/data/evaluaciones.php/141666)

#### Cómo citar este artículo

Shah S. Fuerza y resistencia de los músculos de las extremidades superiores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3(4):4-5, Ago 2016.

#### How to cite this article

Shah S. Upper limb muscle strength and endurance in chronic obstructive pulmonary disease. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3(4):4-5, Ago 2016.

*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 - Mecanismos Inflamatorios en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Barnes P

Imperial College, Londres, Reino Unido

[*Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*]

**Journal of Allergy and Clinical Immunology** 138(1):16-27, Jul 2016

*La identificación de los diferentes fenotipos clínicos y fisiopatológicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es fundamental para comprender los mecanismos involucrados en la progresión de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.*

En la actualidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la cuarta causa de muerte y se estima que se convertirá en la quinta causa de incapacidad en todo el mundo. La prevalencia de EPOC en los sujetos de más de 45 años alcanza el 10%. En los países desarrollados, la frecuencia de EPOC es similar en hombres y mujeres, debido a que el hábito de fumar es igual en los sujetos de ambos sexos.

Existen diferentes fenotipos clínicos de EPOC; en algunos pacientes predomina la enfermedad de la vía aérea pequeña, mientras que en otros el enfisema constituye el trastorno principal. La diferenciación de estos fenotipos en la práctica clínica es difícil y todavía no se comprenden con exactitud los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en cada uno de ellos (endotipos).

La EPOC se asocia con inflamación crónica de las vías aéreas y el parénquima pulmonar. La inflamación es más pronunciada aún durante las exacerbaciones agudas (EA) y se acompaña de inflamación sistémica, pero todavía no se conoce cómo la inflamación se vincula con la evolución clínica, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Se estima que solo la mitad de los pacientes con EPOC presenta deterioro acelerado de la función pulmonar.

### Fisiopatología de la EPOC

El remodelado y la obstrucción de la vía aérea pequeña y la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema) son los procesos fisiopatológicos principales que intervienen en la EPOC. Estas alteraciones son secundarias a la inflamación crónica en la periferia pulmonar. La obstrucción y la pérdida de las vías aéreas periféricas se observan, incluso, en los pacientes con EPOC leve. El atrapamiento aéreo, agravado con el

ejercicio, y la hiperinsuflación dinámica son responsables de la disnea de esfuerzo, el síntoma principal de la EPOC. La inflamación periférica podría reflejar el depósito de las partículas irritantes que se inhalan. En los pacientes con EPOC asociada con la polución intradomiciliaria (humo de biomasa), característica de los países en vías de desarrollo, predomina la enfermedad de la vía aérea pequeña, en tanto que en la EPOC clásica de los fumadores suele observarse, también, enfisema.

### Características de la inflamación relacionada con la EPOC

En la respuesta inflamatoria que se observa en la EPOC participan células de la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células cebadas, células *natural killer*, linfocitos T y B, células linfoides innatas (ILC [*innate lymphoid cell*]) y células dendríticas [CD]) y de la inmunidad adquirida (linfocitos T y linfocitos B), conectadas por medio de la activación de las CD. La activación de las células estructurales (células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos) también cumple un papel importante en la inflamación de la EPOC.

En los individuos fumadores sin limitación del flujo de aire se observa un patrón de inflamación similar, aunque de menor magnitud, al de los enfermos con EPOC. En estos pacientes, la inflamación se agrava aún más durante las EA y en el contexto de las infecciones virales y bacterianas, posiblemente en asociación con factores genéticos y epigenéticos. El humo del tabaco y otros irritantes inducen la activación de los macrófagos de superficie y de las células epiteliales de la vía aérea; el resultado final es la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que motivan el reclutamiento pulmonar de monocitos, linfocitos y neutrófilos. Debe destacarse que la inflamación persiste incluso después de abandonar el hábito de fumar; si bien los mecanismos involucrados en este fenómeno todavía no se comprenden, es posible que las células T de memoria, la colonización bacteriana y los procesos autoinmunitarios desempeñen un papel importante.

### Células inflamatorias

#### Células epiteliales

El cigarrillo y otros irritantes inhalatorios se asocian con activación de las células epiteliales y con liberación de diversos mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la interleuquina (IL) 1beta, la IL-6, la IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GMC-SF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]). Las células

epiteliales de la vía pequeña aérea expresan factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta), asociado con fibrosis local. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) cumple una función importante en la integridad de las células alveolares. En los individuos fumadores y en los pacientes con EPOC, los niveles de VEGF se reducen en la periferia pulmonar. En cambio, el factor de crecimiento de los hepatocitos aumenta en los individuos fumadores y confiere protección contra los efectos asociados con la disminución del VEGF. Sin embargo, ambos factores están disminuidos en los pacientes con EPOC, un fenómeno que explicaría, en parte, la aparición de enfisema.

Las células epiteliales de la vía aérea también cumplen una función de defensa, ya que producen moco (células caliciformes) y secretan sustancias antioxidantes, antiproteasas y defensinas/catelicidinas. La función anómala de estas células, en los enfermos con EPOC, parece aumentar la vulnerabilidad a las infecciones. El epitelio de la vía aérea de los pacientes con EPOC o bronquitis crónica muestra metaplasia escamosa, como consecuencia de la mayor proliferación de las células epiteliales basales. Este fenómeno obedecería, en parte, a la mayor expresión de los receptores para el factor de crecimiento epitelial (EGFR [*epithelial growth factor receptor*]). La hiperplasia mucosa es un hallazgo característico en los pacientes con EPOC, que surge en respuesta a la irritación crónica de la vía aérea. El EGFR y el estrés oxidativo cumplen un papel importante en este fenómeno.

### Macrófagos

En los enfermos con EPOC, los macrófagos desempeñan una función central en la regulación de la inflamación crónica. El número de macrófagos es 5 a 10 veces más alto en el parénquima pulmonar, las vías aéreas, el lavado broncoalveolar (LBA) y el esputo de los pacientes con EPOC. En los enfermos con enfisema, los macrófagos se localizan cerca de las paredes alveolares destruidas, y el número de macrófagos se correlaciona con la gravedad del enfisema. Los macrófagos liberan mediadores inflamatorios (TNF-alfa, CXCL1, CXCL8, CCL2, leucotrieno [LT] B<sub>4</sub>), especies reactivas de oxígeno, enzimas elastolíticas, como metaloproteinasas (MMP 2, 9 y 12), y catepsina K, L y S. La mayoría de las proteínas inflamatorias liberadas por los macrófagos está regulada por el factor de transcripción nuclear NF-kappaB, activado en estas células, y especialmente durante las EA. El mayor número de macrófagos pulmonares obedece al reclutamiento de los monocitos circulantes en respuesta a las quimioquinas específicas (CCL2 y CXCL1). Los macrófagos también liberan CXCL9, CXCL10 y CXCL11, que atraen linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> Tc1 y linfocitos T colaboradores CD4<sup>+</sup> (Th1).

Los corticoides no suprimen la inflamación en los pacientes con EPOC; la resistencia a estos fármacos podría ser secundaria a la menor actividad de la histona desacetilasa 2 (HDAC [*histone deacetylase*]). La fagocitosis de bacterias y de células apoptóticas

está fuertemente reducida en los macrófagos de los pacientes con EPOC, un factor que influye en la colonización bacteriana crónica, incluso en el mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y en la persistencia de la inflamación, respectivamente.

### Neutrófilos

En el esputo y el LBA de los pacientes con EPOC, el número de neutrófilos activados es mayor y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. El tabaquismo induce la producción y la liberación de estas células de la médula ósea; la supervivencia de los neutrófilos también es mayor, posiblemente en respuesta al GM-CSF y al factor estimulante de colonias de granulocitos, liberados por los macrófagos pulmonares. Los macrófagos alveolares, los linfocitos T y las células epiteliales liberan diversos factores quimiotácticos, específicos para los neutrófilos.

La elastasa, la catepsina G y la proteínasa 3 estimulan la secreción de moco por las glándulas submucosas y las células caliciformes; en combinación con la MMP-8 y la MMP-9, también liberadas por los neutrófilos, contribuyen en la destrucción alveolar. El número de neutrófilos en las vías aéreas aumenta notablemente durante las EA de la EPOC.

### Eosinófilos

Los eosinófilos cumplen un papel fisiopatogénico fundamental en el asma, en tanto que su participación en la EPOC es mucho menos precisa. La presencia de eosinófilos predice la respuesta favorable al tratamiento con broncodilatadores y corticoides; también puede sugerir asma o síndrome de superposición de asma y EPOC. Las ILC de tipo 2 parecen cumplir un papel importante en el asma intrínseca y también en la EPOC; estas células son reguladas por mediadores liberados por las células epiteliales dañadas, como la IL-33.

### Linfocitos

El número de linfocitos CD8<sup>+</sup> (Tc1) y, en menor medida, de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (Th1), es mayor en el parénquima pulmonar y en las vías aéreas de los enfermos con EPOC. La cantidad de linfocitos se correlaciona con la destrucción alveolar y la gravedad de la obstrucción al flujo de aire. El aumento de las células CD8<sup>+</sup> (Tc1) es la única diferencia significativa en el infiltrado inflamatorio de los individuos fumadores asintomáticos y los pacientes fumadores con EPOC.

El número de células T CD4<sup>+</sup> Th17, que liberan IL-17A e IL-22, es mayor en los pacientes con EPOC; estas células podrían intervenir en la inflamación neutrofílica. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> están particularmente incrementados en los pacientes con infecciones de las vías aéreas y es posible que la colonización bacteriana crónica del tracto respiratorio inferior sea responsable de la respuesta inflamatoria.

En los pacientes con EPOC se comprobó el aumento del número de ILC3, que secretan IL-17 e IL-22. El daño asociado con el tabaquismo puede desenmascarar autoantígenos ocultos o hacer que las propias células intersticiales y estructurales actúen como antígenos, con

lo cual se desencadenan respuestas autoinmunitarias. El estrés oxidativo también favorece los mecanismos autoinmunes.

Las células CD8<sup>+</sup> inducen citólisis y apoptosis de las células epiteliales alveolares, mediante la liberación de perforinas, granzima B y TNF-alfa; en los pacientes con enfisema existe una correlación entre la apoptosis de las células alveolares y las células CD8<sup>+</sup>. El número de linfocitos B, organizados en folículos linfoides, también es mayor en los pulmones de los enfermos con EPOC.

## CD

Las CD constituyen un nexo entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Estas células procesan las sustancias extrañas inhaladas y activan numerosas células inflamatorias, como los macrófagos, los neutrófilos, los linfocitos T y los linfocitos B. Las CD están aumentadas y activadas en los pulmones de los pacientes con EPOC y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

## Mediadores inflamatorios

Los lípidos, los radicales libres, las citoquinas, las quimioquinas y los factores de crecimiento son algunos de los mediadores, liberados por las células inflamatorias y estructurales, que participan en la inflamación de la EPOC. Todos interactúan de manera muy compleja, de modo que es improbable que el bloqueo de un único factor se asocie con efectos clínicos significativos. Algunos mediadores también están incrementados en la circulación; la inflamación sistémica contribuiría en las comorbilidades, frecuentes en estos pacientes.

En el condensado de aire exhalado de los pacientes con EPOC se comprobó mayor concentración de prostaglandinas (PG) y LT, especialmente PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> y LTB<sub>4</sub>, no así de cisteinil leucotrienos, una diferencia importante con el asma. El LTB<sub>4</sub> es un fuerte agente quimiotáctico para los neutrófilos.

Si bien el TNF-alfa es una de las citoquinas más aumentada en el esputo inducido de los pacientes con EPOC estable, y más aún durante las EA, las terapias contra este factor no resultaron eficaces en estos enfermos. La producción de TNF-alfa por parte de los monocitos de sangre periférica también es mayor; este factor participaría en la caquexia y la apoptosis de las células de músculo periférico, trastornos que se observan en algunos pacientes con EPOC grave.

Los inflamasomas son complejos de múltiples proteínas que regulan la expresión de IL-1beta e IL-18 en respuesta a estímulos nocivos externos y endógenos; el resultado final es la inflamación neutrofílica. Los inflamasomas NLRP3 están activados en los pacientes con diversas enfermedades inflamatorias pulmonares y en las EA de la EPOC. Los niveles de IL-17 y otras citoquinas liberadas por los linfocitos Th17 y las ILC3 también son mayores en el esputo y en las vías aéreas

de los pacientes con EPOC y parecen intervenir en la inflamación neutrofílica.

La concentración de la quimioquina CXCL8 es mayor en el esputo inducido de los pacientes con EPOC y, particularmente, durante las EA de la enfermedad. Este factor es secretado por los macrófagos, las células T, las células epiteliales y los neutrófilos. La quimioquina CXCL1 también aumenta en el esputo y el LBA de los enfermos con EPOC; este factor quimiotáctico sería, incluso, más importante que CXCL8.

La mayor actividad de la elastasa parece contribuir en la aparición de enfisema y en la inflamación neutrofílica. La elastasa de los neutrófilos de los seres humanos no solo tiene actividad elastolítica, también induce la producción de moco. La MMP-9, liberada por los macrófagos, los neutrófilos y las células epiteliales, es la enzima elastolítica predominante en los pacientes con EPOC.

El estrés oxidativo es un mecanismo fisiopatogénico importante en la EPOC; las células inflamatorias y estructurales, como los neutrófilos, los macrófagos y las células epiteliales, producen especies reactivas de oxígeno. El estrés oxidativo se asocia con oxidación del ácido araquidónico y con la formación de prostanoides, los isoprostanos, que inducen obstrucción bronquial grave y exudación plasmática. El estrés oxidativo activa la HDAC, asociada, a su vez, con la transcripción de múltiples genes inflamatorios. El estrés oxidativo también compromete la función de las antiproteasas, como la alfa-1 antitripsina, de modo que la degradación de la elastina en el parénquima pulmonar se acelera. El estrés oxidativo se asocia con la reducción pronunciada de la actividad de la HDAC2 y con menor expresión y actividad de la sirtuína 1, una molécula esencial para la reparación tisular; la menor función de la sirtuína 1 en las células pulmonares de los pacientes con EPOC contribuiría, de manera decisiva, en el envejecimiento pulmonar acelerado que se observa en estos enfermos. El estrés oxidativo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, mediante la activación de factores de crecimiento y daño del ADN.

