

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

Volumen 2, Número 1, abril 2013

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

## Artículos distinguidos

**A - Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la vasculitis de Wegener**  
*Eduardo Giugno, SIIC*..... 4

## Caso clínico

**B - Pleuresía tuberculosa como manifestación de reconstitución inmune en un paciente con sida. Descripción de un caso y revisión de la literatura**  
*Analia P. Boschi, SIIC*..... 9

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Factores Fisiológicos y Hallazgos en la Tomografía Computarizada que Determinan la Disnea y la Capacidad para el Ejercicio durante la Prueba de Caminata de Seis Minutos en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Leve**  
*Diaz A, Morales A, Diaz O y col.*  
*Respiratory Medicine* 107(4):570-579, Abr 2013..... 13

**2 - Eficacia de la Fisioterapia en Pacientes con Asma: Revisión Sistemática de la Literatura**  
*Bruurs M, Van der Giessen L, Moed H y col.*  
*Respiratory Medicine* 107(4):483-494, Abr 2013..... 15

**3 - El Asma Grave y el Asma No Controlada se Asocian con Insuficiencia y Deficiencia de la Vitamina D**  
*Korn S, Hübner M, Buhl R y col.*  
*Respiratory Research* 14(1), Feb 2013..... 17

**4 - Discordancia entre las Variables Clínicas, Fisiológicas e Inflamatorias de Control del Asma, en Pacientes con Asma Leve**  
*Boulay M, Boulet L*  
*Respiratory Medicine* 107(4):511-518, Abr 2013..... 19

**5 - Interleuquina 6 y Proteína C-Reactiva en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Seguidos durante Tres Años**  
*Ferrari R, Tanni S, Godoy I y col.*  
*Respiratory Research* 14, Feb 2013..... 21

**6 - Rinosinusitis Fúngica Alérgica**  
*Paz Silva M, Baroody F*  
*Annals of Allergy Asthma & Immunology* 110(4):217-222, Abr 2013..... 23

## Novedades seleccionadas

**7 - Utilidad de la Fibrobroncoscopia y la Punción Guiada por Tomografía en las Neumonías de Lenta Resolución**  
*Arunabha D, Mukherjee S, Saha M y col.*  
*Lung India* 30(1):27-32, Ene 2013..... 25

**8 - La Profilaxis con Antibióticos Parece Reducir las Exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**  
*Lee J, Park D, Lee S y colaboradores*  
*International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 17(2):153-162, Feb 2013..... 25

**9 - Predictores de Mal Pronóstico Relacionados con la Neumonía en Pacientes con Accidente Cerebrovascular**  
*Chen L, Chang C, Wang W y col.*  
*Journal of the Chinese Medical Association* 76(2):78-82, Feb 2013..... 27

**10 - Analizan el Vínculo entre la Deficiencia de Vitamina D y el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune en Pacientes con Tuberculosis**  
*Conesa-Botello A, Meintjes G, Wilkinson K y col.*  
*Clinical Infectious Diseases* 55(7):1004-1011, Oct 2012..... 27

**11 - La Punción con Aguja Transbronquial Guiada por Ecografía Endobronquial en las Lesiones Torácicas No Ganglionares**  
*Yang H, Zhao H, Sun J y col.*  
*Annals of Thoracic Medicine* 8(1):14-21, Ene 2013..... 28

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

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Alergia.....	2-4, 6
Anatomía Patológica.....	A, 3-6, 11
Atención Primaria.....	2-6, 8
Bioquímica.....	B, 3-6, 10
Cardiología.....	1, 2
Cirugía.....	7, 11
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 1, 6, 7, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, B, 3-6, 10
Endocrinología y Metabolismo.....	3, 5
Epidemiología.....	3, 4, 6
Farmacología.....	3-6, 8, 10
Geriatría.....	1, 5, 9
Infectología.....	B, 6-10
Inmunología.....	A, B, 3-6, 10
Medicina Familiar.....	2-6
Medicina Interna.....	A, B, 1-11
Medicina Farmacéutica.....	5, 6
Nefrología y Medio Interno.....	A
Neumonología.....	A, B, 1-11
Neurocirugía.....	9
Neurología.....	9
Nutrición.....	3
Oncología.....	11
Otorrinolaringología.....	A, 6
Pediatría.....	6
Reumatología.....	A
Salud Pública.....	2, 3
Toxicología.....	1, 5



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

  
Información adicional en  
www.siic.salud.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

## Colección Trabajos Distinguidos

Serie

# Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Director científico

Ricardo del Olmo

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas

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

## Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

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 - Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la vasculitis de Wegener



#### Eduardo Giugno

Médico Neumólogo, Director del Hospital del Tórax Dr. A. Cetrángolo, Vicente López, Argentina; Director de la Carrera de Médico Especialista en Neumología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Lilian M. Cano, Médica, Hospital del Tórax Dr. A. Cetrángolo, Vicente López, Argentina


Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 2/8/2010 - Aprobación: 19/10/2011  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 29/11/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 29/11/2011

Enviar correspondencia a: Eduardo Giugno,  
Hospital del Tórax Dr. A. Cetrángolo, Vicente  
López, Argentina  
[edugiugno@hotmail.com](mailto:edugiugno@hotmail.com)

 Bibliografía completa, especialidades  
médicas relacionadas, producción  
bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores,  
autoevaluación.

#### Abstract

*Wegener's granulomatosis is a rare systemic disorder. Because of the consequences on multiple organs, affected patients may seek help from physicians of different specialties. This disease is a systemic vasculitis that causes inflammation that may affect the vascular wall. We describe a classification of vasculitis. The classic picture of the disease is given by the respiratory complications and compromised renal function, although other organs may be involved. This review describes the diagnostic value of the antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and the importance of images in the diagnosis and monitoring of the disease. It describes diagnostic criteria and treatment, and adverse effects of drugs. The need for a rapid diagnosis once the disease has been suspected is emphasized.*

**Key words:** vasculitis, granulomatosis, Wegener's syndrome

#### Resumen

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica rara y, como consecuencia del compromiso de múltiples órganos, los pacientes afectados pueden consultar con diversos especialistas. En su patogenia se relaciona con un proceso inflamatorio que afecta la pared vascular. El cuadro clásico de la enfermedad muestra compromiso tanto respiratorio como renal, aunque también pueden estar comprometidos otros órganos. Esta revisión describe el valor diagnóstico de los ANCA y la importancia de las imágenes en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Se describen los criterios diagnósticos y el tratamiento, así como los efectos adversos de los fármacos utilizados. Además, se enfatiza en la necesidad de un diagnóstico rápido, para lo cual es necesaria la alta presunción diagnóstica de la enfermedad.

**Palabras clave:** vasculitis, granulomatosis, enfermedad de Wegener

#### Introducción

La enfermedad de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrosante, la más común de las vasculitis granulomatosas pulmonares, que afecta principalmente al tracto respiratorio superior (senos paranasales, oídos, rinofaringe, orofaringe y tráquea), al tracto respiratorio inferior (bronquios y pulmones) y a los riñones, con grados variables de vasculitis diseminada. En su forma limitada (sin glomerulonefritis), el curso de la enfermedad varía desde aquellos pacientes que permanecen asintomáticos hasta formas rápidamente progresivas. Los pacientes con enfermedad generalizada y sin tratamiento, evolucionan en forma progresiva y fatal.<sup>1,2</sup>

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica, poco frecuente, que compromete múltiples órganos y, por esa razón, los pacientes suelen consultar a múltiples especialistas antes del diagnóstico definitivo. Se clasifica dentro de las vasculitis sistémicas primarias, y el compromiso renal glomerular es histológicamente idéntico al observado en la poliangeítis microscópica (PM). Sin

embargo, la granulomatosis de Wegener también compromete muchos otros órganos y parénquimas. El cuadro clínico incluye enfermedad de las vías aéreas, compromiso cutáneo, ocular y de las articulaciones, entre otras manifestaciones. En contraste con la PM, las lesiones de la granulomatosis de Wegener son predominantemente granulomatosas. La vasculitis y los granulomas pueden manifestarse en la misma lesión, aunque lo más común es que aparezcan separadamente, y es inusual encontrar ambas lesiones en la misma biopsia.

La incidencia es mayor entre los 30 y los 50 años, con predominio del sexo masculino y en la raza blanca. La prevalencia es de 3 casos cada 100 000 habitantes.<sup>3</sup>

#### Vasculitis

El término vasculitis se relaciona con un proceso inflamatorio que afecta a la pared vascular, originando destrucción de ésta y ocasionando lesiones isquémicas o hemorrágicas. El tamaño, tipo y localización de los vasos

afectados varía con los distintos tipos de vasculitis y determina diferentes manifestaciones clínicas. El pulmón es un órgano que se afecta con frecuencia, dada su riqueza vascular, su gran número de células vasoactivas y su exposición a antígenos provenientes de la sangre y de las vías aéreas.<sup>4</sup>

La clasificación más habitual se hace sobre la base del tamaño del vaso afectado. La Conferencia de Consenso de Chapel Hill aportó una nomenclatura en este sentido:

-Vasculitis de grandes vasos:

- Arteritis (temporal) de células gigantes.
- Arteritis de Takayasu.

-Vasculitis de vasos de mediano calibre:

- Poliarteritis nodosa (PAN).
- Enfermedad de Kawasaki.

-Vasculitis de pequeños vasos:

a) Asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA):

- Poliangeítis microscópica.
- Granulomatosis de Wegener (GW).
- Síndrome de Churg-Strauss (SCS).

b) No asociadas con ANCA:

- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Vasculitis crioglobulinémica esencial.
- Angeítis leucocitoclástica cutánea.

c) Vasculitis asociadas con enfermedades del colágeno

Un grupo de vasculitis de pequeños vasos se asocia con la presencia de ANCA, y, en ellas, estos anticuerpos tienen un claro papel patogénico: son la GW, la poliangeítis microscópica y el SCS. Se las ha denominado vasculitis asociadas con ANCA, en contraposición a otras vasculitis de grandes, medianos o pequeños vasos que no suelen cursar con ANCA elevados.

Las vasculitis asociadas con ANCA comprenden un grupo de condiciones caracterizadas por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Este tipo de vasculitis comprende la GW, el SCS y la poliangeítis microscópica.<sup>5,6</sup>

La GW es una vasculitis sistémica de vasos de pequeño y mediano calibre. La forma clásica afecta principalmente al tracto respiratorio superior e inferior y el riñón. La forma localizada, limitada al aparato respiratorio, supone un 30% de los casos, aunque muchos pacientes tendrán manifestaciones sistémicas en su evolución.

El diagnóstico precoz y el tratamiento son importantes para el pronóstico, así como la presencia de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, ya que limitan los beneficios potenciales de la terapia.<sup>2</sup>

### Patogénesis

Se cree que el compromiso del tracto respiratorio superior e inferior, la intensa inflamación mononuclear y la presencia de granulomas son expresión de una respuesta inmunitaria celular exagerada a los antígenos inhalados.

El proceso granulomatoso está mediado por células T CD4+ que producen citoquinas Th1 (interleuquina [IL]-2, interferón gamma [IFN-gamma], factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]). El aumento de las inmunoglobulinas séricas, la actividad de las células B, los ANCA con patrón citoplasmático (ANCA-c) circulantes y los complejos inmunes sugieren que también intervienen mecanismos humorales.<sup>2</sup> La presencia de polimorfonucleares en el proceso vasculítico inflamatorio y de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra componentes del citoplasma de los neutrófilos, sugiere un papel de los neutrófilos y de los ANCA-c en la patogenia y la evolución del trastor-

no. La unión PR3-ANCA puede activar los neutrófilos y las células endoteliales, inducir liberación de citoquinas y causar lesión vascular.<sup>5</sup> Las exacerbaciones durante las infecciones intercurrentes y las recidivas frecuentes observadas en pacientes con GW que son portadores crónicos de *Staphylococcus aureus* en las narinas sugieren que las infecciones pueden amplificar los procesos inflamatorios, posiblemente al provocar la formación de anticuerpos y la respuesta de fase aguda.<sup>7</sup>

### Clínica

En el 70% de los casos, la enfermedad se caracteriza por un compromiso sistémico. La media de edad al inicio de las manifestaciones clínicas es de 50 años, en promedio, aunque es una década menor en la forma localizada.<sup>9</sup>

La GW puede cursar con fiebre o febrícula, malestar general, astenia y adelgazamiento, y con otros síntomas que dependerán de los órganos afectados.