## Inflamación sistémica en los pacientes con EPOC

Los enfermos con EPOC y, particularmente, aquellos con EPOC grave y EA expresan numerosos indicadores de inflamación sistémica; la inflamación sostenida se asocia con una respuesta clínica desfavorable. En un amplio estudio de población, los marcadores de inflamación sistémica (proteína C-reactiva, fibrinógeno y niveles de leucocitos) se asociaron con un aumento del riesgo, de 2 a 4 veces, de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer de pulmón y neumonía. Los pacientes con inflamación sistémica persistente tienen índices más altos de mortalidad, EA más frecuentes y declinación acelerada de la función pulmonar.

## Trastornos de la resolución de la inflamación y la reparación tisular

Por el momento no se conocen los mecanismos que intervienen en la persistencia de la inflamación pulmonar, incluso después de la interrupción del hábito

de fumar. Sin embargo, la identificación de estos factores permitiría crear nuevas opciones terapéuticas. Las lipoxinas, resolvinas de la serie E, protectinas de la serie D y maresinas son algunos de los mediadores lipídicos involucrados en la resolución de la inflamación neutrofilica. Todos ellos derivan de los ácidos grasos poliinsaturados.

El envejecimiento pulmonar acelerado y la fibrosis de la vía aérea son otros mecanismos posiblemente involucrados en las alteraciones de la resolución de la inflamación. La endotelina-1 es un fuerte agente profibrótico; en diversos modelos con animales, los antagonistas de los receptores de la endotelina se asociaron con inhibición de la fibrosis pulmonar.

### Resumen y perspectivas futuras

La EPOC se caracteriza por la inflamación crónica del parénquima pulmonar y las vías aéreas periféricas; el resultado final es la obstrucción bronquial progresiva y, mayormente, irreversible. En el proceso inflamatorio participa un mayor número de macrófagos alveolares, neutrófilos, linfocitos T (especialmente Tc1, Th1 y Th17) y células linfoides innatas, reclutados de la circulación. Las células inmunológicas y estructurales (epiteliales, endoteliales y fibroblastos) secretan numerosos mediadores inflamatorios, como citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y sustancias lipídicas. El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la inflamación de la EPOC y se asocia con la activación del factor nuclear de transcripción NF-kappaB, con compromiso de los mecanismos de defensa contra las proteasas, daño del ADN, envejecimiento celular, formación de autoanticuerpos y resistencia al tratamiento con corticoides, mediante la inactivación de la HDAC. La inflamación sistémica, habitual en los enfermos con EPOC, agrava el estado de las comorbilidades, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la osteoporosis.

La identificación de los distintos fenotipos de la EPOC representa uno de los desafíos más importantes en el futuro, ya que de esta forma podrían crearse estrategias terapéuticas específicas. La inflamación eosinofílica predice una respuesta favorable a los corticoides inhalatorios, pero todavía no se estableció el umbral de eosinófilos en sangre periférica en este sentido. Por el contrario, en los enfermos sin eosinofilia, la interrupción del tratamiento con corticoides inhalatorios, incluso en dosis elevadas, sería razonable y segura. También se deberán identificar los mecanismos moleculares que explican por qué solo algunos enfermos que fuman presentan EPOC, como también los indicadores de la actividad de la enfermedad.

La EPOC incluye diferentes fenotipos clínicos y fisiopatológicos, cuya identificación es fundamental para comprender los mecanismos involucrados en la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El roflumilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, es más eficaz en los enfermos con EPOC grave, EA frecuentes e hipersecreción de moco, posibles indicadores de la inflamación neutrofilica. La creación de nuevas opciones de terapia antiinflamatoria,

eficaces y seguras, permitiría el tratamiento precoz, con el propósito de evitar la progresión de la enfermedad y reducir las consecuencias asociadas con las comorbilidades.

 + Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/152772](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/152772)

## 2 - El Montelukast en los Niños con Asma: ¿Dónde Estamos y Qué se Debería Investigar?

Bush A

Imperial College, Londres, Reino Unido

[*Montelukast in Paediatric Asthma: Where We Are Now and What Still Needs to be Done?*]

**Paediatric Respiratory Reviews** 16(2):97-100, Mar 2015

*El papel del montelukast en los niños con asma todavía no se estableció con precisión. En el futuro deberán identificarse marcadores que ayuden a predecir cuáles son los pacientes con más posibilidades de beneficiarse con este fármaco. Aunque esta forma de terapia se justifica en ciertos pacientes, es importante no mantener innecesariamente el tratamiento cuando ningún indicio sugiere, de manera convincente, una respuesta favorable.*

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) surgieron como una nueva clase de fármacos para el tratamiento del asma, diferentes de la terapia a base de corticoides y de los agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada (BAAP). Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos han sido mucho menos alentadores, en comparación con lo esperado, a juzgar por los efectos de los leucotrienos en esta enfermedad. En la presente revisión se analiza el papel que tienen los ARLT en la actualidad para el tratamiento del asma en los niños en edad preescolar y escolar.

### Papel de los ARLT en los niños en edad escolar con asma

Los resultados de una revisión Cochrane sugirieron indudablemente que los corticoides inhalatorios (CI) superan en eficacia a los ARLT. Sin embargo, en muchos estudios, los resultados deben analizarse en el contexto de los diseños aplicados. Por ejemplo, en una comparación directa, con la inclusión de 144 pacientes de 6 a 17 años con asma leve a moderada persistente, se comparó la eficacia del tratamiento con fluticasona o montelukast, administrados, de manera cruzada, durante 8 semanas en cada caso. El criterio principal de valoración fue la mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de más de 7.5%. Cabe destacar, sin embargo, que la espirometría tiene poca utilidad en los niños en edad escolar. No obstante, los hallazgos fueron confirmados al considerar otras variables de evolución, y se sugirió que la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO, por su sigla en inglés) podría ser un buen indicador de la respuesta

clínica a la fluticasona. De manera llamativa, el 55% de los enfermos no respondieron a ninguno de los dos tratamientos y el 17% evolucionó favorablemente con los dos fármacos. Entre los pacientes que respondieron de manera diferente a ambas terapias, el 5% respondió al montelukast y el 23% respondió a la fluticasona. A nivel global, 24 niños presentaron mejoras más importantes del  $VEF_1$  en respuesta al montelukast, en comparación con 75 enfermos que respondieron más a la fluticasona. Las diferencias en las respuestas se vincularon con los biomarcadores del asma al inicio del estudio. De hecho, la respuesta favorable a la fluticasona, en comparación con la falta de respuesta, se vinculó con los valores altos de FeNO, con el recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica y con la concentración alta de inmunoglobulina (Ig) E y de proteína catiónica de los eosinófilos (PCE). La respuesta a la fluticasona también se vinculó con los resultados de la prueba de metacolina y con los valores más bajos en la espirometría. En cambio, la respuesta favorable al tratamiento con montelukast fue más común en los niños de menor edad y en los pacientes con enfermedad de menor duración; en realidad, es posible que estos enfermos hayan tenido sibilancias episódicas en el contexto de las infecciones virales (SEV).

La mejor respuesta a la fluticasona, respecto del montelukast, se asoció con el mayor uso de broncodilatadores, con valores más altos de FeNO y de PCE, con valores más desfavorables en la espirometría y con reducción del  $VEF_1$  en un 20% con concentraciones más bajas de metacolina ( $PC_{20}$ ). En general, la fluticasona podría ser el tratamiento de elección en los pacientes con valores espirométricos más bajos y con inflamación más importante. Cabe destacar, sin embargo, que en el estudio no se analizó si las diferencias entre los tratamientos persisten en el tiempo para cada paciente en particular.

En el estudio BADGER se analizó, en especial, la mejor forma de tratar a los niños asmáticos que persisten sintomáticos a pesar de la administración de CI (fluticasona en dosis de 100  $\mu$ g, dos veces por día). En ese estudio se evaluaron, de manera cruzada, tres opciones terapéuticas: el agregado de salmeterol (un BAAP), el agregado de montelukast (un ARLT) o el aumento de la dosis de fluticasona a 250  $\mu$ g dos veces por día. Los marcadores analizados para predecir la respuesta a los tratamientos fueron la FeNO, la concentración de metacolina asociada con una reducción del 20% del  $VEF_1$  ( $PC_{20}$ ), los polimorfismos en el gen de los receptores beta adrenérgicos y el *Asthma Control Test* (ACT). Se comprobó que la estrategia terapéutica más eficaz consiste en el agregado de salmeterol; la respuesta favorable al salmeterol sólo pudo ser anticipada por el puntaje del ACT > 19 sobre 25 puntos. Además, en la mayoría de los niños, la meseta de la mejoría asociada con la fluticasona se alcanzó con la dosis de 200  $\mu$ g diarios. Si bien algunos

pacientes respondieron al agregado de montelukast, para la mayoría de los enfermos, esta alternativa no constituyó la mejor estrategia de terapia.

En resumen, en la mayoría de los niños en edad escolar con asma, el montelukast es inferior al tratamiento con CI, como terapia de mantenimiento de primera línea; asimismo, el agregado de montelukast a los CI es menos eficaz que el agregado de BAAP. Un hecho destacable tiene que ver con el porcentaje alto de niños que siguen tratados con ARLT a largo plazo, a pesar de la falta de beneficios obvios y en ausencia de deterioro de la enfermedad, luego de la interrupción de la terapia.

### **Papel de los ARLT en los sibilantes en edad preescolar**

Diversos grupos sugirieron diferencias fenotípicas importantes entre los distintos síndromes de sibilancias en edad preescolar y el asma en los pacientes en edad escolar. Las SEV son las sibilancias que aparecen en asociación con las infecciones virales de las vías aéreas superiores, en tanto que otros pacientes presentan sibilancias en respuesta a múltiples desencadenantes, como infecciones virales, irritantes y exposición a alérgenos. Estos últimos enfermos suelen tener inflamación eosinofílica, obstrucción bronquial más importante y niveles más altos de FeNO. Sin embargo, estos fenotipos pueden modificarse en el transcurso del tiempo, de modo que los niños con asma deben ser valorados regularmente. Para los sibilantes en edad preescolar, por el momento, no se dispone de fármacos que modifiquen la evolución de la enfermedad; al menos tres trabajos de buen diseño mostraron que en estos pacientes los CI no reducen el riesgo de aparición de asma, motivo por el cual el tratamiento debe basarse en los síntomas.

En tres investigaciones se analizó la utilidad de la terapia intermitente con montelukast para el tratamiento de las sibilancias en los niños en edad preescolar. En el estudio PREEMPT se comparó la administración intermitente de montelukast, respecto de placebo; los beneficios se observaron en los niños de menor edad, con reducciones considerables de los días de ausentismo escolar y laboral en los padres. En un estudio de Norteamérica, realizado en 238 pacientes, se comparó el tratamiento intermitente con budesonida en nebulización, la terapia intermitente con montelukast y el placebo, administrados al momento de las exacerbaciones de la enfermedad inducidas por infecciones virales. Se observaron beneficios mínimos y similares en los dos grupos activos. En la investigación más amplia, con la inclusión de niños de menos de 5 años se comparó la eficacia del montelukast, administrado diariamente ( $n = 589$ ) y el montelukast indicado de manera intermitente ( $n = 591$ ), respecto del placebo ( $n = 591$ ). El criterio principal de valoración fue el índice de episodios que culminaron en crisis de asma. Se registró un promedio de 4 exacerbaciones por paciente, es decir más de 2000 exacerbaciones por grupo. No se registraron mejoras en el criterio principal de valoración; sin embargo, se observaron mejoras

numéricas estadísticamente significativas en algunos criterios secundarios de valoración.

La información en conjunto indica, entonces, que el montelukast no es eficaz en todos los niños, aunque una minoría de enfermos responde muy favorablemente a la administración de este fármaco. En opinión del autor, el montelukast podría considerarse la estrategia preventiva de primera línea en los pacientes de edad preescolar con SEV, siempre y cuando los síntomas justifiquen el tratamiento preventivo. El montelukast debería indicarse, en primer lugar, de manera intermitente; cuando esta alternativa no es eficaz puede usarse continuamente, considerando siempre que los cambios clínicos pueden reflejar la historia natural de la enfermedad. Si bien el montelukast es un fármaco muy seguro, los posibles efectos adversos sobre el comportamiento siempre deben ser monitorizados.

### Direcciones futuras

Los datos en conjunto indican que el montelukast tiene, en el mejor de los casos, un papel en una minoría de enfermos de cualquier edad con asma. Los resultados de los estudios con adultos tampoco han sido muy alentadores; el papel del montelukast en esta población sigue sin conocerse con precisión.

En este contexto, la disponibilidad de biomarcadores podría ser particularmente útil para predecir cuáles son los enfermos con más posibilidades de beneficiarse con el tratamiento con montelukast. En un análisis del estudio PACT, con la inclusión de 191 niños con una mediana de edad de 9.5 años tratados con 100 µg dos veces por día de fluticasona o 5 mg diarios de montelukast, los indicadores analizados, potencialmente útiles, fueron la edad al momento del inicio de los síntomas y del diagnóstico de asma, la presencia de atopía, los niveles de IgE, la hiperreactividad bronquial, el recuento de eosinófilos, la concentración sérica de PCE y los niveles urinarios del leucotrieno E<sub>4</sub>. Los autores concluyeron que los mejores factores predictivos de la respuesta a los CI parecen ser los antecedentes de asma en los padres, los valores más altos de FeNO, la PC<sub>20</sub> más baja y el antecedente de uso de CI.

En un estudio posterior, con 318 niños asmáticos que participaron en el CLIC & PACT, se analizaron los valores espirométricos, los días con control del asma y el cociente entre el LTE<sub>4</sub> en orina y los niveles de FeNO; el cociente LTE<sub>4</sub>/FeNO elevado predijo la respuesta al montelukast, en términos de la mejoría del VEF<sub>1</sub> y el número de días con control del asma. Los pacientes con un cociente mayor del percentil 75 fueron más jóvenes, por lo general de sexo femenino y menos atópicos, y presentaron PC<sub>20</sub> más alta. Sin embargo, estos hallazgos deben ser confirmados en estudios futuros antes de establecer recomendaciones específicas para la práctica clínica.

Se ha sugerido que los niños con asma y rinitis alérgica responderían mejor al tratamiento con montelukast, en comparación con los pacientes que sólo presentan asma. Asimismo, el montelukast podría ser particularmente útil en los enfermos con trastornos leves de la respiración asociados con el sueño y con

apnea obstructiva del sueño; en cambio, ningún estudio sugirió que la rinitis alérgica anticipe una mejor respuesta al montelukast.