El compromiso de las vías aéreas superiores es prácticamente constante, aunque puede ser asintomática en un tercio de los pacientes. Suele haber rinorrea purulenta o hemorrágica, úlceras nasales u orales, o dolor facial.

En ocasiones se produce perforación nasal o destrucción del tabique, ocasionando la deformación en "silla de montar". Menos frecuente es la disfonía o el estridor. Puede haber hipoacusia conductiva, por afectación de la trompa de Eustaquio, o neurosensorial.<sup>1,2</sup>

El compromiso de tráquea y bronquios se presenta entre el 10% y el 30% de los pacientes con estenosis de la tráquea o de los bronquios principales.<sup>1,2</sup> La participación traqueal o bronquial se asocia casi invariablemente con la afectación de la rinofaringe o los senos paranasales. La estenosis traqueal suele ser circunferencial y localizada y se extiende de 3 a 5 cm por debajo de la glotis. El estridor constituye un indicador clínico de la aparición de estenosis. La confirmación histológica de la GW endobronquial es difícil puesto que las muestras de biopsia sólo suelen mostrar cambios inespecíficos. Se puede producir estenosis progresiva subglótica o bronquial, incluso cuando la enfermedad permanece quiescente en otros parénquimas.<sup>1</sup>

El compromiso pulmonar se traduce en tos, hemoptisis, dolor pleurítico y disnea. Se presenta como un síndrome de hemorragia alveolar en un 5% a un 10% de los casos, a veces como primera manifestación. Los síntomas pulmonares se verifican en la mitad o en un tercio de los pacientes; estos síntomas son provocados por necrosis parenquimatosa, inflamación endobronquial, formación de tejido cicatrizal y hemorragia alveolar.<sup>10</sup> Las pruebas de función pulmonar pueden demostrar obstrucción del flujo aéreo, restricción o un patrón mixto. A pesar de una prevalencia relativamente baja de síntomas clínicos, se aprecian anomalías radiológicas de tórax en más del 70% de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. Los nódulos únicos o múltiples y las opacidades nodulares son característicos; se aprecia cavitación en un cuarto de los casos.<sup>11</sup>

Otras anomalías que pueden aparecer son: opacidades neumónicas focales, masas tumorales grandes, derrame pleural, estenosis de la tráquea o los bronquios y atelectasia. En raras ocasiones se han descrito adenopatías hiliares o mediastínicas.<sup>11</sup> Se pueden observar opacidades extensas, alveolares o mixtas, intersticiales-alveolares, con capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar. Las alteraciones inespecíficas adicionales incluyen: neumonía organizada criptogénica, condritis con afectación del cartílago



bronquial, bronquiolitis aguda o crónica, fibrosis intersticial y capilaritis. La hemorragia alveolar masiva es una complicación rara pero potencialmente mortal y refleja lesión difusa de la microvascularización pulmonar.<sup>12</sup>

Cuando hay compromiso renal, el curso clínico de la enfermedad es variable. Se produce glomerulonefritis (paucimunitaria) en el 75% al 80% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad, pero sólo el 11% al 17% de los individuos presentan insuficiencia renal grave.<sup>2,13</sup>

La lesión renal característica de la GW es una glomerulonefritis focal y segmentaria. En las formas fulminantes, se observa una glomerulonefritis necrosante con formación de semilunas, en cuyo caso es imprescindible el tratamiento rápido e intensivo para evitar el daño renal irreversible.<sup>14</sup> La glomerulonefritis rápidamente progresiva puede verificarse en más del 75% de los pacientes con insuficiencia renal, que suele evolucionar muy rápidamente, y se debe presumir ante la presencia de un sedimento urinario patológico. Al cicatrizar, los glomérulos esclerosados y fibróticos pueden conducir a insuficiencia renal progresiva por hiperfiltración. Incluso en presencia de insuficiencia renal oligúrica es posible lograr la recuperación de la función renal.

La insuficiencia renal crónica sigue siendo una causa importante de mortalidad y del 11% al 32% de los pacientes requieren diálisis crónica.<sup>14</sup>

El compromiso del sistema nervioso central o periférico puede presentarse inicialmente en el 4% de los casos, pero se comprueba en el 10% al 34% de los pacientes con GW durante el curso de la enfermedad.<sup>1</sup>

Drachman identificó tres formas de compromiso del sistema nervioso central: a) vasculitis; b) lesiones granulomatosas originadas por invasión desde lesiones nasales, paranasales u orbitarias contiguas, y c) lesiones granulomatosas remotas, como granulomas nasales (con afectación del encéfalo o las meninges). La mononeuritis múltiple y la polineuritis representan más del 50% de las complicaciones neurológicas.<sup>1,15</sup>

Entre las demás manifestaciones se incluyen: infarto o hemorragia cerebrales, parálisis de los nervios craneales, defectos focales o convulsiones por lesiones de masa cerebral ocupante, diabetes insípida (secundaria a lesiones granulomatosas del hipotálamo), cuadriparesia o paraparesia (por afectación de la microvascularización de la médula espinal), convulsiones generalizadas (que reflejan afectación meníngea) y pérdida visual (por compresión del nervio óptico o vasculitis).<sup>15</sup>

El diagnóstico puede sospecharse con el electromiograma y la resonancia magnética nuclear en pacientes con GW documentada previamente.<sup>16</sup>

Los enfermos pueden presentar artalgias o artritis, edema articular y mialgias.<sup>1</sup>

El compromiso ocular puede provocar enrojecimiento del ojo, perforación del globo ocular, amaurosis fugaz, proptosis y diplopía por masas o pseudotumores orbitarios, conjuntivitis, úlceras corneales, epiescleritis, neuritis óptica, vasculitis retiniana o uveítis anterior.

El compromiso cutáneo incluye lesiones eritematosas o purpúricas, ampollas, úlceras y nódulos, hemorragias, telangiectasias, urticaria, lesiones pápulo-necróticas de las extremidades, lesiones necróticas granulomatosas, erupciones o pioderma gangrenoso.<sup>1</sup>

Las manifestaciones cardiovasculares incluyen hipertensión, trombosis con necrosis arterial y venosa.<sup>17</sup>

Pueden afectarse muchos otros órganos como aparato

digestivo, aparato genitourinario inferior, parótidas, tiroides, hígado o mama.<sup>1</sup>

## Diagnóstico de laboratorio

Los reactantes de fase aguda están elevados; suele haber leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C-reactiva y anemia normocítica y normocrómica.<sup>1,2,11</sup> En función de la afectación renal habrá elevación de la creatinina y la urea séricas, proteinuria leve o moderada, hematuria, leucocituria y cilindros hemáticos. También se puede encontrar eosinofilia transitoria, aumento del nivel de globulinas y factor reumatoideo positivo.<sup>1</sup>

## Valor de los ANCA

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra proteínas granulares de los neutrófilos. Sólo dos de ellos tienen valor diagnóstico en las vasculitis sistémicas: proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). La inmunofluorescencia (IFI) indirecta permite diferenciar tres patrones: ANCA-c, que se deben sobre todo a anticuerpos contra PR3; ANCA-p, debidos a anticuerpos contra MPO, y ANCA atípico, muy inespecífico. La IFI es muy sensible pero de poca especificidad.

La técnica ELISA es específica para PR3 o MPO y se usa como prueba de confirmación. Los ANCA son frecuentemente positivos en la GW, generalmente ANCA PR3, en el 90% de las GW sistémicas y en el 60% al 70% de las localizadas.<sup>18,19</sup>

## Radiología torácica

Lo más frecuente son los nódulos o masas parenquimatosas pulmonares, generalmente múltiples, de entre 1 y 10 cm de diámetro. La cavitación es frecuente, con paredes relativamente gruesas y borde interno irregular. También puede presentarse con infiltrados alveolares o, más raramente, intersticiales. En ocasiones hay derrame pleural.

La tomografía computarizada permite una mejor definición de las lesiones, con nódulos que pueden estar cavitados o presentar broncograma aéreo. A veces se aprecia un vaso dirigido hacia el nódulo o vasos periféricos de calibre aumentado, irregulares y con forma estrellada, lo que se ha denominado "signo vasculítico". El derrame pleural no es infrecuente (20% al 50% de los pacientes). Cuando se presenta como un síndrome de hemorragia alveolar cursa con el patrón alveolointersticial difuso característico.<sup>1</sup>

## Criterios diagnósticos

1) Inflamación de la cavidad oral o nasal: aparición de úlceras bucales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta;

2) radiografía de tórax anormal que muestra la presencia de nódulos, infiltrados difusos, o cavidades;

3) sedimento urinario patológico: microhematuria (> 5 eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros hemáticos en el sedimento urinario;

4) inflamación granulomatosa en las muestras de biopsia: cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular (arteria o arteriola).

Con fines de diagnóstico, un paciente tendría GW si presenta al menos 2 de estos 4 criterios. La presencia de 2 o más criterios se asocia con una sensibilidad diagnóstica del 88.2% y una especificidad del 92.0%.<sup>20</sup>

## Tratamiento

### Crterios de elegibilidad

Para ser tratado, el paciente debe cumplir los siguientes criterios:

A) Síntomas y signos característicos de vasculitis sistémica (al menos, uno de los siguientes):

1) Evidencia histológica de formación de granulomas, vasculitis, o ambas.

2) Serología positiva para ANCA (ANCA-c/PR3 o ANCA-p/MPO).

3) Evidencia indirecta específica de vasculitis.

B) Descartar otros diagnósticos.

Criterios de exclusión para comenzar tratamiento:

Considerar otras causas de enfermedades sistémicas, especialmente tumores, infecciones (particularmente endocarditis infecciosa) y drogas.<sup>21</sup>

El tratamiento de la vasculitis requiere inducción, remisión y mantenimiento.

El tratamiento actual se basa en evaluar la gravedad y extensión de la enfermedad, y subdividir a ésta en tres grupos: 1) enfermedad localizada, temprana, o ambas; 2) enfermedad generalizada con compromiso de múltiples órganos, y 3) enfermedad que amenaza la vida.

### Enfermedad localizada, temprana, o ambas

El tratamiento debería consistir en ciclofosfamida o metotrexato; este último puede asociarse con una alta tasa de recaídas. La evidencia de progresión o recaída debería ser tratada con ciclofosfamida. La enfermedad localizada que puede causar destrucción local significativa requiere tratamiento con ciclofosfamida.<sup>22</sup>

### Enfermedad generalizada con compromiso de múltiples órganos

El tratamiento debería incluir ciclofosfamida y esteroides. La ciclofosfamida puede ser administrada por vía oral a bajas dosis y en forma continua o pulsos intravenosos, inicialmente con intervalos de 2 semanas y luego, de 3 semanas. No hay diferencias en las tasas de remisión y no hay riesgo incrementado de recaídas entre los regímenes orales y los intravenosos. Las dosis continuas, orales y bajas de ciclofosfamida se asociaron con una dosis total más alta de ciclofosfamida y con un aumento significativo en el riesgo de infección.