Los adultos fumadores suelen ser excluidos de los trabajos con asma, por el temor de incluir erróneamente pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Numerosos estudios demostraron que los fumadores presentan resistencia al tratamiento con corticoides, de modo que los asmáticos que fuman constituyen una población particularmente interesante para evaluar los efectos del montelukast. En un estudio, 44 no fumadores y 39 fumadores de 20 a 50 años con asma fueron asignados al tratamiento con 200 µg de beclometasona dos veces por día o montelukast, en dosis de 10 mg por día, durante 8 semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio en el VEF<sub>1</sub>, antes de la inhalación de broncodilatadores. No se registraron mejoras en esta variable entre los enfermos tratados con montelukast ni en los fumadores asmáticos que recibieron beclometasona; en cambio, el VEF<sub>1</sub> mejoró en los asmáticos no fumadores. El máximo de flujo matutino sólo mejoró en los fumadores asmáticos tratados con montelukast; aunque los resultados sugieren que el montelukast podría ser especialmente beneficioso en los sujetos asmáticos que fuman, los hallazgos deben ser confirmados en estudios futuros.

Otro punto que merece mayor investigación es el efecto del montelukast en los niños expuestos pasivamente al humo del cigarrillo, quienes podrían tener resistencia al tratamiento con CI. La histona desacetilasa (HDAC) actúa sobre la cromatina nuclear y controla la expresión de numerosos genes. En un estudio en 19 niños de edad escolar (9 de ellos expuestos pasivamente al humo del cigarrillo), sometidos a broncoscopia por asma grave, resistente al tratamiento, la expresión y la actividad de la HADC2 estuvieron francamente reducidas, mientras que la actividad de la HADC1 y de la HADC total no presentó cambios. Podría suponerse que la exposición pasiva al humo del cigarrillo constituye un marcador de respuesta al montelukast en los niños, pero esta teoría deberá evaluarse en estudios futuros prospectivos. En cualquier caso, la interrupción del tabaquismo representa la opción terapéutica esencial.

En resumen, por el momento no se dispone de marcadores que permitan identificar de antemano cuáles son los enfermos asmáticos con más posibilidades de responder favorablemente al tratamiento con montelukast. La información en conjunto sugiere que la respuesta a los CI se asocia con el estado de atopía y con la inflamación eosinófila.

### Conclusiones

Por el momento el papel terapéutico preciso de los ARLT no se ha establecido; sin embargo, sólo una minoría de sibilantes en edad preescolar y de niños asmáticos en edad escolar parece beneficiarse con el tratamiento con montelukast. Un abordaje posible para conocer cuáles son los pacientes con mayor probabilidad de obtener mejoría en asociación con el uso de montelukast sería comparar, en términos

genéticos, los enfermos con respuesta excelente y los pacientes con ausencia completa de respuesta. La identificación de marcadores confiables y precisos podría ser, en este contexto, de indudable ayuda.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152791](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152791)

### 3 - Influencia de la N-Acetilcisteína en las Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica o la EPOC: Metanálisis

Cazzola M, Calzetta L, Matera M y colaboradores

University of Rome "Tor Vergata", Roma; Second University of Naples, Nápoles, Italia

[Influence of N-Acetylcysteine on Chronic Bronchitis or COPD Exacerbations: A Meta-Analysis]

European Respiratory Review 24(137):451-461, Sep 2015

*Los resultados del presente trabajo indican que en los enfermos con obstrucción bronquial, el tratamiento con N-acetilcisteína debe indicarse en dosis de 1200 mg o más por día, en tanto que en los enfermos con bronquitis crónica sin obstrucción bronquial, la administración de N-acetilcisteína, en dosis de 600 mg diarios, es eficaz para evitar las exacerbaciones agudas.*

El estudio *Placebo-Controlled Study on Efficacy and Safety of N-Acetylcysteine High Dose in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (PANTHEON) mostró que, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, el tratamiento prolongado con 600 mg de N-acetilcisteína (NAC), dos veces por día, reduce el índice de exacerbaciones agudas (EA), especialmente en la enfermedad moderada. Sin embargo, la información disponible todavía no es suficiente para recomendar la utilización sistemática de NAC, en el contexto del tratamiento integral de la EPOC. De hecho, los hallazgos favorables, en asociación con el uso de NAC, se obtuvieron en estudios con muestras reducidas de enfermos, o en trabajos realizados en China, de modo que los pacientes podrían no ser representativos de la totalidad de los enfermos con EPOC.

En el *Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study* (BRONCUS), una amplia investigación realizada en pacientes europeos, el tratamiento prolongado con NAC por vía oral no resultó eficaz para evitar las EA ni la declinación de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Cabe destacar que en el PANTHEON se utilizó el doble de la dosis de NAC, en comparación con el estudio BRONCUS (1200 y 600 mg por día, respectivamente).

Sin embargo, en un metanálisis previo y en una revisión sistemática cuantitativa, el tratamiento prolongado con NAC por vía oral fue útil para evitar las EA de la bronquitis crónica; en ningún estudio, empero, se consideró la EPOC como una entidad específica. En un metanálisis más reciente, el tratamiento prolongado con dosis altas de NAC redujo el índice de EA de la

EPOC; la eficacia de la terapia con dosis bajas de NAC, en cambio, sigue siendo tema de controversia.

El objetivo del presente metanálisis fue determinar la eficacia del tratamiento con NAC para la prevención de las EA de la EPOC y conocer si los efectos del fármaco se vinculan con la dosis.

#### Pacientes y métodos

La revisión sistemática se realizó con las pautas del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A partir de una búsqueda en PubMed y *Google Scholar* se identificaron los estudios publicados hasta julio de 2014, realizados en pacientes con EPOC, diagnosticada con el sistema de la *International Classification of Diseases* (ICD-9) o con pruebas funcionales pulmonares, tratados con dosis bajas (600 mg diarios o menos) o altas (> 600 mg por día) de NAC. Se incluyeron trabajos clínicos aleatorizados y estudios de observación, realizados en sujetos asignados a NAC o placebo. La calidad de las investigaciones se determinó con la escala de Jadad (5 puntos indican la calidad más alta), en la cual se tienen en cuenta la metodología aplicada en la aleatorización, el ciego, las interrupciones prematuras del protocolo y los abandonos. En los análisis por subgrupos se consideró un umbral de 3 puntos o menos. Se tuvieron en cuenta la dosis de NAC, las características y la duración del estudio, las características de la enfermedad, el sexo y la edad de los participantes, el tabaquismo, la utilización simultánea con corticoides inhalatorios (CI), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), la seguridad, la tolerancia y la puntuación en la escala de Jadad. El criterio principal de valoración fue la influencia del tratamiento con NAC sobre la frecuencia de EA de la EPOC, con normalización de los datos como función de persona/estacionalidad (cada estación se prolongó por 3 meses).

Los análisis en relación con la dosis de NAC se realizaron con modelos de efectos aleatorios; en análisis de sensibilidad sólo se consideraron los trabajos clínicos aleatorizados en los cuales se incluyeron los enfermos con EPOC, diagnosticada sobre la base de los hallazgos espirométricos, según las guías de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) y las recomendaciones de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), es decir pacientes con un cociente entre el VEF<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (CVF), luego de la inhalación de broncodilatadores, igual o inferior a 0.7, y un VEF<sub>1</sub> igual o inferior al 80% del valor esperado. En estos análisis se utilizaron modelos de efectos fijos, ya que los estudios fueron funcionalmente similares. Los resultados se expresan como riesgos relativos (RR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

#### Resultados

A nivel global se analizaron 4155 enfermos con EPOC, 1933 de ellos tratados con NAC y 2222 controles, evaluados en 13 trabajos. En tres investigaciones se evaluó la utilidad del tratamiento con NAC en dosis altas, en 9 trabajos se indicó NAC en dosis bajas,

mientras que en el ensayo restante se analizaron ambos esquemas de tratamiento. En 7 trabajos clínicos controlados, los pacientes con EPOC reunieron los criterios espirométricos establecidos por la ATS/ERS o las recomendaciones de la GOLD; estos enfermos se incluyeron en los análisis por subgrupos. Todos los trabajos se publicaron entre 1975 y 2014. El tratamiento con NAC se prolongó entre 4 y 36 meses. Diez estudios fueron de diseño a doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo, una investigación fue a simple ciego, aleatorizada y controlada con placebo, un estudio fue de diseño abierto, aleatorizado y controlado y una investigación fue retrospectiva.

### ***Influencia del tratamiento con NAC sobre el riesgo de exacerbaciones de la EPOC***

El metanálisis de los 13 estudios reveló que, en general, el tratamiento con NAC en dosis altas y bajas reduce significativamente el riesgo de EA (RR = 0.75; IC 95%: 0.66 a 0.84;  $p < 0.01$ ). La eficacia de la terapia con NAC también se comprobó en los trabajos clínicos aleatorizados en pacientes con criterios espirométricos de EPOC, según las normas de la ATS/ERS y las recomendaciones de la GOLD (n = 7 estudios; 978 enfermos tratados con NAC y 971 sujetos asignados a placebo; RR = 0.78; IC 95%: 0.65 a 0.93;  $p < 0.01$ ), en comparación con las poblaciones control.

En el subgrupo de trabajos con 3 puntos o menos en la escala de Jadad también se observó una reducción en la incidencia de EA (n = 6 trabajos; 986 enfermos asignados a NAC y 1267 pacientes de los grupos control; RR = 0.64; IC 95%: 0.56 a 0.74;  $p = 0.07$ ). En los trabajos aleatorizados y controlados con más de 3 puntos en la escala de Jadad, los beneficios con la terapia con NAC fueron significativos, respecto del placebo (n = 7 estudios; 957 y 955 enfermos asignados a NAC y placebo, respectivamente; RR = 0.85; IC 95%: 0.74 a 0.98;  $p < 0.01$ ).

La administración de NAC en dosis bajas (n = 10 estudios con 1298 enfermos tratados con NAC y 1614 controles) se asoció con protección significativa contra las EA de la EPOC (RR = 0.76; IC 95%: 0.65 a 0.89;  $p < 0.01$ ); sin embargo, la disminución del riesgo fue menos pronunciada (RR = 0.90; IC 95%: 0.84 a 0.96;  $p < 0.01$ ) en los trabajos en los cuales el diagnóstico de EPOC se basó en los hallazgos de la espirometría (n = 5 estudios, con 444 y 433 enfermos asignados a NAC y placebo, respectivamente).

En 4 investigaciones se evaluó la eficacia del tratamiento con NAC en dosis altas (635 enfermos recibieron NAC y 1362 sujetos fueron asignados a placebo); se comprobó una reducción significativa del índice de EA de la EPOC (RR = 0.65; IC 95%: 0.49 a 0.88;  $p = 0.03$ ), respecto de la población sin tratamiento. Los hallazgos se confirmaron en un subgrupo de trabajos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con EPOC, diagnosticada según los parámetros de las pruebas funcionales respiratorias (n = 2 estudios, 534 y 538 enfermos asignados a NAC y placebo, respectivamente; RR = 0.75; IC 95%: 0.68 a 0.82;  $p = 0.04$ ).

### ***Influencia del tratamiento con NAC sobre los efectos adversos***

En 11 ensayos, con 1416 y 1412 enfermos asignados a NAC y placebo, en ese orden, se refirieron efectos adversos, especialmente trastornos gastrointestinales. Sin embargo, el tratamiento con NAC no se asoció con aumento significativo del riesgo de efectos adversos (RR = 0.94; IC 95%: 0.88 a 0.99;  $p = 0.40$ ), respecto del placebo. Además, la frecuencia de efectos adversos no se vinculó con la dosis (dosis baja de NAC, RR = 0.93; IC 95%: 0.89 a 0.97;  $p = 0.40$ ; dosis alta de NAC, RR = 1.11; IC 95%: 0.89 a 1.39;  $p = 0.58$ ). En los subgrupos de trabajos según los puntajes en la escala de Jadad no se comprobaron diferencias importantes sobre el riesgo de efectos adversos (5 estudios con 3 puntos o menos, 521 y 513 enfermos asignados a NAC y placebo, respectivamente; RR = 0.85; IC 95%: 0.47 a 1.53;  $p = 0.21$ ; 6 ensayos con más de 3 puntos, 895 y 899 enfermos, en el mismo orden, RR = 0.94; IC 95%: 0.90 a 0.98;  $p = 0.58$ ). El tratamiento con NAC no se asoció con aumento significativo del riesgo de efectos adversos graves (n = 8 trabajos; 1272 y 1267 sujetos asignados a NAC y placebo, respectivamente; RR = 0.95; IC 95%: 0.67 a 1.34;  $p = 0.81$ ), respecto del placebo. El tratamiento con NAC en dosis altas y bajas se toleró bien, a juzgar por las referencias de 6 trabajos clínicos aleatorizados.

### **Discusión y conclusiones**

Los resultados del presente metanálisis confirman que el tratamiento con NAC reduce el índice de EA, en los pacientes con bronquitis crónica o EPOC; las comparaciones entre los trabajos, sin embargo, fue problemática como consecuencia de las diferentes definiciones aplicadas para las EA.

Cuando en el análisis sólo se incluyeron los enfermos con diagnóstico espirométrico de EPOC, los resultados fueron similares. La administración de NAC en dosis bajas también fue eficaz, pero la eficacia sólo fue significativa en los enfermos sin diagnóstico de obstrucción bronquial en la espirometría. En cambio, el tratamiento con dosis altas de NAC fue eficaz no sólo en los pacientes con bronquitis crónica, sino también en los enfermos con diagnóstico definitivo de EPOC. El tratamiento se toleró bien y los efectos adversos no se vincularon con la dosis de NAC.

En función de los resultados observados parece razonable considerar la terapia con NAC en los pacientes con bronquitis crónica o EPOC, en combinación con el tratamiento convencional; no obstante, en los enfermos con EPOC (obstrucción bronquial), la NAC debe administrarse en dosis elevadas, mientras que en los sujetos con bronquitis crónica, el tratamiento con dosis bajas también sería útil.

La bronquitis crónica, caracterizada por la tos y la expectoración crónicas, se asocia con el tabaquismo y puede aparecer muchos años antes que la EPOC. Por el momento, sin embargo, se desconoce si estas dos enfermedades son entidades distintas o si la bronquitis crónica sólo es un fenotipo particular

de la EPOC. Empero, la expectoración crónica y la obstrucción bronquial se comportan como dos variables esencialmente independientes.

Los diferentes fenotipos de la EPOC merecen cada vez más atención, en términos terapéuticos; en este contexto, parece ser particularmente útil identificar aquellos enfermos con más probabilidades de beneficiarse con el tratamiento con NAC. Se han propuesto cuatro fenotipos principales de EPOC: el de enfisema, el de bronquitis crónica, el de EA frecuentes y el síndrome de superposición de asma y EPOC.