El cambio a la terapia de mantenimiento se hace a los 3 meses cuando se reciben dosis bajas de ciclofosfamida continua oral, y a los 3 a 6 meses al recibir ciclofosfamida intravenosa pulsada si se ha alcanzado la remisión de la enfermedad. En ambos casos, el objetivo debe ser de una duración máxima de la terapia de 6 meses si se ha logrado la remisión de la enfermedad.<sup>10,22</sup>

### Enfermedad que amenaza la vida

Los pacientes con vasculitis asociadas con ANCA que presentan insuficiencia renal grave ( $> 500 \mu\text{mol/l}$  de creatinina) deben ser tratados con ciclofosfamida (pulsos intravenosos o dosis bajas por vía oral en forma continua) y esteroides, con plasmaféresis adyuvante. La plasmaféresis debe ser considerada en aquellos casos en que peligre la vida, como en la hemorragia pulmonar.<sup>10</sup>

**Esteroides.** Generalmente se administran por vía oral y en forma diaria, como la prednisolona, inicialmente en dosis relativamente altas, 1 mg/kg hasta 60 mg, o por vía intravenosa como la metilprednisolona, 250 a 500 mg, antes de los dos primeros pulsos de ciclofosfamida o durante estos.

**Pacientes con intolerancia a la ciclofosfamida.** Pueden utilizarse tratamientos alternativos como el metotrexato, la azatioprina, la leflunomida o el micofenolato mofetil.<sup>23</sup>

**Terapia de mantenimiento.** Tras lograr la remisión, la ciclofosfamida debe ser retirada y sustituida con azatioprina o bien metotrexato.<sup>23</sup> Los pacientes deben continuar terapia de mantenimiento durante al menos 24 meses tras la remisión. Los sujetos con GW o quienes permanecen con ANCA positivos deberían continuar con inmunosupresión durante un máximo de 5 años.<sup>10</sup>

**Enfermedad recidivante.** La recidiva leve se trata con un aumento de la dosis de prednisolona y optimización de la inmunosupresión concurrente. La recaída grave puede ser tratada con ciclofosfamida, con un aumento de la dosis de prednisolona, con metilprednisolona por vía intravenosa o con plasmaféresis.

### Evaluación y seguimiento de actividad de la enfermedad

La recaída puede suceder en cualquier momento después del diagnóstico y la remisión. Las mediciones de ANCA no están estrechamente asociadas con la actividad de la enfermedad. El tratamiento no debe ser aumentado únicamente sobre la base de un aumento de los títulos de ANCA. La suspensión del tratamiento en pacientes con ANCA persistentemente positivos se asocia con recaídas.<sup>24,25</sup>

La aparición de nuevos fármacos (como micofenolato mofetil, metotrexato, azatioprina, ciclosporina o inmunoglobulinas), incluyendo la terapia biológica (rituximab), se ha convertido en la alternativa terapéutica para los pacientes que no responden a la terapia convencional o en los que han aparecido complicaciones por el tratamiento.

### Detección y prevención de los posibles efectos adversos de la terapia inmunosupresora

1. Mesna, se debe considerar para la protección contra la toxicidad urotelial.

2. Trimetoprima/sulfametoxazol (o pentamidina aerolizada), debe utilizarse como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.<sup>26</sup>

3. Profilaxis antifúngica.

4. El tratamiento nasal a largo plazo con mupirocina debe ser considerado en caso de portación de *Staphylococcus aureus*.<sup>7</sup>

5. Las pacientes deben ser controladas para la detección precoz de neoplasia intraepitelial cervical.

6. El riesgo de carcinoma vesical guarda relación con la dosis total de ciclofosfamida recibida y la duración; se aconseja efectuar análisis de orina seriados como método de detección precoz, con intervalos de 3 a 6 meses. El riesgo persiste luego de finalizado el uso de ciclofosfamida. La presencia de macrohematuria o microhematuria justifica la cistoscopia.<sup>27</sup>

7. Los pacientes deben ser aconsejados sobre la posibilidad de infertilidad después del tratamiento con ciclofosfamida.

8. La profilaxis contra la osteoporosis se debe utilizar en todos los pacientes que recibieron corticosteroides en dosis altas.

9. Los pacientes que reciben inmunosupresión deben ser controlados para detectar tuberculosis.

10. Los pacientes que reciben inmunosupresión debe ser vacunados contra la infección por neumococo y contra la influenza.

11. El riesgo tromboembólico y cardiovascular debe ser evaluado.

## Conclusiones

En la presente revisión se describe una enfermedad rara (según la definición de la Unión Europea, enfermedades raras son aquellas con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10 000 habitantes). Las enfermedades raras son entidades potencialmente mortales, o debilitantes a largo

plazo, de baja prevalencia y alto nivel de complejidad. Dada su baja prevalencia, el diagnóstico suele ser tardío por lo que, en consecuencia, su pronóstico y su evolución suelen depender de un diagnóstico rápido. Señalamos las características clínicas de la enfermedad, su diagnóstico diferencial y el tratamiento, mediante una revisión de la literatura.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013  
www.siic.salud.com

## Bibliografía

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488-498, 1992.
2. Langford CA, Hoffman GS. Rare disease. 3: Wegener's granulomatosis. *Thorax* 54: 629-637, 1999.
3. Coych MF, Hoffman GS, et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 14:555-564, 1996.
4. Carruthers D, Sherlock J. Evidence - based management of ANCA vasculitis. *Best practice and Research clinical Rheumatology* 23:363-378, 2009.
5. Harper L, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 190:349-359, 2000.
6. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 46:1615-1616, 2007.
7. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *An Intern Med* 120:12-17, 1994.
8. Paul A. Bacon, M.D. The Spectrum of Wegener's Granulomatosis and Disease Relapse *N Engl J Med* 352:4, 2005.
9. DeRemee RA, McDonald TJ, Harrison EG Jr, et al. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 51:777-781, 1976.
10. Lamprecht P, Holl-Ulrich K, and Wiczorek S. J

*Rheumatol* 34(12): 2323-2325, 2007.

11. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 97:906-912, 1990.
12. Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 14:1112-1125, 1990.
13. Luqmani RA, Bacon PA, et al. Classical versus nonrenal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 87:161-167, 1994.
14. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 16:953-960, 2001.
15. Nishino H, Rubino FA, De Remeé RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 33:4-90, 1993.
16. Murphy JM, Gomez-Anson B, et al. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 213:794-799, 1999.
17. Morelli S, Gurgó Di Castelmenardo AM, Conti F, et al. Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 19:209-212, 2000.
18. Russel KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 44:463-468, 2001.
19. Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 57:846-62, 2000.
20. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33(8):1101-7, 1990.
21. Boomsma MM, Stegeman CA, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 43:2025-2033, 2000.
22. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, and Clarke AE. Malignancies and cyclophosphamide exposure in Wegener's granulomatosis. *Journal Rheumatol* 35(1): 11-13, 2008.
23. Specks U. Methotrexate for Wegener's granulomatosis: What is the evidence? *Arthritis Rheum* 52:2237-2242, 2005.
24. Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, Gul A, Ocal L, Konice M, et al. Correction: Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis. Analysis of 50 patients 37(7):1551, 2010.
25. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, et al. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 101:129-134, 1996.
26. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, De Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 335:16-24, 1996.
27. Talar Williams C, Hijazi YM, Walther NM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 124:477-484, 1996.

## Caso clínico

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores. [www.siicsalud.com/tit/casiic.php](http://www.siicsalud.com/tit/casiic.php).

# B - Pleuresía tuberculosa como manifestación de reconstitución inmune en un paciente con sida. Descripción de un caso y revisión de la literatura



**Analía P. Boschi**

Médica Infectóloga, Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

### Introducción

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) relacionado con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se define como la presentación o el deterioro clínico asociado con las infecciones oportunistas o neoplasias como resultado directo de la reconstitución inmune.<sup>1</sup>

Por su parte, la respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso se define como el empeoramiento clínico o radiológico de lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones no atribuibles a la evolución normal de la enfermedad, en pacientes que habían mostrado una buena respuesta inicial a los tuberculostáticos.<sup>2</sup> Este tipo de episodios suceden con más frecuencia en el contexto de la coinfección entre el VIH y *Mycobacterium tuberculosis*; sin embargo, pueden también presentarse en pacientes VIH negativos, particularmente en aquellos con tuberculosis (TB) extrapulmonar, incluyendo la pleuresía TB.<sup>3</sup>

### Caso clínico

Paciente de 35 años, con serología reactiva para VIH desde mayo de 2011 y bajo TARGA desde julio de ese año en base a zidovudina + lamivudina + efavirenz. Al inicio del tratamiento antirretroviral, el recuen-

to de linfocitos T CD4+ fue de 232 células/μl (13%), con carga viral plasmática para VIH de 240 682 copias/ml ( $\log_{10}$  5.3). A los 3 meses de tratamiento, consulta por dolor torácico de intensidad progresiva, que aumenta con la inspiración, de 1 mes de evolución, y fiebre desde 1 semana antes, a predominio vespertino. El cuadro se acompaña de tos seca y sudoración nocturna. El examen físico de ingreso fue compatible con la presencia de derrame pleural derecho; la radiografía de tórax mostró velamiento del seno costodiafragmático de ese lado. Los análisis de laboratorio al ingreso mostraron hemoglobina (Hb) 12.8 g%, hematocrito (Hcto) 37%, glóbulos blancos (GB) 5 800/mm<sup>3</sup> con 60% de neutrófilos y 24% de linfocitos, plaquetas 386 000/mm<sup>3</sup>, glucemia 100 mg%, creatinina 0.7 mg%, hepatograma en valores normales y lactato deshidrogenasa (LDH) 303 U/l. El proteinograma y el ionograma también resultaron normales. El recuento de CD4+ fue de 386 células/μl, con una carga viral (CV) plasmática indetectable ( $< 50$  copias/ml  $\log_{10}$   $< 1.7$ ). Se realizó ecografía pleural, la cual mostró la existencia de un derrame pleural de cantidad moderada, con aspecto exudativo y tabicado.

Se efectuó toracocentesis, con lo que se obtuvo líquido de aspecto citrino, con 4.9 g/dl de proteínas, glucosa 71 g%, LDH  $> 2$  000 U/l y 3 600 células con 15% de neutrófilos y 85% de mononucleares. La adenosina desaminasa (ADA) fue de 61 U/l. El examen microscópico directo del líquido pleural para BAAR, hongos y gérmenes patógenos comunes fue negativo. Con diagnóstico de pleuresía tuberculosa en el contexto de reconstitución inmune, se inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, en las dosis habituales, más corticoides (prednisona 0.5 mg/kg/día), manteniéndose el mismo esquema de TARGA.

El paciente evolucionó de manera favorable, con desaparición de la fiebre y mejora de los síntomas generales y respiratorios a partir del quinto día de tratamiento. Al mes se recibió el cultivo positivo de líquido pleural para *M. tuberculosis*, con sensibilidad conservada a todos los tuberculostáticos mayores.

### Discusión

La pleuresía tuberculosa es una de las formas más frecuentes de TB extrapulmonar; además, la respuesta paradójica al tratamiento de la TB pleural es la segunda en



frecuencia en el espectro clínico, con una incidencia del 11% al 23%.<sup>4,5</sup>

Desde la instauración de la TARGA a mediados de la década de 1990, se observó una disminución notable en la mortalidad y la morbilidad asociadas con la infección por el VIH. La profilaxis de muchas de las infecciones oportunistas que afectan a estos pacientes puede interrumpirse gracias a la reconstitución inmune vinculada con la TARGA.<sup>6</sup> Sus mayores beneficios provienen de la restauración gradual de la respuesta inmune frente a patógenos específicos. Sin embargo, durante los meses iniciales de este tratamiento, fenómenos clínicos adversos –por los cuales las infecciones previamente subclínicas pueden ponerse en evidencia o se producen manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas preexistentes– complican la reconstitución inmunológica.<sup>7,8</sup>

La proporción de pacientes que presentan SIRI tras el inicio de la TARGA es muy variable, según la serie que se considere; va del 10% a más del 50%.<sup>8-10</sup> En la serie de Shelbourne y col.,<sup>11</sup> la incidencia fue del 31.7% y en la de Ratnam y col.,<sup>12</sup> del 22.7%.

El SIRI, en respuesta a la introducción de la TARGA en pacientes bajo tratamiento antituberculoso, puede confundirse con otros cuadros clínicos como resistencia del bacilo tuberculoso a los fármacos utilizados, tratamiento inadecuado o insuficiente, mala adhesión o reacciones adversas a los fármacos utilizados.