Según los resultados del *High-dose N-acetylcysteine in Stable COPD* (HIACE), el tratamiento con dosis altas de NAC podría ser particularmente útil en los pacientes con EPOC y EA frecuentes, de manera independiente de los síntomas. Cabe destacar que las normas del *American College of Chest Physicians* y de la *Canadian Thoracic Society* recomiendan el tratamiento con NAC en los enfermos con EPOC moderada a grave y EA frecuentes, con la finalidad de reducir el índice de EA.

Una limitación importante de la presente revisión tuvo que ver con el hecho de que los dos trabajos clínicos de buen diseño que evaluaron los efectos de la terapia con NAC sobre el riesgo de EA de la EPOC (HIACE y PANTHEON) se realizaron en China, de modo que los resultados podrían no ser aplicables a la totalidad de la población con EPOC. Incluso así, las normas internacionales vigentes para el tratamiento de la EPOC no hacen distinciones en relación con las diferencias raciales o culturales.

La NAC es un agente mucolítico, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias; el efecto antioxidante es atribuible al incremento intracelular de glutatión; sin embargo, la acción antioxidante se observa cuando se utilizan dosis altas.

Hasta la fecha ningún trabajo analizó las posibles interacciones entre la NAC y los CI en la prevención de EA. En un subanálisis del estudio BRONCUS se comprobó una reducción del riesgo de EA en los pacientes no tratados con CI, pero asignados a la terapia con NAC, en tanto que en PANTHEON no se encontraron indicios de interacciones entre ambos tratamientos, de modo tal que los beneficios de la terapia con NAC podrían ser independientes del uso de CI. Debe recordarse, sin embargo, que las dosis utilizadas de NAC en estos dos trabajos fueron diferentes.

En conclusión, en los pacientes con obstrucción bronquial confirmada en la espirometría, el tratamiento con NAC debería indicarse en dosis de 1200 mg diarios o más, mientras que en los enfermos con bronquitis crónica, sin obstrucción bronquial, la administración de 600 mg por día parece ser suficiente. Debido a que la eficacia de la terapia con NAC, en dosis altas, es lenta y progresiva, el tratamiento debe mantenerse por períodos prolongados y de forma regular, con el objetivo de evitar las EA.

#### 4 - El COPD Assessment Test: ¿Qué Sabemos Hasta Ahora? Revisión Sistemática y Metanálisis acerca de la Predicción de las Variables Clínicas de Evolución y la Clasificación de los Pacientes en los Estadios GOLD

Karloh M, Fleig Mayer A, Pizzichini E y colaboradores

Santa Catarina State University, Florianópolis, Brasil

[The COPD Assessment Test: What do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis about Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages]

**Chest** 149(2):413-425, Feb 2016

*El COPD Assessment Test (CAT) puede ser una herramienta complementaria para la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y para predecir las exacerbaciones agudas, el deterioro del estado de salud, la depresión y la mortalidad. Sin embargo, en términos de predicción, los umbrales del CAT de 10 puntos o más y de la escala modificada del Medical Research Council de 2 puntos o más no parecen equivalentes para evaluar los síntomas del enfermo.*

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un problema importante en términos de salud pública, ya que se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas. La EPOC es una enfermedad inflamatoria de los pulmones; la obstrucción al flujo de aire, crónica, progresiva y no completamente reversible, es el trastorno definitorio de la enfermedad. Si bien los pulmones son los órganos más comprometidos, los sujetos con EPOC tienen trastornos sistémicos importantes que comprometen, aún más, la capacidad funcional, la tolerancia para el ejercicio, el bienestar general y la calidad de vida.

La versión actualizada de 2011 de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) hace hincapié en la necesidad de que el tratamiento para la EPOC no se base exclusivamente en los hallazgos en la espirometría, sino también en las consecuencias de la enfermedad sobre el rendimiento para las actividades cotidianas, el riesgo de progresión de la enfermedad y las exacerbaciones agudas (EA).

Las consecuencias globales de la EPOC sobre la vida de los enfermos suelen conocerse mediante las referencias de los propios pacientes en cuestionarios de estado de salud y de calidad de vida. En una revisión sistemática reciente se identificaron 13 instrumentos específicos para la enfermedad, aptos para analizar estos aspectos. El *Chronic Respiratory Disease* y el *St. George's Respiratory Questionnaire* son dos de ellos; aunque ambos son ampliamente utilizados, los dos tienen sistemas complejos de puntuación, motivo por el cual no son aptos para ser usados en la práctica diaria. El *COPD Assessment Test* (CAT), en cambio, es una escala breve y sencilla que permitiría conocer el estado global de salud de los pacientes con EPOC y así mejorar la comunicación entre los enfermos y los profesionales de la salud.

El CAT incluye 8 dominios que reflejan los síntomas y las limitaciones más importantes en los enfermos

con EPOC: la tos, la expectoración, la dificultad para respirar, la falta de aire al realizar actividades habituales, las limitaciones para las actividades cotidianas, la percepción de confianza al abandonar el hogar, el sueño y la energía. Cada sección se evalúa con escalas de 0 a 5 puntos, de modo que el puntaje máximo posible del CAT es de 40 puntos; los puntajes más elevados denotan un estado de salud más desfavorable. Según las recomendaciones de la GOLD de 2011, el CAT debería utilizarse para evaluar los síntomas y establecer el tratamiento óptimo, sobre la base de un umbral de 10 o más puntos.

Como consecuencia de esa recomendación, la utilización del CAT en el ámbito clínico y de investigación ha aumentado considerablemente en los últimos años. A juzgar por sus propiedades psicométricas, el CAT parece ser un instrumento confiable, válido y sensible para determinar, con precisión, el estado global de salud de los enfermos con EPOC. La diferencia mínima, clínicamente importante, se ha estimado en 2 puntos.

En opinión de los autores, sin embargo, algunos puntos fundamentales acerca del uso del CAT aún no han sido analizados. En este contexto, la interpretación de los puntajes del CAT, su implementación en la práctica diaria y las consecuencias de su uso en distintos escenarios merecen especial atención. En este contexto, el objetivo de la presente revisión sistemática fue resumir los factores que determinan el puntaje del CAT, conocer la capacidad del CAT para predecir variables clínicas de importancia y establecer el nivel de concordancia entre el CAT, con un umbral de 10 puntos o más, y la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC), al aplicar un umbral de 2 puntos o más, en la categorización de los enfermos en el nuevo sistema de clasificación de la GOLD.

## Métodos

Mediante una búsqueda sistemática de OvidSP Embase, OvidSP Medline y EBSCO se identificaron los artículos publicados en inglés, español y portugués entre 2009 y 2015. La revisión sistemática se realizó con las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*; se incluyeron artículos originales realizados en pacientes con EPOC y trabajos destinados a detectar sujetos con EPOC, en los cuales se describió la capacidad del CAT para predecir diversas variables de evolución, los factores que determinan el puntaje del CAT y la concordancia entre el CAT y otros instrumentos de valoración.

Se tuvieron en cuenta las características de los estudios y de los enfermos, los factores que determinan el puntaje del CAT, la predicción de las variables de evolución y la concordancia entre el CAT y la mMRC (con umbrales  $\geq 10$  y  $\geq 2$ , respectivamente).

La calidad de los trabajos se determinó con el *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*. El nivel de coincidencia se determinó con *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad de los efectos entre los estudios se evaluó con el estadístico  $I^2$ .

## Resultados

Inicialmente se identificaron 453 artículos, 17 de los cuales fueron aptos para la presente revisión sistemática y metanálisis. En dos estudios se evaluaron los determinantes del puntaje del CAT, en 6 se evaluó la predicción de la evolución, en 10 investigaciones se analizó la concordancia entre los instrumentos de valoración, en términos de los síntomas y el estado de salud para asignar los enfermos a cada categoría de la GOLD.

En un estudio en la práctica diaria, realizado con 224 enfermos con EPOC, se identificaron tres factores predictivos independientes del CAT, con los cuales se generó la siguiente fórmula: puntaje del CAT =  $2.48 + 4.12$  (mMRC [disnea, 1 a 5]) +  $0.08$  (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF<sub>1</sub>], como porcentaje del valor esperado) +  $1.06$  (índice de EA por año).

Para los pacientes para quienes se dispuso de datos de la pletismografía se generó una segunda ecuación: puntaje del CAT =  $19.5 + 1.02$  (índice de EA por año) +  $3.46$  (mMRC [disnea 1 a 5]) -  $0.092$  (capacidad pulmonar total como porcentaje del valor esperado). Los dos modelos explicaron el 36% de la variabilidad de la puntuación del CAT ( $p < 0.05$ ).

En un trabajo se determinó la predicción del puntaje del CAT al momento del diagnóstico de la EPOC y al año de seguimiento. Al momento del diagnóstico, el puntaje del CAT fue de  $14.818649 - 2.964921$  (VEF<sub>1</sub> posterior a la inhalación de broncodilatadores) +  $2.5106965$  (índice de EA por año), con un valor de  $r^2$  de 0.49. La ecuación propuesta para predecir el puntaje del CAT a los 12 meses de tratamiento incluyó un puntaje del CAT de  $13.402661 - 2.932829$  (VEF<sub>1</sub> posterior a la inhalación de broncodilatadores) +  $2.4211109$  (índice de EA por año), con un valor de  $r^2$  de 0.3.

En seis estudios se determinó la utilidad del CAT como factor predictivo de otras variables clínicas, entre ellas el diagnóstico de EPOC, las EA, la depresión y la mortalidad. En una población de 532 enfermos, el puntaje del CAT y de los dominios de disnea y expectoración se relacionaron, de manera significativa, con el diagnóstico espirométrico de la EPOC. Sin embargo, sólo la disnea se mantuvo asociada sustancialmente con la EPOC, en el modelo de regresión lineal, con la incorporación de la edad y el estado de tabaquismo. Según el modelo, el CAT como herramienta de rastreo de la EPOC en la población general se asocia con un área bajo la curva (ABC) de 0.772, sensibilidad del 77.6% y especificidad del 64.9%.

El CAT también puede utilizarse para predecir la depresión, evaluada con el *Health Questionnaire-9*; el ABC fue de 0.849 (IC 95%: 0.819 a 0.880) y el umbral óptimo fue de 19. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron de 78%, 77.5%, 51.9% y 91.7%, respectivamente.

En un estudio se analizó el valor del CAT para predecir las EA de la enfermedad. El modelo categorizado predijo el tiempo hasta la primera EA (ABC = 0.83;

IC 95%: 0.79 a 0.87), hasta cualquier EA (ABC = 0.64; IC 95%: 0.59 a 0.70) y hasta las EA moderadas y graves (ABC = 0.63; IC 95%: 0.58 a 0.68). El umbral de 11 puntos se asoció con sensibilidad y especificidad del 75% y 47%, respectivamente, mientras que el umbral de 17 puntos tuvo una sensibilidad del 52% y una especificidad del 69% para predecir EA moderadas a graves. Cuanto más alto el puntaje del CAT, menor el tiempo hasta la primera EA. Si bien la categoría del CAT de 0 a 9 predice la probabilidad de una EA en más de 24 semanas, la categoría de 30 a 40 sugiere la misma probabilidad en 5 semanas. En otro estudio, el puntaje del CAT predijo el riesgo de EA en una cohorte de 111 enfermos con diagnóstico reciente de EPOC. En el modelo de regresión lineal, por cada incremento de un punto en el CAT, el número de EA aumentó en 0.12. En un estudio, el CAT fue útil para predecir el agravamiento de los síntomas y las EA (ABC = 0.89; IC 95%: 0.84 a 0.94). En una investigación más reciente, el CAT predijo la mortalidad por cualquier causa en enfermos con EPOC (ABC = 0.589), con un valor similar al que se obtuvo con el *Clinical COPD Questionnaire* (ABC = 0.588). Sin embargo, los dos instrumentos fueron menos útiles para predecir la mortalidad, en comparación con el puntaje de disnea de la mMRC (ABC = 0.649). Según los autores, sólo un umbral del CAT de 17 puntos o más se asocia con la misma capacidad que el mMRC de 2 puntos o más, para predecir la mortalidad.

En diez estudios se analizó la distribución de los enfermos en cada categoría del nuevo sistema de clasificación de la GOLD, en función de la herramienta utilizada para evaluar los síntomas. Todos los estudios encontraron proporciones distintas de pacientes en cada categoría, al aplicar un umbral del CAT de 10 o más o de la mMRC de 2 o más puntos, con una discordancia en la clasificación del 13% en todas las categorías de la GOLD. En 8 trabajos, la concordancia entre el CAT y la mMRC fue desde pobre hasta sustancial. En función de la discrepancia en relación con el uso del CAT o la mMRC, un grupo sugirió utilizar un umbral, en esta última escala, de 1 punto o más, con lo cual se obtienen coeficientes de correlación  $k$  más altos.

## Discusión

Los objetivos de la presente revisión sistemática fueron identificar los determinantes del puntaje CAT, conocer su capacidad para predecir diversas variables clínicas y conocer su concordancia con la mMRC, en relación con la categorización de los enfermos en la nueva clasificación de la GOLD. Se comprobó que el CAT es un instrumento útil en la práctica para anticipar las EA, la depresión, el deterioro agudo del estado de salud y la mortalidad. Sin embargo, los resultados indican que el CAT y la mMRC no son equivalentes para la evaluación de los síntomas.

Sólo dos estudios previos que evaluaron 335 pacientes con EPOC mostraron modelos de regresión para predecir el puntaje del CAT, con valores de  $r^2$  de 0.30 a 0.49, explicando menos del 50% de su variabilidad. Por el momento, en función de los datos

disponibles, las predicciones relacionadas con la presencia de EPOC no deberían basarse exclusivamente en las puntuaciones del CAT. No obstante, en el ámbito clínico, el CAT puede ser de mucha utilidad para los profesionales, para conocer mejor la condición global del enfermo con EPOC y así seleccionar las mejores estrategias terapéuticas.

Según los hallazgos de 10 estudios, la clasificación de los enfermos con EPOC no fue idéntica, con variación según el instrumento utilizado para valorar los síntomas. El metanálisis de 8 trabajos reveló un nivel alto de heterogeneidad ( $I^2 = 99.3$ ), a pesar del uso de los mismos umbrales para el CAT (10 puntos o más) y la mMRC (2 puntos o más). La información sugiere que estos umbrales no son equivalentes para pacientes individuales sintomáticos (estadios A, B, C y D). Estas disparidades podrían inducir diferencias en el abordaje terapéutico; en los estudios futuros se deberán identificar los umbrales equivalentes para ambas escalas de medición; mientras tanto, los hallazgos sugieren que el umbral de la mMRC de 1 punto o más concuerda mejor con el umbral sugerido para el CAT; de esta forma podría ser posible clasificar a los enfermos en la misma categoría, de manera independiente del instrumento que se utilice.

En conclusión, el CAT puede ser una herramienta complementaria para la evaluación clínica de los pacientes con EPOC y para predecir las exacerbaciones agudas, el deterioro del estado de salud, la depresión y la mortalidad. Sin embargo, en términos de predicción, los umbrales del CAT de 10 puntos o más y de la escala modificada del mMRC de 2 puntos o más no parecen equivalentes para evaluar los síntomas del enfermo.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/fresic.php/152789](http://www.sicisalud.com/dato/fresic.php/152789)

## 5 - Antileucotrienos en las Enfermedades Inflamatorias de la Vía Aérea Superior

Cingi C, Muluk N, Ipci K, Şahin E

Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir; Kirikkale University, Kirikkale; Ankara Koru Hospital, Ankara; Bayindir İçerenköy Hospital, Estambul, Turquía

[Antileukotrienes in Upper Airway Inflammatory Diseases]

Current Allergy and Asthma Reports 15(11):64, Nov 2015

*Los leucotrienos C4, D4 y E4 favorecen distintas acciones proinflamatorias, como el goteo microvascular, la quimiotaxis de células inflamatorias, la hipersecreción de moco y la estimulación nerviosa, fenómenos importantes en la fisiopatología de la rinitis alérgica.*

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios producidos por varias células, como los mastocitos, los eosinófilos, los basófilos, los macrófagos y los monocitos, a partir de ácido araquidónico metabolizado por la vía de la 5 lipooxigenasa. La acción biológica de los leucotrienos depende de su unión y activación de adaptadores específicos, en una serie de eventos

que finalmente provocan la contracción de músculo liso de la vía aérea, la quimiotaxis celular y mayor permeabilidad vascular. Dentro de la familia de leucotrienos se pueden identificar el  $A_4$ ,  $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$ ; el primero es una forma inestable intermedia que se convierte sucesivamente por distintas enzimas en el  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  (que finalmente es excretado en orina), mientras que otra vía es responsable de la producción de  $B_4$ . Las células liberan leucotrienos en respuesta a interacciones entre antígenos y anticuerpos que dependen de la activación de receptores. Los fármacos que antagonizan el receptor tipo 1 de leucotrienos (CysLT<sub>1</sub>), como montelukast, zafirlukast y pranlukast, pueden bloquear estos mediadores y de este modo mejorar los síntomas de algunas enfermedades crónicas, como el asma bronquial y la rinitis alérgica. El receptor CysLT<sub>1</sub> provoca broncoconstricción sostenida, secreción de moco y aparición de edema en la vía aérea, mientras que el receptor tipo 2 contribuye con la inflamación, permeabilidad vascular y fibrosis tisular, pero no media los procesos de broncoconstricción. Otra función de los leucotrienos importante en la vía aérea es la estimulación del reclutamiento y la activación de células inflamatorias (especialmente eosinófilos), además de la fibrosis y la remodelación de la vía aérea, con acciones de proliferación celular del músculo liso y las células epiteliales. Estos mediadores aumentan la expresión de moléculas de adhesión como la selectina P, y favorecen la acumulación de colágeno bajo la membrana basal y la síntesis y degradación de colágeno por parte de los fibroblastos. Parte de la acción de los leucotrienos depende de la unión a receptores específicos de tipo rodopsina ubicados en la membrana plasmática externa de células inflamatorias y estructurales, que cuando se unen al leucotrieno interactúan con la proteína G citoplasmática y provocan la liberación de calcio dentro de la célula y la reducción del AMP cíclico. Estas señales proximales activan cascadas de quinasas descendentes que alteran diversas actividades, desde la motilidad celular hasta la activación de la transcripción. En los bronquios de pacientes con asma secundaria a aspirina se observa sobreexpresión de la sintasa de leucotrieno  $C_4$ , en parte por polimorfismos en el gen que codifica esta enzima. En el presente artículo de revisión se describe la eficacia de los antileucotrienos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la vía aérea.

### Antileucotrienos

En las respuestas tempranas a antígenos se observa liberación de leucotrienos por parte de los mastocitos y los basófilos, y en fases tardías estos mediadores son sintetizados por eosinófilos y macrófagos. Los leucotrienos pueden inducir la contracción del músculo liso, la producción de moco, la formación de edema y mayor permeabilidad vascular. Se clasifican los antileucotrienos en dos grupos: los antagonistas del receptor y los inhibidores de su síntesis (como zileutón, que inhibe la 5 lipooxigenasa). El zafirlukast es un antagonista utilizado para tratar la broncoconstricción inducida por leucotrieno  $D_4$  y asma crónica y el

inducido por calor o frío, y el zileutón fue probado en hiperreactividad bronquial inducida por ejercicio, frío y aspirina. Este último fármaco está indicado para tratar el asma en adultos, y es administrado dos o cuatro veces por día; algunos efectos adversos asociados con su uso son dispepsia (8.2%) y elevación de transaminasas (1.9%). El montelukast está indicado para el asma y la rinitis en adultos o niños  $\geq 6$  meses, con una toma diaria y sin efectos adversos informados. El pranlukast está indicado para el asma y la rinitis de adultos y niños  $\geq 1$  año; se utiliza dos veces por día y no se han registrado efectos adversos asociados con su uso. El zafirlukast está indicado para tratar el asma y la rinitis de adultos y niños  $\geq 5$  años, con dos tomas diarias y pocos efectos adversos informados (casos raros de hepatotoxicidad).

En sujetos con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se observa regulación por aumento de lipooxigenasa y sintasa de leucotrieno  $C_4$  (y además de sus receptores), lo que provoca sobreproducción constitutiva de leucotrienos ante la ingesta de aspirina u otros inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa. Este trastorno cursa con rinosinusitis hiperplásica extensa y poliposis nasal, provocadas por los efectos proinflamatorios y profibróticos de los leucotrienos. La rinosinusitis hipereosinofílica crónica es un trastorno inflamatorio que se caracteriza por la acumulación de eosinófilos en los senos paranasales, asociados con pólipos nasales. En esta enfermedad hay aumento marcado de células que expresan citoquinas, quimoquinas y mediadores lipídicos proinflamatorios en el tejido de los senos, probable causa de la diferenciación, supervivencia y activación de eosinófilos. En estos tejidos se hallaron niveles altos de interleuquina 5 y proteína catiónica de eosinófilos, que se correlacionan directamente con la concentración de leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  e inversamente con el de prostaglandina  $E_2$ . En un grupo de pacientes con antecedente de cirugía de senos paranasales el uso de zafirlukast o zileutón se asoció con mejoría en los puntajes de síntomas en el 80% de los casos, mientras que en el 72% de otra serie de individuos que recibieron este tipo de fármacos se observó mejoría general en los síntomas (50% de estabilización de los pólipos nasales), con una tasa de efectos adversos del 11%. El uso de 10 mg diarios de montelukast junto con 40 mg orales de metilprednisolona en sujetos con pólipos nasales se asoció con alivio de los síntomas en 78% de los casos, y 44% de los pacientes no presentaban síntomas nasales; en 56% no había signos endoscópicos de recidiva y en el 11%, reducción de los pólipos, mientras que en el 44% de los pacientes se halló resolución de la opacidad de los senos en la resonancia magnética nuclear. Los efectos antiinflamatorios del montelukast sobre la secreción de citoquinas de células epiteliales podrían contribuir con la reducción de la inflamación por eosinófilos en enfermedades inflamatorias de la vía aérea superior, como la rinitis y la poliposis nasal. Existen indicios de que estos efectos del montelukast podrían ser incluso mayores en pacientes con asma

(inducido por aspirina o no), posiblemente por la mayor importancia de los leucotrienos en la vía aérea inferior en comparación con la superior. El uso de este fármaco se asoció con menores niveles de proteína catiónica de eosinófilos y efectos beneficiosos sobre síntomas pulmonares y nasales. La administración de 10 mg de montelukast o 400 µg diarios de beclometasona nasal luego de la cirugía por pólipos nasales se asoció con reducción significativa de los síntomas luego de un año, sin diferencias en la tasa de recidivas o el uso de medicación de rescate; la alergia perenne y los pólipos nasales se relacionaron con mayor respuesta al tratamiento con montelukast en comparación con los pacientes sin alergia.

### Antileucotrienos en asma y rinitis alérgica

En individuos con asma el uso de antileucotrienos puede reducir la necesidad de utilizar esteroides inhalatorios o sistémicos, lo que reduce los costos del tratamiento. Dos autores señalaron que el montelukast parece ser la mejor alternativa para tratar el asma inducido por ejercicio, y podría tener actividad preventiva contra las exacerbaciones inducidas por virus. Existe gran variabilidad individual en la respuesta, y se ha identificado un polimorfismo de nucleótido único relacionado con la respuesta a este fármaco. En un metanálisis sobre asma se concluyó que la combinación de agonistas beta de acción prolongada y corticoides inhalatorios era la alternativa más eficaz para evitar exacerbaciones en poblaciones pediátricas, pero existen pocos estudios en los que se hayan comparado con agonistas de los leucotrienos. Estos fármacos mejoran el flujo aéreo, reducen la necesidad de medicación de rescate y atenúan los síntomas de asma, y existen pruebas de que son eficaces, con un buen perfil de seguridad, hasta en pacientes con asma moderadamente grave. En casos leves pero persistentes en los que los agonistas beta 2 no sean eficaces se sugiere administrar corticoides inhalatorios a dosis bajas, pero es probable que los antileucotrienos sean útiles en algunos de estos pacientes (se podrían probar durante 2 a 4 semanas para decidir el tratamiento ideal). En una revisión de Cochrane se sugirió que los antileucotrienos eran menos eficaces que los corticoides inhalatorios para tratar el asma crónica, pero las tasas de exacerbaciones eran mayores en los que recibieron los primeros fármacos. Los antileucotrienos representan por ahora una monoterapia alternativa a los corticoides inhalatorios para el asma persistente leve en adultos y niños, si bien los segundos fármacos podrían ser superiores en varios resultados clínicos. También se podrían combinar estos compuestos como alternativa a los agonistas beta 2 de acción prolongada en pacientes con asma persistente moderada a grave, puesto que la adición de montelukast a los corticoides se asoció con mayor reducción de los niveles de óxido nítrico en comparación con la monoterapia con estos últimos, si bien el montelukast es más costoso y menos eficaz que los agonistas. En niños con asma episódica (viral) los antileucotrienos pueden ser eficaces tanto como mantenimiento como en dosis

intermitentes, y no afectan la tasa de crecimiento de los miembros inferiores antes de la pubertad; son además especialmente útiles en asma inducido por ejercicio, y en el asma y la rinitis sensibles a aspirina. El uso de montelukast se asoció con reducción considerable de la inflamación eosinofílica y de marcadores como neuroquinina A y sustancia P en el fluido nasal de pacientes con pólipos y asma, con intolerancia a la aspirina o sin ésta.

La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, picazón nasal y congestión, y es una enfermedad inflamatoria de las mucosas modulada por inmunoglobulina E, con prevalencia mundial cada vez mayor. La monoterapia con montelukast se asoció con reducción significativa de los puntajes de síntomas nocturnos en pacientes con rinitis alérgica estacional en comparación con la loratadina, y la combinación de estos fármacos fue superior a la monoterapia con cada uno de estos en cuanto a los síntomas generales de este trastorno. El montelukast, solo o combinado con loratadina, podría ser usado como terapia de primera línea para esta enfermedad, puesto que alivia los síntomas nasales y oculares y mejora la calidad de vida de estos individuos. El antileucotrieno fue aprobado en Estados Unidos para tratar los síntomas de rinitis alérgica estacional en adultos y niños  $\geq 2$  años y la enfermedad perenne en adultos y niños  $\geq 6$  meses. Existen pruebas de que en sujetos con rinitis alérgica y asma, el montelukast mejora ambos trastornos, y en general es bien tolerado y no se asocia con mareos. Por otro lado, no se han comprobado beneficios asociados con la adición de montelukast a corticoides intranasales para tratar la rinitis alérgica. La administración de loratadina y zafirlukast es más eficaz para reducir la respuesta en las pruebas de inducción de alérgenos en comparación con la monoterapia con estos compuestos, posiblemente por la amplificación de los efectos antialérgicos y antiinflamatorios de estos fármacos. Los antileucotrienos podrían ser más adecuados para mejorar la congestión nasal relacionada con la rinitis alérgica que los antihistamínicos de nueva generación.

### Conclusiones

Los leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  favorecen distintas acciones proinflamatorias, como el goteo microvascular, la quimiotaxis de células inflamatorias (principalmente eosinófilos), la hipersecreción de moco y la estimulación nerviosa, fenómenos importantes en la fisiopatología de la rinitis alérgica. Los antileucotrienos son eficaces para tratar este cuadro, además del asma y ciertos casos de rinosinusitis crónica con poliposis nasal. No son compuestos recomendados generalmente para la rinosinusitis crónica sin pólipos.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152790](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152790)

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](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

## 6 - Eficacia de los Corticoides Intranasales en la Apnea Obstructiva del Sueño

Liu H, Lin Y, Chen H y colaboradores

*American Journal of Rhinology & Allergy* 30(3):215-221, May 2016

El colapso recurrente de la vía aérea faríngea durante el sueño es la causa de la apnea obstructiva del sueño (AOS), un trastorno crónico muy frecuente. La AOS se caracteriza por la reducción o el cese completo del flujo de aire, alteraciones intermitentes del recambio de gases y fragmentación del sueño. La prevalencia estimada de AOS en adultos y niños es del 2% al 4% y del 2% al 5%, respectivamente.

En los adultos, la AOS sin tratamiento aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertensión arterial, enfermedad coronaria, arritmias, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular; en los niños, la AOS también genera morbilidad cardiovascular, trastornos del crecimiento y del lenguaje y problemas del comportamiento. La presión positiva de la vía aérea, los dispositivos orales y los procedimientos quirúrgicos son eficaces para el tratamiento de la AOS; sin embargo, todas estas alternativas son mal toleradas por los pacientes.

La rinitis alérgica se asocia con obstrucción nasal, hipertrofia de adenoides y amígdalas y reducción del tamaño de la vía aérea superior, anormalidades que incrementan el riesgo de AOS. Hasta la fecha, los corticoides intranasales (CIN) se consideran la terapia de primera línea para la rinitis alérgica; sin embargo, el papel de los CIN en los pacientes con AOS todavía no se ha establecido. El objetivo del presente metanálisis fue determinar la eficacia de los CIN en el tratamiento de la AOS.