La asociación temporal entre el comienzo de la TARGA (o el cambio de un régimen terapéutico fallido) y la aparición de un evento clínico inusual, en general, aporta un elemento muy útil para el diagnóstico de SIRI. Deben excluirse aquellas explicaciones alternativas de deterioro clínico como la falta de adhesión o tolerancia al régimen antiviral, la resistencia a las drogas o el surgimiento de una nueva infección oportunista.

La aparición del SIRI se vincula, por lo general, con un incremento previo en el recuento de linfocitos T CD4+; este aumento puede aportar también sustento para el diagnóstico de SIRI.

En los pacientes con infección por VIH que reciben TARGA, el SIRI ha sido vinculado con diversas infecciones oportunistas, como las producidas por citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii* y *Cryptococcus neoformans*; sin embargo, las micobacterias son las más frecuentes y provocaron aproximadamente el 40% de los casos informados. En la serie de Narita y col.,<sup>10</sup> la incidencia de SIRI en pacientes coinfectados por VIH y *M. tuberculosis* fue del 36%.

La mayoría de los casos informados de SIRI asociados con micobacterias se presentan dentro de los 3 primeros meses de comenzar la TARGA, cuando tiene lugar la redistribución de los linfocitos de memoria CD45Ro; sin embargo, algunos casos aparecen durante las 2 primeras semanas de tratamiento antirretroviral, lo que refleja la rápida mejora en la función inmune secundaria a la caída en la carga viral.<sup>1</sup>

En un análisis de 27 publicaciones que incluyeron 86 casos de SIRI asociado con TB, la TARGA se había iniciado en la mayoría de los pacientes durante los 2 primeros meses de tratamiento antituberculoso. A diferencia de los casos de SIRI vinculados con la infección por *M. avium*, la mayor parte de los enfermos tenían diagnóstico de TB, antes de comenzar la TARGA. En esta serie, los pacientes presentaron un recuento de linfocitos CD4+ con un nadir de 51 células/μl antes del comienzo del tratamiento y una carga viral promedio de 370 000 copias de ARN/ml.<sup>13</sup> En

el momento del diagnóstico del SIRI, el recuento linfocitario ascendía hasta un promedio de 205 células/μl y la carga viral disminuía por debajo del límite inferior de detección en más de la mitad de los pacientes. La duración promedio del tratamiento antifímico, antes del inicio del SIRI, fue de 8 semanas; la de la TARGA, sólo 4 semanas.<sup>13</sup>

Al-Majed estudió 61 pacientes con TB pleural; 10 de ellos (16%) tuvieron progresión de la enfermedad intratratamiento, caracterizada por aumento del derrame pleural, aparición de derrame contralateral, adenopatías, o ambos, que requirieron drenaje y corticoides.

Jeon y col.<sup>14</sup> elaboraron un estudio multicéntrico que incluyó a 12 hospitales universitarios o de atención terciaria de Corea del Sur, con el fin de evaluar la incidencia, las manifestaciones clínicas y los factores predictivos de aparición de respuesta paradójica en pacientes VIH negativos con diagnóstico de TB pleural.

Incluyeron en la evaluación a 458 pacientes entre los meses de marzo de 2005 y febrero de 2010, los cuales habían presentado una buena respuesta inicial dentro de las 2 semanas de comenzado el esquema terapéutico. En sus resultados, los autores señalan que comprobaron una respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso en 72 (16%) de los pacientes con TB pleural, caracterizada por empeoramiento radiológico con manifestaciones clínicas asociadas o sin ellas. El promedio de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas de la respuesta paradójica y el comienzo del tratamiento antituberculoso fue de 8.8 ± 6.4 semanas. La manifestación clínica más común fue la disnea (aunque la mayoría de los pacientes permanecieron asintomáticos). En los estudios radiológicos, lo más común fue el aumento del derrame pleural preexistente, con lesiones parenquimatosas nuevas o no, que se comprobó en 58 pacientes (81%). Sin embargo, la mayoría de los sujetos que presentaron respuesta paradójica resultaron asintomáticos desde el punto de vista clínico (49, 68%).

Las manifestaciones clínicas del SIRI asociado con el tratamiento antituberculoso descritas de manera más frecuente son la fiebre, las linfadenopatías –bajo la forma de adenitis tuberculosas periféricas (cervicales, inguinales, axilares o supraclaviculares)– y el agravamiento de los síntomas respiratorios, con empeoramiento de las lesiones radiológicas o la extensión de las ya existentes. También se ha descrito la aparición de acitis y de derrame pleural (poliserositis). El *International Network for the Study of HIV-associated IRIS Case Definition* apoya el diagnóstico de SIRI en criterios eminentemente clínicos (mayores y menores).<sup>15</sup> Entre estos, la aparición o el empeoramiento de una pleuresía TB se incluye como un criterio mayor para el diagnóstico, como pudimos comprobar en el paciente que se describe.

Las características clínicas incluyen formas atípicas de presentación de infecciones oportunistas o tumores (formas localizadas), con gran respuesta inflamatoria general (dolor, fiebre, inflamación) y hallazgos histopatológicos de granulomas, supuración, necrosis e infiltrados inflamatorios perivasculares.<sup>16</sup>

El principal factor de riesgo para el surgimiento de SIRI asociado con TB es el comienzo de la TARGA dentro de las 2 primeras semanas del régimen antifímico, cuando una cantidad sustancial de carga antigénica de *M. tuberculosis* aún puede estar presente.

Este intervalo de tiempo provoca la sincronización de las reacciones paradójicas relacionadas con el tratamiento antituberculoso y con el SIRI vinculado con la TARGA,

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

con lo que, de esta manera, se maximiza el riesgo de deterioro clínico. La mayoría de las formas clínicas de SIRI son benignas y evolucionan de manera favorable, como en el paciente descrito; sin embargo, pueden presentarse

formas graves, como todas aquellas que comprometen el sistema nervioso central, e incluyen neurocriptococosis, neurotuberculosis y formas inflamatorias o seudotumorales de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>16</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013  
www.siicsalud.com

#### Bibliografía

1. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals *Lancet Infectious Diseases* 5:361-73, 2005.
2. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during anti-tuberculosis therapy in non-HIV-infected patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:803-9, 2002.
3. Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 5:370-5, 2001.
4. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 131:880-9, 2007.
5. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 90:211-4, 1996.
6. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. The Swiss Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 366:378-84, 2005.
7. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV infection. *Lancet Infect Dis* 6:280-7, 2006.
8. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10:251-61, 2010.
9. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37:1574-6, 2004.
10. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:157-61, 1998.
11. Shelbourne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19:399-406, 2005.
12. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 42:418-27, 2006.
13. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 41:1483-97, 2005.
14. Jeon K, Choi WI, An JS, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. *Int J Tuberc Lung Dis* 16:846-51, 2012.
15. Adeiza MA. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Management challenges in resource-limited settings. *Ann Nigerian Med* 6:1-3, 2012.
16. Corti M, Palmero D, Trione N, Semorile K, Yampolsky C, Ambroggi M, Schtirbu R. Cerebral abscess associated with multidrug-resistant tuberculosis and immune reconstitution. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:14-17, 2006.

# Informes seleccionados

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 SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Factores Fisiológicos y Hallazgos en la Tomografía Computarizada que Determinan la Disnea y la Capacidad para el Ejercicio durante la Prueba de Caminata de Seis Minutos en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Leve

Díaz A, Morales A, Díaz O y colaboradores

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[CT and Physiologic Determinants of Dyspnea and Exercise Capacity during the Six-Minute Walk Test in Mild COPD]

**Respiratory Medicine** 107(4):570-579, Abr 2013

*Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve y disnea durante la realización de las actividades cotidianas muestran hallazgos fisiológicos, funcionales y morfológicos particulares tanto en reposo como en la prueba de la caminata de seis minutos.*

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la disnea –uno de los principales síntomas– predice la supervivencia. Este parámetro se utiliza para identificar los enfermos que requieren tratamiento farmacológico y, como tal, ha sido incorporado en la nueva clasificación de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD). Los enfermos con EPOC y disnea suelen tener limitaciones funcionales importantes que motivan la consulta médica, ya que la intolerancia al ejercicio compromete significativamente la calidad de vida; además, se vincula con mayor riesgo de internaciones y mortalidad. La disnea asociada con el ejercicio ha sido muy estudiada en los enfermos con EPOC y obstrucción moderada a grave de las vías aéreas; en cambio, para los pacientes con EPOC leve se dispone de mucha menos información al respecto.

En un estudio previo, los enfermos con EPOC leve sintomática en la prueba en cinta ergométrica tuvieron menor capacidad para el ejercicio e hiperinsuflación dinámica (HD). La HD también se comprobó en el contexto de la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) y se vinculó con la disnea de ejercicio en los sujetos con EPOC moderada a grave. Nuevamente, la relación entre la HD y el rendimiento funcional en la PC6M en pacientes con EPOC leve tampoco se conoce con precisión.

La tomografía computarizada (TC) se utiliza cada vez más para establecer el diagnóstico del enfisema pulmonar y para conocer la morfología de las vías respiratorias y de los músculos periféricos. En un estudio, el enfisema importante en la TC se asoció con mayor limitación funcional durante la actividad física. Por otra parte, la disminución de la masa del cuádriceps se asocia con menor actividad física diaria, en los enfermos con EPOC de distinta gravedad. Sin embargo, las correlaciones entre los trastornos morfológicos mencionados, la intensidad de la disnea y el compromiso funcional en

los sujetos con EPOC leve todavía no se han establecido. En opinión de los autores, es posible que respecto de los individuos fumadores y de los pacientes con EPOC leve sin disnea, los enfermos con EPOC leve y disnea durante las actividades cotidianas tengan mayor HD y demanda ventilatoria, asociadas a su vez con una percepción más importante de la disnea y menor tolerancia al ejercicio. Igualmente, estos enfermos presentarían enfisema más grave, mayor estrechamiento de las vías aéreas y mayor hipotrofia del cuádriceps en la TC, fenómenos vinculados con disnea más grave y menor capacidad para el ejercicio.

Con la finalidad de comprobar estas hipótesis, los expertos analizaron las variables metabólicas, pulmonares y cardíacas en la PC6M, determinaron los factores que contribuyen a la disnea y la intolerancia al ejercicio y correlacionaron las anomalías funcionales con los hallazgos en la TC en pacientes con EPOC leve y controles.

#### Pacientes y métodos

El presente trabajo se realizó en el contexto del Proyecto de Evaluación Longitudinal de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PELE), cuyo objetivo principal fue valorar los factores clínicos, fisiológicos y morfológicos que determinan el deterioro de la capacidad para el ejercicio, en los sujetos fumadores con EPOC. En el estudio se incluyeron pacientes con EPOC en estadio GOLD 1 y 30 controles sanos, fumadores. A su vez, los enfermos con EPOC se clasificaron según la presencia de disnea (EPOC-D: puntaje de la escala modificada del *Medical Research Council* [mMRC] de 1 punto o más, n = 19), y pacientes con EPOC sin disnea (EPOC-sD, n = 22). Se recogieron los datos clínicos y demográficos; los participantes realizaron PC6M, espirometría y TC. El estudio funcional respiratorio se efectuó antes y después de la inhalación de 200 µg de salbutamol; también se determinaron la ventilación voluntaria máxima (VVM), la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>, por sus siglas en inglés) y los volúmenes pulmonares, según las normativas internacionales. Todos los valores se expresaron como porcentaje de los valores esperados.