Se evaluaron estudios clínicos aleatorizados y controlados, en los cuales se compararon los efectos de los CIN, respecto de placebo, en pacientes con AOS. Los artículos, publicados hasta junio de 2015, se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en PubMed, la *Cochrane Library*, Scopus y CINAHL. Se tuvieron en cuenta las características de los participantes (número de enfermos, presencia de rinitis y gravedad de la AOS), el diseño del estudio, los tratamientos comparados, el período de seguimiento, las variables de valoración, los criterios de inclusión y exclusión y la edad promedio de los enfermos. El riesgo de sesgo se determinó con la escala *Cochrane Collaboration*.

El criterio principal de valoración fue el índice de apnea e hipopnea (IAH); en el metanálisis se incluyeron los datos globales de los períodos más prolongados de seguimiento. La calidad de vida relacionada con el sueño y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración. En los análisis estadísticos se utilizó el cambio promedio asociado con el tratamiento, respecto de los valores basales; para ello se calculó la diferencia promedio estandarizada (DPE) con intervalos de

confianza del 95% (IC 95%). Se aplicaron modelos de efectos aleatorios; la heterogeneidad entre los estudios se valoró con el estadístico  $I^2$ .

Inicialmente se identificaron 667 trabajos; 7 estudios clínicos aleatorizados y controlados reunieron los criterios para la revisión: dos estudios de diseño cruzado y cinco trabajos de grupos paralelos. Uno de los ensayos no aportó información clínica, sólo evaluó el perfil inmunológico en las adenoides extirpadas de los enfermos; en otro estudio no se dispuso de valores para las desviaciones estándar de los parámetros de valoración, de modo que sólo 5 trabajos fueron aptos para el metanálisis (dos de diseño cruzado y tres de grupos paralelos).

El IAH fue la variable de valoración en todos los trabajos clínicos; se comprobó que los pacientes tratados con CIN presentaron mejoras significativas del IAH, en comparación con los sujetos asignados a placebo (DPE de -0.95; IC 95%: -1.42 a -0.47;  $n = 221$ ). Se observó heterogeneidad moderada ( $I^2 = 62\%$ ).

Tres estudios clínicos aleatorizados incluyeron sólo niños, en tanto que los dos restantes evaluaron únicamente adultos. Debido a las diferencias fisiológicas importantes entre los niños y los adultos, ambas poblaciones se analizaron por separado.

Entre los niños, el tratamiento con CIN se asoció con mejoras significativas del IAH, respecto del placebo (DPE = -1.07; IC 95%: -1.83 a -0.32,  $n: 155$ ;  $I^2 = 77\%$ ). En la población de adultos, la aplicación de CIN también redujo sustancialmente el IAH, en comparación con los sujetos que recibieron placebo (DPE = -0.73; IC 95%: -1.23 a -0.23,  $n: 66$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

Se evaluaron diversas mediciones de calidad de vida relacionada con el sueño; para el metanálisis se consideró el estado diurno de alerta, ya que éste representa el síntoma subjetivo más importante de la AOS. Las escalas aplicadas fueron la *Epworth Sleepiness Scale*, el *OSA Symptom Score*, la escala de síntomas nasales y la escala de estado diurno de alerta. El tratamiento con CIN se asoció con mejoras importantes en estas variables subjetivas, en comparación con el placebo (DPE = -0.45; IC 95%: -0.78 a -0.11;  $n = 141$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

Sólo uno de los estudios aportó información sobre los efectos adversos relacionados con el uso de CIN; entre los 31 pacientes tratados con furoato de mometasona, los efectos adversos referidos fueron el sangrado nasal ( $n = 3$ ); el malestar nasal ( $n = 1$ ), el malestar de fauces ( $n = 1$ ) y los vómitos ( $n = 1$ ). Tres pacientes abandonaron la terapia con CIN por efectos adversos.

La administración de CIN fue eficaz para el alivio de la AOS, en términos de la reducción del IAH. Sin embargo, se comprobó heterogeneidad moderada entre los trabajos. Los CIN fueron igual de útiles en los niños y en los adultos; no obstante, la heterogeneidad observada en los estudios realizados en niños complica la interpretación de los resultados. El tratamiento con CIN también mejoró la calidad de vida relacionada con

del sueño. Sólo uno de los trabajos refirió escasos efectos adversos leves en relación con el uso de CIN.

En sólo uno de los estudios, el riesgo de sesgo metodológico fue bajo. En uno de los trabajos, no incluido en el metanálisis, se comprobó que el tratamiento con CIN redujo los niveles de interleuquina (IL) 6, una citoquina proinflamatoria, en el tejido de adenoides de niños con AOS. En el otro trabajo no incluido, los CIN fueron eficaces para el alivio de los síntomas nasales, la somnolencia y el rendimiento para las actividades cotidianas, en adultos con rinitis alérgica perenne y trastornos del sueño relacionados con la rinitis.

Dos de los trabajos incluidos en el metanálisis se realizaron en niños con AOS leve; si bien en ambos el tratamiento con CIN fue eficaz para reducir el IAH, el tamaño del efecto, a juzgar por la DPE, fue muy variable (-1.72, en comparación con -0.60). Sin embargo, en un trabajo en adultos con AOS moderada a grave, la administración de CIN redujo, de manera significativa, el IAH; el efecto fue moderado (DPE = -0.77). Se destaca que en el presente estudio no fue posible analizar la relación entre la eficacia de los CIN y la gravedad de la AOS; por lo tanto, se requieren más trabajos para establecer conclusiones firmes al respecto.

En los tres estudios realizados con niños, los CIN redujeron el IAH; en cambio, sólo uno de los dos trabajos realizados en adultos reveló mejoras significativas del IAH en asociación con el tratamiento con CIN. El análisis por subgrupos reveló que los CIN son algo más eficaces para mejorar la AOS en los niños (DPE de -1.07, en comparación con -0.73); no obstante, los datos no son suficientes para establecer con precisión que los CIN son más eficaces en la población pediátrica.

Según las guías *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, los CIN constituyen el tratamiento recomendado para el tratamiento de la rinitis alérgica en niños y adultos. Los CIN pueden disminuir el tamaño de las adenoides y mejorar la obstrucción nasal, en los niños con hipertrofia de adenoides. Diversos trabajos sugirieron que el tratamiento adecuado de la rinitis alérgica se asocia con mejora de la gravedad de la AOS en los niños. Asimismo, algunos estudios recientes sugirieron que los CIN también son útiles en los pacientes con rinitis no alérgica. En una investigación se comprobó una vinculación entre la rinitis alérgica y la AOS leve a moderada y una correlación importante entre la rinitis no alérgica y la AOS grave. La prevalencia de rinitis alérgica, en los ensayos incluidos en el presente metanálisis, fue del 16% al 100%; los CIN también fueron eficaces en el estudio que abarcó el porcentaje más bajo de enfermos con rinitis alérgica.

Los CIN se consideran un tratamiento seguro a largo plazo; sin embargo se asocian con diversos efectos adversos, como irritación local, sequedad y ardor de la mucosa y epistaxis.

La inclusión de sólo 5 estudios aleatorizados y controlados, el análisis en muestras con números reducidos de enfermos y heterogéneas, la variabilidad en los criterios aplicados para definir la gravedad de la

AOS, la duración del tratamiento (2 a 16 semanas) y los diferentes preparados de CIN (fluticasona, budesonida y mometasona en distintas dosis) fueron limitaciones para tener en cuenta.

Los resultados del presente metanálisis sugieren que los CIN se asocian con mejoras significativas de la AOS; el tratamiento es seguro, sólo se refirieron unos pocos efectos adversos leves. Sin embargo, el riesgo considerable de sesgo y la heterogeneidad complican la interpretación de los hallazgos. Sin duda, se requieren estudios de buena calidad para establecer conclusiones firmes que puedan ser aplicadas en la práctica diaria.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/data/resiic.php/152773](http://www.siicsalud.com/data/resiic.php/152773)

## 7 - Papel del Roflumilast en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

*Lipari M, Benipal H, Kale-Pradhan P*

**American Journal of Health-System Pharmacy**  
70(1):2087-2095, Dic 2013

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo. Asimismo, las exacerbaciones agudas de la EPOC se definen como un motivo relevante de hospitalización y de mortalidad intrahospitalaria. A diferencia del descenso de las tasas de letalidad por afecciones como las cardiopatías y el cáncer, los índices de mortalidad relacionados con la EPOC han aumentado en las últimas décadas. Por consiguiente, se hace énfasis en el tratamiento adecuado de estos enfermos para minimizar los costos para el sistema de salud y mejorar el pronóstico de estos pacientes. En las normativas vigentes de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), se estratifica a los sujetos con EPOC en estadios, en función de la magnitud de los síntomas, los resultados de la espirometría y el riesgo de exacerbaciones. Mientras que la gravedad de la limitación al flujo aéreo se fundamenta en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), la evaluación del riesgo de exacerbaciones surge de los antecedentes clínicos.

Las opciones de terapia farmacológica para los pacientes con EPOC comprenden los broncodilatadores (agonistas beta-2, anticolinérgicos, metilxantinas) y los antiinflamatorios (corticoides inhalados u orales). Se destaca que los corticoides inhalados son eficaces en individuos con EPOC grave (VEF<sub>1</sub> < 60%) en términos de la mejoría de los síntomas, la función pulmonar, la calidad de vida y el riesgo de agudizaciones. No obstante, estos fármacos no modifican la reducción progresiva de la función pulmonar a largo plazo o las tasas de mortalidad en estos enfermos. En este sentido, la aparición de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), como el roflumilast, se considera una novedad en el tratamiento, dirigido contra las células inflamatorias vinculadas con la limitación persistente y progresiva al flujo aéreo. El roflumilast constituye el

único fármaco de este grupo aprobado por la *Food and Drug Administration*.

En el presente ensayo, se llevó a cabo una búsqueda de la bibliografía disponible en inglés en la base de datos Pubmed para una revisión de la farmacología, la eficacia clínica y la seguridad de la terapia con roflumilast en individuos con EPOC.

El roflumilast y su metabolito activo son inhibidores selectivos de la PDE-4, una enzima asociada con la inactivación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) presente en las células inflamatorias e inmunitarias a nivel pulmonar. La inhibición de la PDE-4 impide la degradación del AMPC, lo que motiva la activación de la proteinquinasa A, la menor liberación de mediadores de la inflamación (a partir de neutrófilos y monocitos) y de citoquinas (desde los linfocitos T CD4 y CD8).

El roflumilast se absorbe en forma rápida y casi completa después de la administración por vía oral. La concentración plasmática máxima se describe en alrededor de una hora y el estado de equilibrio se verifica hacia los tres a cuatro días de la indicación de una única dosis diaria. La farmacocinética del roflumilast tiene un patrón lineal para un intervalo de dosis de entre 250 y 1000 µg.

El metabolismo de este fármaco involucra la acción de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, con producción de un metabolito activo (N-óxido) de potencia y especificidad similares al compuesto original; los niveles plasmáticos máximos y la concentración en estado de equilibrio para el N-óxido de roflumilast se obtienen en 8 horas y 6 días, en orden respectivo. Se estima que alrededor del 70% del roflumilast administrado se elimina por vía urinaria.

Se reconoce que los alimentos pueden reducir tanto el nivel plasmático máximo como el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima del roflumilast; sin embargo, estas variables farmacocinéticas no son afectadas para el metabolito activo. Debido a que se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica es una consecuencia de la acción del N-óxido de roflumilast, el medicamento puede administrarse con alimentos o sin ellos.

El roflumilast ha sido evaluado en diversos estudios en fase III en los que participaron pacientes con EPOC de diversa gravedad. En estos protocolos de diseño aleatorizado y controlado con placebo, el fármaco se indicó ya sea como monoterapia o bien en asociación con otros productos.

En un ensayo de 24 semanas de duración, se comparó la eficacia de la administración de 250 o 500 µg diarios de roflumilast, en relación con el placebo, en 1413 sujetos con EPOC moderada a grave (VEF<sub>1</sub> de 30% a 80% del esperado tras la indicación de un broncodilatador). Se permitió el uso eventual de albuterol como medicación de rescate. En este modelo, se demostró que ambas dosis de roflumilast se asociaban con una mejoría significativa de la función pulmonar, en términos de los valores del VEF<sub>1</sub>. Asimismo, se observó una reducción significativa de la tasa de exacerbaciones de la EPOC, a predominio de los eventos leves, pero sin diferencias en los índices de

agudizaciones moderadas a graves entre los individuos que recibieron roflumilast o placebo.

En otro estudio posterior, se comparó el tratamiento con 500 µg diarios de roflumilast contra placebo en una cohorte de 1514 pacientes con EPOC de grado 3 o 4 (VEF<sub>1</sub> menor al 50% del estimado). Se permitió el uso de anticolinérgicos de acción breve o corticoides inhalados de forma simultánea. Se describió una mejoría significativa de la función pulmonar, con un incremento de 39 ± 12 ml en el VEF<sub>1</sub> en los participantes que emplearon roflumilast. No se comprobó una reducción significativa de la incidencia de exacerbaciones moderadas a graves, como probable consecuencia de la inclusión de pacientes con formas avanzadas de la enfermedad. No obstante, en un análisis retrospectivo de subgrupos, se informó que los participantes con EPOC grado 4 tratados con roflumilast presentaron una disminución significativa de la cantidad de exacerbaciones, en comparación con el grupo placebo. Asimismo, en otro análisis predefinido, los índices de exacerbaciones moderadas a graves se redujeron en un 58% en sujetos con EPOC grado 4 que no recibían corticoides inhalados concomitantes (p = 0.014), en comparación con un descenso del 22% entre los pacientes con uso simultáneo de estos fármacos (p = 0.377). La calidad de vida relacionada con la salud mejoró en ambos grupos, sin diferencias significativas entre el uso de roflumilast o de placebo.

Por otra parte, en un análisis *post hoc* de los datos combinados de 2690 pacientes de uno de los estudios citados y de un protocolo controlado y no publicado, se señalaron beneficios significativos del roflumilast en términos de la reducción de las tasas de exacerbaciones. Estas ventajas fueron investigadas también en dos ensayos multicéntricos de un año de duración, que abarcaron en conjunto a 3091 pacientes con EPOC que recibieron ya sea 500 µg diarios de roflumilast o bien placebo. En el análisis combinado de los datos, la administración del fármaco se correlacionó con un incremento significativo del VEF<sub>1</sub> y con reducción de la tasa acumulada global de exacerbaciones de la enfermedad. De todos modos, los índices de agudizaciones graves de la EPOC fueron similares para los grupos de intervención y de control.