Durante la PC6M se valoraron el consumo de oxígeno (V'<sub>O<sub>2</sub></sub>), la producción de dióxido de carbono (V'<sub>CO<sub>2</sub></sub>), la ventilación por minuto (V'E), el cociente de recambio respiratorio (RER, por sus siglas en inglés: V'<sub>CO<sub>2</sub></sub>/V'<sub>O<sub>2</sub></sub>), la presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración (PET<sub>CO<sub>2</sub></sub>), la frecuencia cardíaca, la saturación arterial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), el pulso de O<sub>2</sub> (V'<sub>O<sub>2</sub></sub>/HR), el volumen corriente (V<sub>T</sub>), los tiempos y flujos inspiratorios y espiratorios (T<sub>I</sub>, T<sub>E</sub>, V<sub>I</sub>/T<sub>I</sub>, V<sub>E</sub>/T<sub>E</sub>) y la capacidad inspiratoria (CI). La disnea se valoró con la escala de Borg. La variabilidad en la capacidad inspiratoria (delta-CI) reflejó los cambios en los volúmenes pulmonares al final de la espiración y, por ende, la HD. Durante la PC6M se registraron las curvas de flujo y volumen



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



respiratorio, con equipos portátiles. Se determinó la presencia y la gravedad de la limitación del flujo espiratorio (LFE) como porcentaje del volumen corriente (LFE %VT).

Los participantes fueron sometidos a TC de tórax y muslos; el enfisema se definió como el porcentaje de áreas de menor atenuación (< 960 unidades Hounsfield); se calcularon la superficie de sección transversal del muslo derecho (STMD) y el área de luz (Al) de los bronquios de quinta generación RB1 y RB10. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas ANOVA, de Kruskal-Wallis y de *chi* al cuadrado, según el caso. Las relaciones entre los puntajes en la escala Borg de disnea, la distancia de caminata en la PC6M y las variables fisiológicas y morfológicas se evaluaron con correlaciones de Spearman.

## Resultados

Los pacientes con EPOC-D tendieron a ser de más edad y a presentar mayor obstrucción al flujo de aire, mayor atrapamiento aéreo y compromiso más importante de la relación ventilación/perfusión (V/Q). En comparación con los pacientes con EPOC-sD y los controles, estos enfermos también tuvieron valores más bajos de PaO<sub>2</sub>. En la TC, los sujetos con EPOC-D tuvieron un porcentaje significativamente mayor de atenuación pulmonar; menor Al en la pequeña vía aérea y menor STMD, en la TC. Las diferencias en los dos últimos parámetros persistieron aun después de considerar el sexo y la edad. Trece enfermos con EPOC-D estaban tratados con agonistas beta 2 de acción corta o prolongada y nueve recibían corticoides inhalatorios.

Los pacientes con EPOC-D caminaron menos en la PC6M, en comparación con los enfermos con EPOC-sD y los controles (476 ± 75 m; 581 ± 70 m y 570 ± 70 m, respectivamente). Asimismo, los sujetos con EPOC-D tuvieron puntajes más altos en la escala de disnea de Borg, a partir del segundo minuto de la prueba; la puntuación al final de la misma fue de 2.6 o más.

Los enfermos con EPOC-D presentaron más disnea de ejercicio a cualquier V'E y mayores pendientes disnea/V'E, en comparación con los controles, entre el segundo y el sexto minutos de la prueba. En los pacientes con EPOC-D, el incremento del V'O<sub>2</sub> y de la V'CO<sub>2</sub> fue significativamente menor respecto de los controles, a partir del cuarto minuto de la prueba, los equivalentes respiratorios para el O<sub>2</sub> (V'E/V'O<sub>2</sub>) y CO<sub>2</sub> (V'E/V'CO<sub>2</sub>) fueron más altos, en comparación con los valores registrados en los controles.

Los sujetos con EPOC-D también presentaron una declinación significativa de la SpO<sub>2</sub>. Al final de la PC6M, los pacientes con EPOC-D presentaron mayor LFE en comparación con los enfermos con EPOC-sD y los controles (73.8%; 13.5% y 4.1%, respectivamente; p < 0.05 para ambas comparaciones). En los enfermos con EPOC-D, la CI (como porcentaje del valor esperado [CI%]) disminuyó en 11.4% durante la PC6M; por el contrario, aumentó en 3% en los pacientes con EPOC-sD y en 3.8% en los controles (p < 0.05 para ambas comparaciones).

En la totalidad de la cohorte, los puntajes más altos en la escala de Borg a los seis minutos se asociaron con la declinación de la CI% (r = -0.54; p < 0.0001) y con mayor LFE %V<sub>T</sub> (r = 0.53; p < 0.001). La escala de Borg también se correlacionó con el %VEF<sub>1</sub> (r = -0.35; p = 0.003), con la STMD (r = -0.32; p = 0.007), con la SpO<sub>2</sub> a los 6 minutos (r = -0.31; p = 0.009), con el V'E/V'CO<sub>2</sub> a los 6 minutos (r = 0.34; p = 0.004) y con el V'E/V'O<sub>2</sub> a los 6 minutos (r = 0.29; p = 0.015); sin embargo, se correlacionó débilmente con el %VVM a los 6 minutos (r = 0.23; p = 0.054). En los modelos de regresión, el delta-CI y el %VEF<sub>1</sub> fueron los parámetros que mejor se asociaron con la escala de Borg

(R<sup>2</sup> = 0.36; p < 0.0001). La LFE y el delta-CI% se correlacionaron fuertemente entre sí; sin embargo, en los modelos que consideraron ambos parámetros, sólo el delta-CI% se mantuvo como una variable predictiva independiente.

Los parámetros que mejor predijeron la distancia de caminata fueron la STMD (r = 0.62), el delta-VO<sub>2</sub>/HR (r = 0.58), el delta-CI% (r = 0.50) y la LFE %V<sub>T</sub> (r = -0.46; p < 0.0001 para todas las correlaciones). En los modelos con exclusión de la edad, el sexo y el IMC, la combinación de la STMD, el delta-CI% y el delta-V'O<sub>2</sub>/HR fue el parámetro que mejor anticipó la distancia de caminata (R<sup>2</sup> = 0.59).

El porcentaje de atenuación pulmonar no se asoció con la escala de Borg (r = 0.19; p = 0.1) ni con la distancia de caminata (r = -0.13; p = 0.3); en cambio, el Al de RB1 se correlacionó en forma negativa con la gravedad de la disnea (r = -0.25; p = 0.03). El Al de RB1 (r = 0.32; p = 0.007) y de RB10 (r = 0.34; p = 0.003) se vincularon en forma directa con la tolerancia al ejercicio. El porcentaje de atenuación pulmonar en la TC se asoció positivamente con la magnitud de la LFE %V<sub>T</sub> (r = 0.43; p = 0.0002) y en forma inversa con la CI% (r = -0.39; p = 0.0007). El Al se asoció con la LFE (RB1, r = -0.38; p = 0.001 y RB10, r = -0.47, p < 0.0001) y con la CI% (RB1, r = 0.33, p = 0.005; RB10, r = 0.26, p = 0.03).

## Discusión

El menor rendimiento durante el ejercicio, los puntajes más altos en la escala Borg, el enfisema más grave, el mayor estrechamiento de las vías aéreas inferiores, la reducción de la masa muscular periférica en la TC y la mayor demanda ventilatoria, HD y desaturación de oxígeno durante el ejercicio fueron los hallazgos relacionados con la mayor percepción de la disnea durante el ejercicio en los pacientes con EPOC-D, en comparación con los sujetos con EPOC-sD y los controles. Los resultados, por lo tanto, avalan la incorporación de la disnea en el nuevo esquema de clasificación GOLD, ya que esta variable permite distinguir claramente los enfermos con EPOC en estadio GOLD 1 con diferencias fisiológicas, morfológicas y funcionales importantes.

De hecho, los enfermos con EPOC leve que presentan disnea durante las actividades cotidianas (mMRC 1 a 2) tienen una tolerancia sustancialmente más baja para el ejercicio y refieren más disnea durante la caminata. Tanto los enfermos con mayor estrechamiento de la luz bronquial (y por lo tanto con mayor disnea) como los pacientes con mayor agotamiento muscular fueron los que tuvieron el rendimiento más bajo en la PC6M. Posiblemente, añaden los autores, el enfisema en la TC y el estrechamiento de la luz de los bronquios serían los trastornos estructurales que explicarían la limitación al flujo espiratorio y la HD. Además, el trabajo revela otros tres posibles factores contribuyentes a la disnea de ejercicio y la tolerancia para la actividad física: las anomalías de la mecánica ventilatoria dinámica y en reposo, la reducción de la masa de los músculos periféricos y los trastornos en la respuesta cardiovascular.

Durante la PC6M, en los pacientes con disnea, la demanda ventilatoria aumentó, tal vez en forma secundaria a alteraciones más importantes en la relación V/Q (menor cociente DL<sub>CO</sub>/V<sub>A</sub>). Estos pacientes presentaron menor PaO<sub>2</sub> en condiciones de reposo y caída más importante de la SpO<sub>2</sub> al final de la PC6M. Más aun, los enfermos con enfisema más grave tuvieron los valores más bajos de DL<sub>CO</sub>/V<sub>A</sub> en reposo y de SpO<sub>2</sub> al final de la prueba. Por ende, en los pacientes con EPOC leve parece existir una correlación entre los trastornos estructurales y funcionales, asociados con el desequilibrio V/Q y el intercambio de gases en los pulmones.



Asimismo, los sujetos con la mayor demanda ventilatoria fueron los que presentaron la disnea más importante y los pacientes con la menor saturación de oxígeno fueron los que tuvieron los valores más altos en la escala de Borg, al final de la PC6M.

En los pacientes con disnea, la menor CI limitó la respuesta VT: los enfermos con la menor expansión de  $V_T$  (como porcentaje de la capacidad vital), atribuible a la reducción del cociente  $V_T/T_1$  fueron los que presentaron la mayor reducción de la CI%.

La CI% y la LFE fueron los parámetros que mejor se vincularon con las puntuaciones en la escala de Borg y las variables que predijeron la presencia de disnea, en el contexto de la PC6M. La mayor obstrucción bronquial basal también anticipó la disnea de ejercicio y el menor rendimiento en la prueba de caminata.

En el estudio se comprobó que los enfermos con mayor estrechamiento de la luz bronquial y con enfisema más grave en la TC fueron los que presentaron la mayor LFE %VT y la mayor reducción de la CI%, de manera tal que las alteraciones estructurales que definen el enfisema explicarían la LFE y la HD. El área transversal del muslo también predijo, en forma independiente, la intensidad de la disnea y el rendimiento en la prueba de caminata. Es posible, añaden los expertos, que la hipotrofia muscular predisponga a la fatiga de las extremidades inferiores; el hallazgo es importante porque es pasible de tratamiento.

En conclusión, los enfermos con EPOC leve (estadio GOLD 1) y disnea durante las actividades diarias presentan menor capacidad para el ejercicio y disnea de ejercicio en combinación con anomalías morfológicas sugestivas de enfisema y agotamiento muscular. Igualmente, tienen mayor demanda ventilatoria, mayor hiperinsuflación dinámica y mayor desaturación arterial de oxígeno durante el ejercicio. Todos estos fenómenos avalan la inclusión de la disnea en la nueva clasificación de la enfermedad, afirman por último los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136075](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136075)

## 2 - Eficacia de la Fisioterapia en Pacientes con Asma: Revisión Sistemática de la Literatura

*Bruurs M, Van der Giessen L, Moed H y colaboradores*

University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Países Bajos

[*The Effectiveness of Physiotherapy in Patients with Asthma: A Systematic Review of the Literature*]

**Respiratory Medicine** 107(4):483-494, Abr 2013

*En los pacientes con asma, la fisioterapia mejoraría la calidad de vida, el rendimiento cardiopulmonar, la presión inspiratoria, los síntomas y la necesidad de utilización de medicación antiastmática. Sin embargo, se requiere más investigación para establecer conclusiones firmes al respecto.*

La hiperreactividad bronquial, asociada con sibilancias, disnea y tos, es el trastorno que caracteriza el asma, una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Si bien el asma por lo general comienza en la niñez, el trastorno también puede ponerse de manifiesto en la edad adulta; la prevalencia estimada en niños y adultos es del 5% al 10% y de alrededor del 3%, respectivamente.