En estos estudios y en otros protocolos similares, se verificó que el roflumilast constituye una estrategia eficaz para reducir las exacerbaciones en los pacientes con EPOC grave, en forma independiente del uso simultáneo de broncodilatadores de acción prolongada o bien corticoides inhalados. En el ensayo en curso *Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment* (REACT), en fase III/IV, se ha propuesto la evaluación del potencial papel del roflumilast en la reducción de las exacerbaciones de la enfermedad cuando se incorpora este fármaco a la terapia combinada con ambos productos inhalados.

En un análisis de los datos de 4438 pacientes con EPOC que participaron de ensayos clínicos de tratamiento con roflumilast, los eventos adversos informados con mayor frecuencia incluyeron diarrea

(9.5%), pérdida ponderal (7.5%), náuseas (4.7%) y cefalea (4.4%). Se advierte que la reducción de peso es un factor asociado con mayor mortalidad en los pacientes con EPOC grave; se presume la participación de la PDE, dado su papel en la lipólisis. No obstante, se ha señalado que la pérdida ponderal asociada con el tratamiento es menor al 3% del peso inicial y parece reversible en las primeras 12 semanas de interrupción de la terapia. Esta reducción del peso es más frecuente en sujetos obesos.

Asimismo, se recomienda precaución en sujetos con antecedentes de depresión o de ideación o conducta suicida, dado que se han notificado casos de intento o concreción de suicidio entre los participantes de estudios clínicos que recibieron roflumilast. En este sentido, la incidencia de insomnio, ansiedad y depresión fue más elevada entre los individuos tratados con roflumilast, en comparación en el placebo.

En otro orden, se sugiere el uso cauteloso de este fármaco en individuos con disfunción hepática leve (Child-Pugh A), mientras que se contraindica su administración en caso de insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C). En cambio, no se requieren ajustes de la dosificación del roflumilast en individuos con deterioro de la función renal.

Dado que este fármaco es biotransformado por acción de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, no se recomienda su coadministración con inductores del sistema enzimático citocromo P450, como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina o fenitoína, ante la posibilidad de reducción de las concentraciones de roflumilast y de su efecto terapéutico. Se indica precaución para la administración conjunta de anticonceptivos orales que contienen gestodeno y etinilestradiol, en virtud del potencial riesgo de una mayor exposición sistémica al roflumilast. Se agrega que no se recomienda el uso conjunto de roflumilast y teofilina, la cual se vincula con actividad inhibitoria no selectiva de las PDE.

El roflumilast se asocia con beneficios en un subgrupo específico de individuos con formas graves de EPOC con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. Entre las ventajas del fármaco se citan la administración por vía oral de una única dosis diaria, en forma independiente de los alimentos. No obstante, el potencial de interacciones y eventos adversos constituye una limitación para la terapia con roflumilast. Las reacciones gastrointestinales, en especial en los primeros días del tratamiento, podrían vincularse con un menor cumplimiento terapéutico. Asimismo, dados sus eventos adversos psiquiátricos y relacionados con el peso corporal, el roflumilast no parece una opción apropiada en aquellos individuos con antecedentes de afecciones de la salud mental o pérdida ponderal. Se reconoce que, además, el roflumilast es más costoso que la combinación de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada.

Sin embargo, los pacientes con EPOC grave o muy grave con exacerbaciones frecuentes presentan escasas alternativas de tratamiento, ya que la asociación de terapias inhaladas no es eficaz en todos los casos. La

adición de roflumilast al uso de agonistas beta-2 de acción prolongada y corticoides inhalados confiere una opción para mejorar la función pulmonar y, potencialmente, reducir la frecuencia de las exacerbaciones en algunos casos. Las normativas GOLD sugieren el uso de roflumilast para disminuir la incidencia de agudizaciones de la EPOC en sujetos con un  $VEF_1 < 50\%$  del valor esperado, en el contexto de bronquitis crónica y frecuentes exacerbaciones.

El roflumilast es un fármaco seguro y eficaz para disminuir las agudizaciones de la EPOC en un subgrupo definido de sujetos en los cuales las alternativas terapéuticas resultan limitadas.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/141115](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/141115)

## 8 - Efectos del Tratamiento con Claritromicina en los Pacientes con Neumonía Asociada con el Ventilador y Sepsis

*Tsaganos T, Raftogiannis M, Giamarellos-Bourboulis E y colaboradores*

**Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 60(6):3640-3646, May 2016

La sepsis, una de las causas principales de morbilidad en todo el mundo, se asocia con consecuencias muy adversas, clínicas y para los sistemas de salud. Las normativas vigentes hacen hincapié en la necesidad del diagnóstico y el tratamiento precoces; sin embargo, los índices de mortalidad asociados con la sepsis siguen siendo elevados. En los últimos años, además del tratamiento con antibióticos y las medidas destinadas a la restauración hidroelectrolítica, se ha evaluado la posible utilidad de diversos agentes que modulan la inflamación y la coagulación. Los resultados, sin embargo, han sido completamente desalentadores.

Hace 10 años, en un estudio realizado por los autores, los pacientes con neumonía asociada con el ventilador (NAV) y sepsis fueron asignados a placebo o a tratamiento con claritromicina por vía intravenosa, durante 3 días consecutivos, en combinación con la terapia estándar. La administración de claritromicina se asoció con resolución más rápida de la NAV, de una mediana de 15.5 días en los pacientes asignados a placebo, a 10 días en aquellos tratados con claritromicina, como también con interrupción más temprana de la ventilación mecánica asistida (mediana de 22.5 días y 16 días, respectivamente). Asimismo, en el grupo de tratamiento activo se comprobaron reducciones del *odds ratio* (OR) de mortalidad por *shock* séptico y de síndrome de falla multiorgánica, de 19 en el grupo placebo, a 3.78 en los enfermos asignados a claritromicina. Sin embargo, los índices de mortalidad por cualquier causa fueron similares en los dos grupos.

En un trabajo posterior se evaluaron 600 pacientes con sepsis asociada con infecciones por gérmenes gramnegativos: 298 y 302 enfermos recibieron placebo y claritromicina, respectivamente, durante 4 días. Los resultados confirmaron los beneficios

del tratamiento con claritromicina, en términos de la disminución del OR de mortalidad por sepsis y síndrome de falla multiorgánica, de 6.21 a 3.58; además, la infección grave remitió más rápidamente en el grupo de tratamiento activo (6 días, en comparación con 10 días en el grupo placebo). El tratamiento con claritromicina también se acompañó de una reducción significativa de los costos asociados con la internación. El objetivo del presente estudio retrospectivo fue analizar los posibles beneficios económicos, en términos de los costos de la internación, en los enfermos con NAV y sepsis que participaron en el primer estudio mencionado; también se analizaron los efectos de la terapia con claritromicina sobre la mortalidad a los 90 días.

Para el estudio original, prospectivo, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico, realizado entre 2004 y 2005, fueron reclutados 200 hombres y mujeres asistidos en dos unidades de cuidados intensivos (UCI) y un departamento de clínica médica de la Universidad de Atenas. Se incluyeron enfermos con NAV y, al menos, dos signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; entre otros se excluyeron los pacientes con neutropenia o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los enfermos fueron asignados al tratamiento convencional de la sepsis o a éste, en combinación con claritromicina, en dosis de 1 g, por vía intravenosa, o placebo durante 3 días. En 2012 se revisaron las historias clínicas de todos los participantes y se obtuvo información acerca de la supervivencia, el momento del alta de UCI, el alta hospitalaria, las cantidades de estudios complementarios y procedimientos terapéuticos hasta los 90 días y los tratamientos indicados en el mismo período. Se calcularon los costos de la hospitalización por día, en euros, con el agregado del costo nominal de la internación diaria en UCI o en sala general. El criterio principal de valoración fue la mortalidad a los 90 días. Los criterios secundarios de valoración fueron los costos acumulados de la internación y los costos acumulados en las distintas categorías utilizadas para el cálculo del costo total.

Los índices de mortalidad entre los dos grupos se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado; los OR con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon con pruebas de Mantel-Haenzel. Los análisis de supervivencia se efectuaron con pruebas de orden logarítmico, de Breslow y de Tarone-Ware. Los costos acumulados se expresaron como media  $\pm$  error estándar; las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney. Para las comparaciones múltiples se aplicaron correcciones de Bonferroni.

Cien enfermos fueron asignados al tratamiento con claritromicina y otros 100 pacientes integraron el grupo control. Las características demográficas y clínicas,

la gravedad de la sepsis, los índices de tratamiento apropiado con antibióticos y de erradicación de los patógenos involucrados fueron similares en los pacientes de los dos grupos.

La mortalidad por cualquier causa a los 28 días tampoco difirió entre los grupos: 28% en el grupo placebo y 31% en el grupo de claritromicina. Sin embargo, los índices de mortalidad a los 90 días fueron del 60% en el grupo placebo y del 43% en el grupo de tratamiento activo (prueba de Fisher = 5.79;  $p = 0.023$ ). El OR para la mortalidad por cualquier causa a los 90 días, en relación con el uso de claritromicina, fue de 0.50 (IC 95%: 0.28 a 0.58;  $p = 0.024$ ).

Por lo tanto, aunque los índices de mortalidad a los 28 días fueron semejantes en los dos grupos, la administración de claritromicina fue beneficiosa, en términos de la mortalidad entre los días 29 y 90.

Un total de 141 sujetos estaban con vida al día 28: 72 en el grupo placebo y 69 en el grupo de tratamiento activo. La supervivencia a largo plazo fue sustancialmente más prolongada en el último grupo: los índices de mortalidad entre los días 29 y 90 fueron del 44.1% en el grupo placebo (con 32 decesos) y del 17.4% en los enfermos que recibieron claritromicina (12 fallecimientos; prueba de Fisher = 12.01;  $p = 0.001$ ). El OR para la mortalidad entre los días 29 y 90, asociada con el tratamiento con claritromicina, fue de 0.26 (IC 95%: 0.12 a 0.57;  $p = 0.001$ ).

Los costos acumulados fueron similares en los dos grupos, para los pacientes que permanecieron con vida hasta el día 24; sin embargo, fueron significativamente más bajos al día 25 ( $p = 0.048$ ). El costo acumulado promedio de la internación permaneció inferior en los enfermos tratados con claritromicina, entre los días 25 y 45 ( $p = 0.011$ ), respecto de los pacientes asignados a placebo. No se realizaron análisis comparativos más allá de los 45 días porque sólo un pequeño número de pacientes permaneció internado durante períodos más prolongados.

El análisis en el cual se incluyeron sólo los pacientes que permanecieron con vida hasta el día 45 reveló que los costos acumulados fueron más altos en el grupo placebo, respecto del grupo de claritromicina; las diferencias se hicieron aparentes a partir del día 21 ( $p = 0.036$ ), y persistieron significativas en el día 45 ( $p = 0.004$ ). El análisis con la inclusión únicamente de los enfermos que fallecieron antes del día 45 no mostró diferencias importantes entre los grupos. Cuando se compararon las características de los costos en los dos grupos, para los pacientes con vida hasta el día 28, la única diferencia que se observó fue en el índice de alta de sala general, sustancialmente más alto en el grupo de claritromicina.

En análisis separados se evaluaron los costos asociados con el tratamiento con antibióticos, con otros fármacos, con las pruebas de laboratorio, con los estudios radiológicos, con las internaciones y con el uso de camas; la única diferencia fue para el costo de los agentes antimicrobianos. El costo acumulado promedio fue más bajo en los enfermos tratados con claritromicina, en comparación con los sujetos



asignados a placebo, entre los días 23 y 45 ( $p = 0.048$  al día 23 y  $p = 0.040$  en el día 45).

En el presente estudio, la administración de claritromicina por vía intravenosa durante 3 días consecutivos, en asociación con el tratamiento convencional, en pacientes con NAV y sepsis se asoció con beneficios sobre la supervivencia a largo plazo y redujo los costos de la internación. En el estudio original para los primeros 28 días, el tratamiento con claritromicina se asoció con resolución más rápida de la NAV y con interrupción más temprana de la ventilación mecánica asistida.

Los beneficios sobre la mortalidad, observados a partir del día 28 en el presente trabajo, podrían obedecer esencialmente a dos fenómenos. En primer lugar cabe mencionar que la NAV es una enfermedad de progresión lenta y con secuelas a largo plazo; además, en un estudio anterior, la administración de claritromicina se asoció con mejor resolución de la inmunosupresión asociada con la sepsis y, por lo tanto, con mejor protección inmunológica en los enfermos. Los hallazgos en conjunto demuestran que en los ensayos en pacientes con sepsis y NAV, el seguimiento prolongado es esencial para conocer los posibles beneficios asociados con determinados tratamientos.

Un trabajo anterior en enfermos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) tuvo por finalidad demostrar la falta de inferioridad del tratamiento combinado con antibióticos betalactámicos y claritromicina por vía oral o intravenosa ( $n = 289$ ), respecto de la monoterapia con antibióticos betalactámicos ( $n = 291$ ); el 33.6% de los enfermos del primer grupo, en comparación con el 41.2% de los pacientes asignados a monoterapia alcanzaron el criterio principal de valoración, es decir la inestabilidad hemodinámica en el día 7 ( $p = 0.070$ ). Los datos en conjunto confirman, de manera retrospectiva, que el agregado de macrólidos se acompaña de ventajas sobre la supervivencia, en pacientes con NAC.

Los aspectos económicos asumen un papel cada vez más importante en el contexto del aumento de las demandas de atención médica, en todos los ámbitos. El desequilibrio entre la necesidad de camas en UCI y la disponibilidad real de este servicio es cada vez más pronunciado; en el presente estudio, el agregado de claritromicina al tratamiento convencional de la NAV y la sepsis no sólo se asoció con efectos favorables sobre la mortalidad, sino también en términos económicos; de hecho, la terapia adyuvante permitió ahorrar alrededor de 7000 euros por paciente, después de los 45 días, esencialmente como consecuencia de la menor demanda de tratamientos costosos de sostén. A diferencia de otros trabajos en los cuales los costos de calcularon de manera indirecta, en el presente estudio, éstos se evaluaron directamente para todas las categorías, sobre la base de los datos en el ámbito de la asistencia clínica de Grecia. De manera importante, el agregado de claritromicina a la terapia convencional no se asoció con efectos adversos. Por lo tanto, la terapia adyuvante con claritromicina podría pasar de transformarse en un componente indispensable en

el contexto del tratamiento de las infecciones graves, y sobre todo si se tienen en cuenta las dificultades financieras a las que se enfrentan los sistemas de salud de todo el mundo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152787](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152787)

## 9 - El Prnlukast en la Otitis Media Aguda

*Nakamura Y, Hamajima Y, Murakami S y colaboradores*

**International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**  
87:34-38, Ago 2016

La otitis media aguda (OMA) es la inflamación del oído medio, secundaria a la infección por virus, bacterias o ambos. La OMA, más frecuente en los niños, por lo general remite en unos días, pero en algunos pacientes, el derrame persiste y puede asociarse con recidivas. La otitis media secretora (OMS) puede originar pérdida auditiva, un trastorno que puede pasar desapercibido por los enfermos y sus progenitores; también puede asociarse con anomalías del lenguaje y la comunicación.