El asma compromete significativamente la calidad de vida, el rendimiento escolar o laboral y la realización de las actividades cotidianas. Los objetivos del tratamiento consisten en lograr el control clínico y funcional de la enfermedad y reducir el riesgo de exacerbaciones.


La fisioterapia es una de las formas de tratamiento no farmacológico que ha sido evaluada en los pacientes con asma. La fisioterapia podría corregir el patrón respiratorio disfuncional y mejorar el estado físico, anormales en la mayoría de estos enfermos. Los autores señalan que en los últimos diez años se han realizado cinco revisiones Cochrane sobre la utilidad de la fisioterapia: técnica Alexander, ejercicios de respiración, terapia manual, entrenamiento físico y entrenamiento de los músculos inspiratorios, en niños y adultos con asma. Dos de las revisiones incluyeron un número escaso de estudios, en tanto que en las otras tres los resultados no fueron concluyentes por cuestiones metodológicas y por la poca cantidad de trabajos y de pacientes por estudio. Además, advierten los expertos, las revisiones incluyeron artículos publicados hasta 2010, de modo tal que un nuevo análisis, con datos actualizados, parece estar plenamente justificado. Los tres procedimientos que merecen más atención incluyen los ejercicios de respiración, el entrenamiento de los músculos inspiratorios y el entrenamiento físico.

El principal objetivo de los ejercicios respiratorios es normalizar el patrón de la respiración mediante la reducción de la frecuencia respiratoria, la prolongación de la espiración y la disminución de la hiperventilación e hiperinsuflación. El entrenamiento también contribuye a mejorar la respiración nasal y diafragmática, ya que por lo general los enfermos con asma tienen comprometido el patrón normal de respiración.

Los ejercicios de fuerza y de resistencia son útiles para el entrenamiento de los músculos inspiratorios. Se sabe que la obstrucción bronquial crónica y la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) se asocian con mayor trabajo inspiratorio. Supuestamente, el entrenamiento muscular podría mejorar la disnea y la tolerancia al ejercicio. No debe olvidarse que el tratamiento crónico con corticoides induce pérdida de masa muscular.

El ejercicio aeróbico puede desencadenar BIE pero la actividad física regular y la participación en actividades deportivas, sin duda, mejoran el estado global de salud y deben ser fuertemente recomendadas para los enfermos asmáticos.

Una guía internacional, recientemente publicada, recomienda los ejercicios respiratorios con el propósito de aumentar el control del asma y la calidad de vida (evidencia de grado A). También mejoraría el rendimiento físico y cardiovascular y reduciría la disnea (evidencia de grado B). Aunque las *Dutch GP Guidelines* no hacen mención a la fisioterapia en el contexto del tratamiento del asma en la niñez, avalan esta modalidad terapéutica en los adultos con asma. La *Royal Dutch Society of Physiotherapy* comunicó en forma reciente normativas para el tratamiento del asma en los niños. No obstante, señalan los expertos, la información al respecto todavía no es concluyente. El objetivo de la presente revisión fue analizar los trabajos más nuevos en relación con los ejercicios de la respiración, el entrenamiento de los músculos inspiratorios, el entrenamiento físico y la depuración de las vías aéreas.

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

## Métodos

Mediante una búsqueda en PubMed y la *Cochrane Library* se identificaron los estudios aleatorizados, publicados hasta marzo de 2012, que evaluaron la fisioterapia en niños o adultos con asma de cualquier gravedad. Sin embargo, en la medida de lo posible, los datos de los niños y adultos se analizaron en forma separada. Los estudios debían haber comparado la eficacia de las intervenciones específicas, respecto de las medidas convencionales. Los parámetros evolutivos consistieron en la calidad de vida, el control sintomático, el índice de exacerbaciones, la utilización de medicación y los índices de internación y consulta. También se evaluaron variables indirectamente relacionadas con el asma, por ejemplo la ansiedad y depresión y la disnea y los parámetros funcionales respiratorios.

## Resultados

Se identificaron 34 artículos sobre ejercicios de respiración, 42 estudios sobre entrenamiento de los músculos inspiratorios y 161 trabajos sobre entrenamiento físico. No se encontró ningún estudio sobre depuración pulmonar. En total, 213 de los 237 ensayos no eran aptos para la revisión; los restantes 24 estudios (nueve sobre ejercicios respiratorios, tres de entrenamiento de los músculos inspiratorios y doce de entrenamiento físico) fueron inicialmente aptos para el análisis; sin embargo, sólo 21 de ellos se incluyeron finalmente en la muestra.

### Ejercicios de respiración (ER)

Se analizaron nueve artículos publicados luego de la última revisión Cochrane; en ellos se emplearon diversas técnicas, que por lo general hicieron énfasis en la respiración nasal, el patrón respiratorio diafragmático y la hipoventilación. La calidad de vida fue el criterio principal de evaluación en cinco trabajos. En todos se comprobó una mejoría sustancial en la calidad de vida en comparación con los grupos control o los enfermos asignados a otras formas de ejercicios respiratorios.

Tres de los cinco estudios que evaluaron los síntomas asmáticos encontraron una mejoría sustancial en tanto que dos de los cinco trabajos que analizaron el control de la enfermedad mostraron resultados favorables. Sin embargo, en uno de ellos, la diferencia entre los grupos desapareció después de tres meses.

Los nueve artículos consideraron algún parámetro funcional (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF<sub>1</sub>]; capacidad vital forzada [CVF] o flujo espiratorio máximo [FEM]). En general, no se observaron diferencias sustanciales en las mediciones objetivas en ninguno de los estudios; sólo uno de ellos refirió una mejoría importante del FEM, y otro, una mejoría del VEF<sub>1</sub>.

Cinco trabajos también evaluaron los niveles de dióxido de carbono al final de la respiración (ETCO<sub>2</sub>, por sus siglas en inglés). De hecho, se considera que la hipocapnia es uno de los principales factores que participan en la disnea. En este contexto, los ejercicios destinados a reducir el volumen minuto (técnica Buteyko) podrían mejorar las manifestaciones clínicas. No obstante, sólo uno de los cinco trabajos encontró aumentos significativos de los niveles de ETCO<sub>2</sub> en los grupos activos, respecto de los grupos de control.

Las investigaciones que analizaron la depresión y la ansiedad revelaron diferencias importantes entre los grupos, a favor de los grupos activos. En tres trabajos que evaluaron la

frecuencia respiratoria se observó un descenso importante. En tres ensayos, los participantes completaron el *Nijmegen Hyperventilation Questionnaire* (NQ); dos de ellos revelaron disminuciones sustanciales de los puntajes. Dos de los cuatro estudios que evaluaron los efectos de los ER sobre la utilización de broncodilatadores o corticoides mostraron un beneficio importante. Los datos en conjunto, añaden los expertos, sugieren que los ER podrían mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas, la hiperventilación, la disnea, la depresión, la frecuencia respiratoria y la utilización de medicación; en cambio, la intervención no parece modificar favorablemente la función pulmonar.

### Entrenamiento de los músculos respiratorios (EMI)

Para esta estrategia se identificaron tres estudios nuevos; dos de ellos analizaron esencialmente los cambios en las mediciones funcionales. Dos trabajos revelaron un aumento significativo de la presión inspiratoria máxima en relación con el EMI. El tercer estudio reveló una reducción importante de los síntomas nocturnos, respecto del grupo control. Un ensayo también reveló mejoras en el flujo espiratorio máximo y, en otro trabajo, se redujo la necesidad de utilización de broncodilatadores. La escasa información disponible sugiere que el EMI podría mejorar la presión inspiratoria máxima, reducir los síntomas y la necesidad de medicación antiasmática y mejorar la función pulmonar.

### Entrenamiento físico (EF)

Se identificaron once estudios. En seis de ellos se analizaron los efectos del EF sobre la calidad de vida y en cinco se observaron resultados significativos y favorables. En el ensayo restante, la mejoría no fue significativa. Tres investigaciones evaluaron la sintomatología; una de ellas reveló una reducción importante de los síntomas y otro estudio mostró un aumento del número de días sin asma. En el tercer ensayo, el control del asma no mejoró en los enfermos asignados a EF. Uno de tres estudios también mostró una disminución sustancial de la necesidad de tratamiento con corticoides inhalatorios.

La mayoría de los trabajos aplicaron pruebas funcionales. La capacidad máxima de captación de oxígeno (VO<sub>2máx</sub>), añaden los autores, se considera el mejor indicador del rendimiento cardiopulmonar y aeróbico. Los tres estudios refirieron una mejoría significativa en este parámetro. Nueve, siete y cuatro ensayos también analizaron el VEF<sub>1</sub>, la CVF y el FEM, respectivamente. En uno de ellos, el VEF<sub>1</sub> y la CVF mejoraron, en tanto que en otro trabajo se constató una mejoría del FEM.

Siete de los once trabajos evaluaron específicamente niños; globalmente, los resultados sugieren que el EF podría mejorar la calidad de vida relacionada con la enfermedad, no así las mediciones objetivas.

No se encontró ningún trabajo específico sobre los efectos de la movilización de esputo (depuración pulmonar) en pacientes con asma; los cuales se realizaron en enfermos con fibrosis quística.

## Discusión

Los hallazgos en conjunto sugieren que la fisioterapia podría asociarse con efectos beneficiosos para los pacientes con asma, especialmente en términos de la calidad de vida, el rendimiento cardiopulmonar, la presión inspiratoria máxima y la reducción de los síntomas y la necesidad de tratamiento farmacológico.

En relación con los ER, la presente revisión sugiere que pueden mejorar la calidad de vida y reducir la necesidad de medicación, la frecuencia respiratoria, los síntomas,



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

la hiperventilación y la ansiedad y depresión. Si bien la información es escasa, el EMI parece mejorar la presión inspiratoria máxima y reducir los síntomas y la necesidad de medicación. El EF se asoció con mejoría de la función cardiopulmonar, la  $VO_{2\text{máx}}$ , la calidad de vida y los síntomas. Los autores destacan que, a diferencia de las revisiones anteriores en las cuales los estudios prestaron especial atención a la funcionalidad respiratoria, en los últimos años, el mayor interés se centró en los síntomas, la calidad de vida y las exacerbaciones asmáticas, ya que las valoraciones subjetivas son las que mayor importancia tienen para el enfermo.


Aunque el EF podría ser útil para los niños, en ocasiones no es fácil de aplicar.

El escaso número de enfermos en cada estudio, las diferencias metodológicas, en los parámetros evolutivos y en la frecuencia y duración de la intervención son limitaciones importantes de la revisión. También se comprobaron diferencias en los grupos de control.

Cabe señalar que, en la práctica, los fisioterapeutas por lo general utilizan una combinación de técnicas; sin embargo, en la mayoría de los trabajos se analizó algún procedimiento en particular; sólo tres de los 21 ensayos incluidos valoraron diversas técnicas combinadas, y los resultados no fueron concluyentes.

### Conclusiones

Los ER, el EMI y el EF podrían ser de ayuda para los enfermos con asma, especialmente al mejorar la calidad de vida, el rendimiento cardiopulmonar, la presión inspiratoria máxima, los síntomas y la demanda de medicación. La mayoría de los trabajos recientes confirmaron los beneficios referidos por los estudios anteriores, pero se requiere más investigación para establecer conclusiones firmes al respecto, señalan por último los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136073](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136073)

## 3 - El Asma Grave y el Asma No Controlada se Asocian con Insuficiencia y Deficiencia de la Vitamina D

Korn S, Hübner M, Buhl R y colaboradores

University Hospital Mainz, Mainz, Alemania

*[Severe and Uncontrolled Adult Asthma is Associated with Vitamin D Insufficiency and Deficiency]*

Respiratory Research 14(1), Feb 2013

*Los niveles de la 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml son frecuentes en los enfermos con asma grave o con asma no controlada. Por lo tanto, la corrección de la deficiencia vitamínica podría ser útil en términos de prevención y tratamiento del asma.*

En la mayoría de los pacientes con asma, la entidad patológica crónica más frecuente, es posible el control de la enfermedad mediante el uso regular de fármacos antiasmáticos. Sin embargo, un porcentaje considerable de enfermos no logra las pautas establecidas de control del asma, a pesar de la terapia con dosis altas.