En la OMA suele indicarse tratamiento con antibióticos; las normativas para el tratamiento de la OMA, propuestas por la *Japan Otological Society* en 2006 han sido poco modificadas en las actualizaciones de 2009 y 2013. Según estas directrices, la OMA se clasifica en leve, moderada o grave según el puntaje de la enfermedad, el cual se calcula sobre la base de la edad, las alteraciones de la membrana timpánica y los síntomas. En la OMA leve se recomienda la conducta expectante durante 3 días, en tanto que en la OMA moderada se sugiere el tratamiento con amoxicilina. En la OMA grave está indicado el tratamiento con amoxicilina más ácido clavulánico o cefditoren pivoxilo en dosis elevadas. Sin embargo, la OMS suele aparecer, incluso en los enfermos con OMA tratados con antibióticos; en un estudio se aislaron bacterias en el 38% de los pacientes con OMS. Asimismo, en los animales, la inoculación de *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* se asocia con OMS. Por lo tanto, la OMA puede evolucionar a OMS, a pesar del tratamiento bactericida apropiado.

Los mediadores inflamatorios que participan en la OMA, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), los leucotrienos (LT), el factor activador de plaquetas (PAF, por su sigla en inglés) y las prostaglandinas originan daño funcional de la trompa de Eustaquio y aumento del derrame en el oído medio. Por este motivo, en la OMA se ha evaluado la eficacia del tratamiento con diversos agentes antiinflamatorios, como esteroides, antagonistas de los LT, inhibidores del PAF y antiinflamatorios no esteroides (AINE), entre otros. Sin embargo, en diversos estudios, sólo las primeras tres clases de fármacos redujeron el derrame en modelos con animales. En los seres humanos, los esteroides y los antagonistas de los LT sólo fueron evaluados en tres estudios. En uno de ellos, la

administración simultánea de corticoides y antibióticos acortó la duración de la OMS, en comparación con el uso exclusivo de antibióticos. En otro trabajo, el tratamiento con montelukast, un antagonista de los LT  $C_{4'}$ ,  $D_4$  y  $E_{4'}$ , en combinación con antibióticos, evitó la aparición de OMS, luego de la OMA. Sin embargo, la seguridad de los esteroides es un aspecto que siempre debe ser tenido en cuenta, especialmente cuando estos fármacos se indican en enfermedades no graves. Los antagonistas de los LT, en cambio, se asocian con un excelente perfil de seguridad. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la terapia combinada con antibióticos y pranlukast, un antagonista de los receptores de los LT, en términos de la prevención de la evolución de la OMA a OMS persistente.

Se incluyeron pacientes de 2 a 12 años; los niños de menos de 2 años se excluyeron porque se sabe que en ellos la OMA refractaria o recurrente es muy común. La OMA se diagnosticó en presencia de dolor auricular de inicio brusco, fiebre y anomalías de la membrana timpánica (eritema, abultamiento u otorrea). En la primera visita se evaluó el puntaje de OMA y se estableció la gravedad de la enfermedad, según las normas de la *Japan Otological Society* de 2006.

El puntaje de OMA se basó en la edad de los enfermos (3 puntos en los pacientes de menos de 3 años), la presencia de otalgia, la magnitud de la hipertermia, el llanto, la hiperemia y la protrusión de la membrana timpánica y la otorrea. Los puntajes de 0 a 5, 6 a 11 y 12 a 28 indicaron OMA leve, moderada y grave, respectivamente. Se tomaron muestras de la secreción auricular para cultivo.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a dos grupos de terapia: los enfermos del grupo control recibieron antibióticos según las recomendaciones vigentes (también recibieron antitusivos, expectorantes, antihistamínicos o AINE según necesidad); los pacientes del grupo activo fueron tratados, además, con pranlukast (3.5 mg/kg, dos veces por día por vía oral) hasta por 28 días. La administración de pranlukast se interrumpió cuando el derrame del oído medio remitió. La miringotomía no se realizó en forma sistemática; sólo se efectuó en los casos en los cuales fue necesario el control de la infección bacteriana. El puntaje de OMA se evaluó de manera semanal, hasta el mes de seguimiento, en tanto que la timpanometría se realizó a las 4 semanas de comenzado el tratamiento. La OMS persistente se estableció en los pacientes que presentaron timpanogramas tipo B o C2, cuatro semanas después del inicio del tratamiento. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos asociados con la terapia. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* de Student, de la *U* de Mann-Whitney o de Fisher, según el caso.

Los grupos activo y control estuvieron integrados por 52 y 50 pacientes, respectivamente; en el mismo orden, 2 y 3 niños fueron excluidos de los análisis finales porque la OMA tuvo recidivas en el transcurso de los primeros 28 días que siguieron al inicio del tratamiento; por lo tanto, la muestra para los análisis finales abarcó

50 niños tratados con pranlukast y 47 pacientes del grupo control. Las características de los enfermos fueron similares en los dos grupos.

Se aislaron bacterias en la muestra de secreción auricular en el 82% (41 de 50) de los enfermos del grupo activo y en el 87.2% (41 de 47) de los pacientes del grupo control. La prevalencia de infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y de *H. influenzae*, no productor de beta lactamasa, resistente a ampicilina, fue similar en los dos grupos ( $p = 0.31$  y  $p > 0.99$ , respectivamente).

Los puntajes de la OMA, con exclusión de la edad, disminuyeron sustancialmente en el transcurso de dos semanas, sin diferencias en ningún momento entre los dos grupos de valoración. Las alteraciones de la membrana timpánica prácticamente desaparecieron a los 15 días de comenzado el tratamiento. Ningún paciente requirió miringotomía.

Los timpanogramas permitieron establecer la gravedad de la OMS: tipo B (plano), tipo C2 (máximo  $\leq -200$  daPa), tipo C1 ( $-200$  daPa a menos de  $-100$  daPa) y tipo A (normal). Se registró una diferencia sustancial en el porcentaje de pacientes con OMS persistente con timpanogramas de tipo B o C2 a las 4 semanas de comenzado el tratamiento: 22% en el grupo de pranlukast y 44.7% en el grupo control ( $p = 0.018$ ). El porcentaje de pacientes con timpanogramas de tipo B en el grupo activo fue casi la mitad, respecto del observado en el grupo control (16% y 29.8%, respectivamente); sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.09$ ).

Se indicó tratamiento con antihistamínicos, por síntomas nasales, en el 80% de los niños tratados con pranlukast y en el 97.8% de los enfermos del grupo control (diferencia entre los dos grupos,  $p = 0.005$ ). Se utilizaron AINE para la otalgia en un número similar de enfermos de ambos grupos. No se registraron efectos adversos en ningún paciente.

El 29.8% de los enfermos del grupo control ( $n = 14$ ), es decir tratados según las normas vigentes, presentaron timpanogramas de tipo B; la información global sugiere que el tratamiento con antibióticos no es suficiente para evitar la evolución de la OMA a OMS. En el presente estudio, sin embargo, el tratamiento combinado con antibióticos más pranlukast redujo la frecuencia de OMS persistente, luego de la OMA. El porcentaje de niños con OMS persistente fue considerablemente más bajo entre los enfermos que recibieron pranlukast.

En un estudio previo, el 58% de los pacientes asignados a tratamiento con montelukast, otro antagonista de los receptores de los LT, durante 4 semanas, estuvieron libres de derrame, en comparación con sólo un 16% entre los enfermos que recibieron el tratamiento convencional. Si bien las comparaciones directas entre los estudios son problemáticas por los métodos aplicados de valoración, ambos trabajos sugieren que el agregado de antagonistas de los LT al tratamiento con antibióticos es útil para evitar la progresión de la OMA a OMS. Diversos estudios sugirieron el papel de los LT en la

progresión de la OMS; en los pacientes con OMA o con OMS, los niveles de LT B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> están aumentados en el derrame del oído medio; la administración de inhibidores de los LT evita parcialmente la aparición de otitis media experimental, en tanto que la OMS se evita por completo cuando se utilizan antagonistas de los LT e inhibidores del PAF. En los modelos experimentales de OMA, la administración de LT C<sub>4</sub> o LT D<sub>4</sub> se asocia con OMS.

Los LT ejercen fuertes efectos broncoconstrictores, aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la secreción de moco en las células de las vías aéreas de los seres humanos e inhiben la depuración mucociliar en la trompa de Eustaquio. La otitis media experimental, inducida por los LT C<sub>4</sub> o D<sub>4</sub>, se asocia con infiltración de polimorfonucleares, de modo que los LT actuarían como agente quimiotácticos para estas células.

Las infecciones bacterianas pueden ser causa de OMA; una vez que las bacterias son destruidas por los antibióticos, los componentes bacterianos permanecen en el oído medio y pueden estimular la liberación de LT, asociados con aumento de la permeabilidad vascular, mayor producción de moco, disfunción mucociliar y reclutamiento de células inflamatorias en el oído medio; el resultado final es la progresión de la OMA a OMS. En este contexto, el tratamiento con antagonistas de los LT podría ser sumamente eficaz, especialmente si se tiene en cuenta que el uso de antibióticos no controla la síntesis de LT; de hecho, las bacterias muertas siguen siendo un importante estímulo para la síntesis de LT.

En este escenario, el pranlukast debería indicarse al comienzo de la OMA; de hecho, en un estudio previo, el tratamiento con montelukast no fue eficaz en la OMS de dos meses de duración, como mínimo. Por lo tanto, los antagonistas de los LT no parecen eficaces en la OMS establecida. En este sentido, todos los enfermos con OMA deberían recibir inhibidores de los LT, ya que por el momento es imposible predecir de antemano cuáles son los enfermos con OMA que evolucionarán a OMS. Si bien la miringotomía es sumamente útil para controlar la inflamación, ya que todos los componentes bacterianos y las citoquinas son drenados del oído medio, el procedimiento puede generar dolor u otras complicaciones, algo que no ocurre en el contexto del tratamiento con pranlukast. En opinión de los autores, la indicación de pranlukast está plenamente justificada, ya que reduce la incidencia de OMS en un 50% y porque se asocia con un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, su eficacia sería menor, en comparación con la de la miringotomía; además, se requieren estudios adicionales de rentabilidad para establecer conclusiones definitivas.

Cabe destacar que un porcentaje significativamente más alto de enfermos asignados al grupo control recibió tratamiento con antihistamínicos (97.8%, en comparación con 80% en el grupo activo;  $p = 0.005$ ). La diferencia pudo obedecer a que el estudio no fue de diseño a doble ciego, controlado con placebo, y se sabe que el pranlukast alivia los síntomas nasales. Incluso así, la incidencia de OMS como complicación de la OMA, fue considerablemente más baja en los enfermos que

recibieron pranlukast; por ende, los antihistamínicos podrían ser menos útiles que el antagonista de los LT en la prevención de la OMS. Los hallazgos, empero, deberán ser confirmados en estudios futuros, a doble ciego y controlados con placebo.

Los mediadores inflamatorios, incluso de los LT, están involucrados en la fisiopatogenia de la OMA; estas sustancias pueden ser causa de progresión de la OMA a OMS. Los niveles de los mediadores inflamatorios no descienden en el contexto del tratamiento con antibióticos, ya que las bacterias muertas todavía estimulan la producción de LT y otros mediadores de inflamación. Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento combinado de la OMA con antibióticos y antagonistas de los LT es eficaz y seguro para evitar la progresión de la OMA a OMS persistente.

 + Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/152794](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/152794)



+ Información adicional en [www.siicSalud.com](http://www.siicSalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2016) 29-30

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 de las siguientes células desempeñan un papel fundamental en la inflamación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) Los macrófagos alveolares. B) Las células dendríticas. C) Los linfocitos B. D) Los linfocitos T CD4+.
2	¿Cuáles son los niños con asma que podrían beneficiarse más a partir del tratamiento con montelukast?	A) Los pacientes de menos edad. B) Los niños menos atópicos. C) Los niños con síntomas leves. D) Todos ellos.
3	¿Cuáles son los efectos de la N-acetilcisteína (NAC)?	A) El tratamiento con NAC reduce el riesgo de exacerbaciones agudas, en los pacientes con bronquitis crónica. B) El tratamiento con NAC reduce el riesgo de exacerbaciones agudas, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. C) A y B son correctos. D) La eficacia de la NAC sólo se observa en los sujetos fumadores.
4	¿Cuál es la utilidad del <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) El CAT ayuda a predecir las exacerbaciones agudas. B) El CAT permite evaluar el deterioro del estado de salud. C) El CAT es útil para predecir la depresión. D) El CAT es útil en todos estos aspectos.
5	¿Qué fármaco bloquea al receptor tipo 1 de leucotrienos?	A) El montelukast. B) El zafirlukast. C) El pranlukast. D) A, B y C son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los macrófagos alveolares.	Los macrófagos alveolares cumplen un papel decisivo en la inflamación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estas células derivan de los monocitos de la circulación y liberan distintos factores que inducen el reclutamiento de neutrófilos, linfocitos T colaboradores, linfocitos T citotóxicos y monocitos. Los macrófagos liberan enzimas elastolíticas, como metaloproteinasas y catepsinas, que contribuyen en el daño celular y el enfisema.	A
2	Todos ellos.	Si bien el papel del montelukast en los niños con asma todavía no se conoce con precisión, los enfermos con estas características parecen ser los que más se beneficiarían con esta forma de terapia.	D
3	A y B son correctos.	El tratamiento con NAC es eficaz en los dos grupos de enfermos; sin embargo, en los pacientes con obstrucción bronquial deben utilizarse dosis más altas, de 1200 mg o más por día.	C
4	El CAT es útil en todos estos aspectos.	El CAT es una herramienta complementaria para la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y para predecir las exacerbaciones agudas, el deterioro del estado de salud, la depresión y la mortalidad.	D
5	A, B y C son correctas.	Los fármacos que antagonizan al receptor tipo 1 de leucotrienos, como montelukast, zafirlukast y pranlukast, pueden bloquear estos mediadores y de este modo mejorar los síntomas de algunas enfermedades crónicas, como el asma bronquial y la rinitis alérgica.	D