Los enfermos con asma grave persistente, sin control adecuado, son particularmente susceptibles a presentar exacerbaciones asmáticas; en ellos, los índices de mortalidad por asma también son altos. Por lo tanto, este subgrupo de

sujetos merece atención especial, en términos clínicos y de salud pública.

Numerosos estudios revelaron que la insuficiencia de la vitamina D (IVD) es un trastorno sumamente común en la población general como consecuencia de ciertos factores nutricionales y de hábitos de vida. Además de la importancia de la vitamina para el mantenimiento de la salud musculoesquelética, cada vez se dispone de más indicios que sugieren un papel importante de la vitamina en otras funciones fisiológicas, y al menos cuatro estudios vincularon la IVD con el asma. Los autores recuerdan que la vitamina ejerce múltiples efectos sobre el sistema inmunitario innato y adaptativo, los cuales podrían ser particularmente relevantes en términos de la prevención del asma y la reducción de la morbilidad asociada con el asma y las exacerbaciones asmáticas agudas.

Las investigaciones transversales en pacientes con asma leve a moderada mostraron que los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) se correlacionan con la falta de control de la enfermedad, con valores más bajos de los parámetros de función respiratoria, con menor respuesta al tratamiento con corticoides, con exacerbaciones más frecuentes y con mayor necesidad de terapia con esteroides. Sin embargo, añaden los expertos, la información disponible a la fecha no es suficiente para establecer una relación causal entre el estado de la vitamina D y el asma; además, sólo unos pocos estudios evaluaron la influencia del estado vitamínico sobre el control y la gravedad del asma, objetivo del presente ensayo.

### Pacientes y métodos

Entre 2008 y 2011 se reclutaron 280 sujetos de origen caucásico, de 18 años o mayores, con asma diagnosticada por el profesional y 40 voluntarios sanos (empleados del *Mainz University Hospital*). Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de 25-OH-D mediante radioinmunoensayo. La 25-OH-D, señalan los autores, es el mejor marcador del estado metabólico de la 25-hidroxivitamina  $D_3$ , ya que refleja la vitamina proveniente de diversas fuentes. Se realizó examen clínico y estudio funcional respiratorio y se valoró la concentración de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO, por sus siglas en inglés). También se tomaron muestras de esputo inducido para calcular el recuento de eosinófilos. Según los niveles de la 25-OH-D, el estado vitamínico se clasificó como suficiente ( $\geq 30$  ng/ml); insuficiente (20 a  $< 30$  ng/ml) o deficiente ( $< 20$  ng/ml). Sin embargo, para los análisis estadísticos, los pacientes de los dos últimos grupos se consideraron en forma conjunta, de modo tal que las comparaciones se realizaron entre los enfermos con suficiencia de vitamina D ( $\geq 30$  ng/ml) o con IVD (hasta 30 ng/ml). En las muestras de suero también se determinaron los niveles de la interleuquina (IL)-10.

El diagnóstico de asma se confirmó con espirometría, previa y posterior a la inhalación de broncodilatadores, o mediante prueba de provocación bronquial con metacolina. La gravedad del asma se definió según las pautas vigentes, en relación con los síntomas y la terapia, en tanto que el control de la enfermedad se estableció según los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (asma controlada, parcialmente controlada y no controlada).

En los enfermos con síntomas sugestivos y pruebas cutáneas positivas o IgE específica en suero se estableció el diagnóstico de alergia. La funcionalidad respiratoria y la FeNO se evaluaron de acuerdo con las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y de la *European Respiratory Society*. En un subgrupo de enfermos se tomaron muestras de esputo inducido para determinar el recuento de eosinófilos; según este parámetro

los pacientes se clasificaron en dos grupos: con eosinofilia en el esputo (eosinófilos  $\geq 3\%$ ) y sin eosinofilia en el esputo.

Las características de los enfermos en las cuatro categorías de gravedad y los tres grupos de control de la GINA se evaluaron con métodos estadísticos descriptivos; posteriormente, se compararon los pacientes con IVD o con niveles adecuados de vitamina D. Las comparaciones entre los enfermos y los controles se realizaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney o de *chi* al cuadrado. Se calcularon los *odds ratio* (OR) en asociación con los niveles de la 25-OH-D. Las asociaciones entre la concentración de la vitamina, la gravedad de la enfermedad, el control del asma y los marcadores fisiológicos o de inflamación se establecieron mediante modelos de regresión, con ajuste según la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y la estacionalidad (cuatro categorías). Las correlaciones se determinaron con coeficientes de Pearson o de Spearman.

## Resultados

El presente análisis se llevó a cabo con 280 pacientes adultos con asma y 40 controles; 155 (55%) sujetos tenían asma grave y 144 enfermos (51%) presentaban asma no controlada. Se tomaron muestras de esputo inducido de 76 pacientes; el recuento promedio de eosinófilos fue de  $3.9\% \pm 10.4\%$ . El 29% de los enfermos tuvo eosinofilia en esputo (recuento de eosinófilos igual o superior al 3%).

La concentración promedio de la 25-OH-D fue de  $25.6 \pm 11.8$  ng/ml en los enfermos con asma y de  $26.2 \pm 16.8$  ng/ml en los voluntarios sin asma ( $p = 0.778$ ). El 35.4% de los sujetos con asma presentaron niveles normales de vitamina D; el 31.8% tuvo IVD (20 a 29 ng/ml) y el 32.9% presentó deficiencia de la vitamina (0 a 19 ng/ml [DVD]). Los niveles séricos de la vitamina D se correlacionaron significativamente con la gravedad del asma; así, los pacientes con asma intermitente, leve, moderada y grave tuvieron una concentración de  $31.1 \pm 13$  ng/ml,  $27.3 \pm 11.9$  ng/ml,  $26.5 \pm 12$  ng/ml y  $24 \pm 11.8$  ng/ml, respectivamente ( $p = 0.046$ ). El estado vitamínico también se correlacionó con el control de la enfermedad:  $29.5 \pm 12.5$  ng/ml,  $25.9 \pm 10.8$  ng/ml y  $24.2 \pm 12.1$  ng/ml en los pacientes con asma controlada, parcialmente controlada y no controlada, respectivamente ( $p = 0.030$ ).

Aproximadamente el 75% de los enfermos con asma grave o no controlada presentó IVD (30 ng/ml o menos). A su vez, los niveles más bajos de la vitamina ( $23.7 \pm 12.3$  ng/ml) se encontraron en los enfermos con asma grave y no controlada, en comparación con los enfermos con asma intermitente, leve o moderada y controlada o parcialmente controlada ( $27.1 \pm 11.7$  ng/ml;  $p = 0.014$ ). A la inversa, los enfermos con asma grave o no controlada tuvieron un riesgo 20% a 30% más alto de presentar IVD en comparación con los sujetos con asma intermitente, leve o moderada y asma controlada o parcialmente controlada, respectivamente. Los OR de la IVD en los sujetos con asma grave o asma no controlada fueron de 1.9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.2 a 3.2) y de 2.1 (IC 95% de 1.3 a 3.5), en ese orden.

En los enfermos asmáticos, los niveles de la 25-OH-D se correlacionaron en forma positiva con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ;  $r = 0.235$ ;  $p < 0.001$ ). La IVD se asoció con valores más bajos de  $VEF_1$  ( $< 30$  ng/ml respecto de 30 o más ng/ml: 2.3 l y 2.7 l, respectivamente;  $p = 0.005$ ; 71.1% y 81.4%, en el mismo orden;  $p = 0.001$ ), con concentración más alta de FeNO (45 ppb en comparación

con 31 ppb;  $p = 0.023$ ) y con eosinofilia en el esputo (5.1% respecto de 0.5%;  $p = 0.005$ ). La diferencia en el recuento de eosinófilos en el esputo entre los pacientes con estado vitamínico suficiente y con IVD se mantuvo en los modelos que consideraron la edad, el sexo, el IMC y la estacionalidad ( $p = 0.004$ ). Igualmente, los enfermos con recuento de eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$  tuvieron 40% más riesgo de presentar IVD; el OR de IVD en los enfermos con eosinofilia en el esputo fue de 10.5 (IC 95%: 1.0 a 83.3). Por el contrario, no se encontraron asociaciones importantes entre los niveles séricos de la 25-OH-D y la IgE.

El tratamiento de mantenimiento con corticoides por vía oral se vinculó con una concentración más baja de 25-OH-D; los pacientes tratados con corticoides por vía oral tuvieron 20% más riesgo de presentar IVD en comparación con los enfermos no tratados con estos fármacos (OR de 2.0; IC 95%: 1.1 a 3.6). En cambio, no se encontraron asociaciones entre el uso y la dosis diaria de CI y los niveles de la vitamina D.

En los individuos asmáticos, la concentración de la 25-OH-D se correlacionó en forma inversa con el IMC ( $r = -0.278$ ;  $p < 0.001$ ); los sujetos con IVD tuvieron IMC considerablemente mayor ( $28.3$  kg/m<sup>2</sup> en comparación con  $25.1$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ).

No se encontraron correlaciones entre los niveles séricos de la 25-OH-D y de la IL-10; la concentración de la IL-10 fue semejante en los pacientes con asma grave y no controlada en comparación con los sujetos con asma leve o moderada y asma controlada o parcialmente controlada ( $p = 0.658$ ).

Las muestras de sangre para la determinación de los niveles de la 25-OH-D se tomaron entre marzo y mayo en 79 pacientes, entre junio y agosto en 91 enfermos, entre septiembre y noviembre en 58 sujetos y entre diciembre y febrero, en 52 personas. La concentración de la vitamina fue más alta en las muestras obtenidas en verano y otoño y más baja en las que se obtuvieron en invierno y primavera. La distribución de enfermos según la gravedad y el control del asma fue similar en las cuatro estaciones; más aún, la consideración de la estación del año en la que se tomaron las muestras no alteró los resultados de los análisis primarios, de modo tal que se excluyó un posible sesgo estacional.

## Discusión

Este estudio transversal, realizado con una amplia muestra de adultos con asma de diversa gravedad y con distinto control de la enfermedad, mostró correlaciones fuertes e inversas entre los niveles de la vitamina D y las mediciones de gravedad y control del asma. Por otra parte, la frecuencia de IVD fue mayor en los enfermos con asma grave, no controlada y en particular en los enfermos con recuento de eosinófilos en esputo igual o superior al 3%, a pesar del tratamiento con corticoides por vía oral o inhalatoria. La misma asociación ha sido referida con anterioridad por diversos grupos, en niños con asma. Igualmente, el estudio epidemiológico *National Health and Nutrition Examination Survey III* reveló una diferencia de más de 100 ml en el  $VEF_1$  entre los enfermos con los niveles más bajos y más altos de vitamina D.

Todavía no se conocen los mecanismos que participan en las interacciones observadas pero es posible que el asma y su tratamiento influyan en el estado vitamínico (por ejemplo, en relación con el menor tiempo de exposición a la luz solar) y a la inversa, es decir que los niveles bajos de la vitamina D afecten adversamente la evolución de la enfermedad respiratoria.

El epitelio bronquial expresa fuertemente las enzimas que convierten la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el metabolito activo, 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y se han comprobado numerosos



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



efectos de la vitamina sobre la respuesta inflamatoria e inmunitaria, en las vías respiratorias. Por ejemplo, se ha visto que la vitamina D induce la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células T secretoras de citoquinas moduladoras tales como interleuquina 10 y factor transformante de crecimiento beta. Además, la vitamina D podría mejorar la respuesta a los corticoides. Por lo tanto, añaden los autores, si bien todavía no se dispone de datos definitivos, el aporte de vitamina D en los pacientes con control subóptimo del asma a pesar del tratamiento con corticoides por vía inhalatoria y sistémica parece ser un abordaje razonable.

El presente estudio demostró, por primera vez, que los niveles de la 25-OH-D se asocian con los parámetros clínicos, indicadores de la gravedad y del control del asma. La frecuencia de IVD fue más alta entre los enfermos con asma grave y con asma no controlada. Un hallazgo más relevante aun, concluyen los expertos, fue que el riesgo de IVD aumentó considerablemente en los pacientes tratados con corticoides por vía oral y en los enfermos que tuvieron inflamación bronquial eosinofílica.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136053

#### 4 - Discordancia entre las Variables Clínicas, Fisiológicas e Inflamatorias de Control del Asma, en Pacientes con Asma Leve

Boulay M, Boulet L

Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, Québec, Canadá

[Discordance between Asthma Control Clinical, Physiological and Inflammatory Parameters in Mild Asthma]

Respiratory Medicine 107(4):511-518, Abr 2013

*Los parámetros subjetivos y objetivos de control del asma no suelen ser coincidentes; la discrepancia tiende a ser más importante aun en los enfermos con asma leve no controlada. La persistencia de inflamación bronquial, a pesar del aparente control clínico y fisiológico, es un hallazgo frecuente que merece atención especial.*

La obstrucción variable del flujo aéreo y la inflamación de las vías respiratorias inferiores son los hallazgos que caracterizan el asma. Según las recomendaciones vigentes, los objetivos principales del tratamiento antiasmático consisten en el control de las manifestaciones clínicas y la reducción de las exacerbaciones agudas. Hasta hace relativamente poco tiempo, el control del asma se definía en función de los síntomas diurnos y nocturnos, la utilización de broncodilatadores de rescate, la capacidad funcional para la realización de las actividades cotidianas, el nivel de ausentismo laboral y escolar, la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones y las mediciones objetivas en la espirometría. Sin embargo, cada vez se presta mayor atención a la modificación de los marcadores de inflamación como guía para regular la terapia. De hecho, recientemente, el *Canadian Asthma Consensus Report* recomendó agregar a las mediciones convencionales la valoración del recuento de eosinófilos en el esputo para determinar el grado de control de la enfermedad, en los sujetos adultos con asma moderada a grave. Sin embargo, todavía no se conoce con precisión la correlación entre estos tres componentes, en términos del control del asma.

Diversos estudios previos mostraron con claridad la falta de concordancia entre la inflamación de las vías aéreas inferiores, los parámetros clínicos de control del asma y las mediciones funcionales. Además, en los enfermos con asma moderada a grave, el recuento de eosinófilos en esputo, como marcador de inflamación residual, predice el riesgo de exacerbaciones asmáticas. La mayoría de los estudios, advierten los autores, abarcó pacientes tratados con corticoides inhalatorios.

El asma leve persistente representa la forma clínica más frecuente de asma y los enfermos con asma leve persistente, a pesar de tener enfermedad "clínicamente controlada" pueden presentar exacerbaciones asmáticas. De hecho, en estos pacientes se ha comprobado inflamación persistente del tracto respiratorio inferior, a pesar de la ausencia de síntomas o de la presencia de pocas manifestaciones clínicas. La prevalencia de discrepancias entre los distintos parámetros que se utilizan para definir el control de la enfermedad y sus consecuencias en la evolución del asma leve persistente a largo plazo todavía no se conocen.

El *Asthma Control Scoring System* (ACSS), señalan los autores, es un sistema propuesto por el *Canadian Asthma Consensus Report* para valorar el control del asma, similar a los criterios establecidos por la *Global Initiative for Asthma* (GINA). El ACSS es una escala compuesta por diversos elementos, motivo por el cual podría ser especialmente útil para identificar y cuantificar las discrepancias entre diversas manifestaciones del asma y definir mejor los fenotipos clínicos, con el propósito de optimizar el tratamiento. En el presente trabajo los autores aplicaron el ACSS en una cohorte de pacientes con asma leve, no tratados con corticoides inhalatorios, con el objetivo de establecer la prevalencia y los factores que determinan las discrepancias entre los parámetros clínicos, fisiológicos e inflamatorios que se utilizan habitualmente para definir el control de la enfermedad.

#### Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente los pacientes reclutados entre 2003 y 2010 en el contexto de distintos estudios de asma. Los enfermos debían tener más de 18 años y diagnóstico de asma, según las *Canadian Asthma Consensus Guidelines*. En todos ellos se dispuso de todos los parámetros indicadores del control de la enfermedad: manifestaciones clínicas, mediciones espirométricas (flujo espiratorio forzado en el primer segundo [VEF<sub>1</sub>]) y recuento de eosinófilos en muestras de esputo inducido. Los participantes no recibían corticoides inhalatorios ni algún otro fármaco antiinflamatorio bronquial.

El ACSS, señalan los expertos, permite evaluar variables clínicas (síntomas diurnos, síntomas nocturnos, utilización de agonistas beta 2 de rescate y realización de las actividades cotidianas); fisiológicas (VEF<sub>1</sub>; flujos espiratorios máximos (FEM) y variaciones circadianas de los FEM) e indicadores de inflamación de la vía respiratoria inferior (eosinofilia en el esputo inducido).

La sección de parámetros clínicos se completa con los datos que aportan los enfermos, correspondientes a la semana previa; las dos últimas, en cambio, se basan en mediciones objetivas. La sumatoria de las tres secciones brinda un porcentaje posible de 100% (asma bien controlada) a 0% (asma sin control). Para el presente estudio, la variable fisiológica considerada fue el VEF<sub>1</sub>, obtenido en la espirometría realizada bajo las recomendaciones de la *American Thoracic Society*.

Las muestras de esputo inducido se obtuvieron con el procedimiento propuesto por Pizzichini y colaboradores; en las



muestras se determinó el recuento diferencial de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células bronquiales.

La discrepancia se definió arbitrariamente en presencia de una diferencia > 20% entre dos de los tres puntajes; el asma se consideró controlada cuando el puntaje global del ACSS fue de 80% o más alto. Los enfermos pudieron tener asma muy leve, sin necesidad de terapia regular con corticoides inhalatorios o asma leve, con posible indicación de tratamiento con corticoides inhalatorios pero sin terapia al momento del reclutamiento. La inflamación eosinofílica se definió en presencia de un recuento de eosinófilos en las muestras de esputo inducido > 2%.

Las variables categóricas se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, en tanto que los datos continuos se evaluaron con pruebas ANOVA. Las comparaciones posteriores se realizaron con pruebas de Tukey y Shapiro-Wilk.

## Resultados

La cohorte para el presente estudio abarcó 213 enfermos con asma leve (122 de ellos de sexo femenino), no tratados con corticoides inhalatorios. En alrededor de la tercera parte de los participantes se encontraron discrepancias entre los puntajes clínicos o fisiológicos y los de inflamación bronquial, en tanto que en el 20% se comprobaron discordancias entre las puntuaciones clínicas y fisiológicas. Las discrepancias no se vincularon con el sexo, la edad promedio, la duración de asma, el puntaje global del ACSS, la presencia de atopía, el VEF<sub>1</sub> o el índice de masa corporal (IMC).

El subanálisis de los individuos con resultados discordantes reveló que la mayoría de los enfermos tenían puntajes clínicos o fisiológicos más altos (mejores) en comparación con los puntajes de inflamación (60 [88%] en comparación con 8 [12%] y 59 [89%] frente a 7 [11%], respectivamente).

Los pacientes con puntajes clínicos inferiores y puntuaciones fisiológicas o de inflamación más altas (sujetos con poca percepción de los síntomas) por lo general fueron mujeres.

En un paso posterior, los enfermos fueron evaluados en relación con el número de discrepancias encontradas. No se observaron diferencias importantes en las características clínicas en relación con la cantidad de discrepancias, con excepción del puntaje global del ACSS, el cual fue considerablemente más alto en los enfermos sin discrepancias y más bajo en los pacientes con tres discrepancias. El recuento de eosinófilos en esputo fue considerablemente más alto en los enfermos con dos discrepancias o más.

El 68% de los enfermos (n = 145) tenía asma controlada (ACSS ≥ 80%), mientras que el 32% (n = 68) presentaba asma sin control (ACSS < 80%). Sólo siete pacientes tuvieron asma completamente controlada (ACSS de 100%). La cantidad de participantes con datos discordantes fue sustancialmente mayor en el grupo de asma sin control, respecto de los enfermos con asma controlada. Llamativamente, advierten los expertos, más de la mitad de los enfermos con ACSS < 80% tuvo un puntaje clínico ≥ 80% y más del 60% presentó un puntaje fisiológico ≥ 80%, en tanto que en sólo una tercera parte de estos sujetos, el puntaje de inflamación fue ≥ 80%.

Al evaluar conjuntamente los parámetros clínicos y fisiológicos, respecto de la inflamación bronquial, se comprobó que el 27% de los enfermos tenía más de un 2% de eosinófilos en las muestras de esputo, a pesar de que

presentaron porcentajes promedio de los parámetros clínicos y fisiológicos del 80% o mayores.

## Discusión

El presente estudio analizó por primera vez la prevalencia de discrepancias entre los criterios clínicos, fisiológicos y de inflamación utilizados para definir el control del asma, en pacientes con asma leve, sin tratamiento con corticoides inhalatorios. Al igual que en los enfermos con asma moderada a grave, la frecuencia de discrepancias fue alta en los pacientes con asma leve y al parecer, éstas no se relacionan con ninguna característica particular de los enfermos que pueda ser de utilidad para predecir la falta de concordancia entre los parámetros evolutivos. Además, los resultados en conjunto sugieren la persistencia de inflamación bronquial residual, a pesar del control clínico de la enfermedad. Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estas observaciones; el mejor abordaje terapéutico en estos casos tampoco se ha definido.

Al aplicar el ACSS se constató que una tercera parte de los pacientes con asma tuvo discordancia entre el puntaje de inflamación y la puntuación clínica o fisiológica. Alrededor del 90% de estos enfermos presentaron mejor control del asma en términos clínicos o fisiológicos, en comparación con el puntaje de inflamación. La cantidad de enfermos con resultados discordantes fue mucho mayor en el grupo de asma no controlada.

En un estudio previo en 83 sujetos con asma, el *Asthma Control Test* (ACT) no reveló correlaciones significativas entre los parámetros clínicos e inflamatorios. Igualmente, en una investigación en 101 enfermos con asma crónica, el control no se asoció con la inflamación bronquial con presencia de eosinófilos o neutrófilos.

Estos hallazgos son particularmente importantes si se tiene en cuenta que el asma leve representa la forma más común de asma y, por lo tanto, un blanco especial para la prevención de la progresión. En dos estudios anteriores en pacientes con asma moderada a grave, las discrepancias mencionadas predijeron un mayor índice de exacerbaciones. Aunque todavía no se conoce la importancia clínica de este fenómeno en los individuos con asma leve, los autores advierten que su identificación sería el primer paso para comenzar a estudiar cuál es la mejor conducta a adoptar en términos de diagnóstico y terapéuticos.


Se sabe que entre los enfermos con asma leve no tratados con corticoides inhalatorios, la percepción sintomática suele ser imprecisa; aun así, el abordaje terapéutico en la práctica suele basarse en las manifestaciones clínicas, un fenómeno que podría motivar la falta de tratamiento adecuado en un porcentaje considerable de pacientes. Se ha comprobado que la eosinofilia persistente en el esputo se vincula con mayor declinación de la función respiratoria y con obstrucción fija del flujo de aire, posiblemente como consecuencia del remodelado bronquial. Por el momento, sin embargo, se desconocen las consecuencias de la eosinofilia sostenida en la vía aérea.

En el presente estudio, el puntaje global del ACSS fue más alto en los enfermos sin discrepancias y más bajo en los pacientes en quienes los tres parámetros discreparon. A pesar de las limitaciones de la investigación, los hallazgos encontrados en pacientes con asma leve, no tratados con corticoides inhalatorios, confirman la elevada prevalencia de discordancia entre los parámetros clínicos, fisiológicos e inflamatorios y en particular entre los sujetos con asma mal controlada. Los datos en conjunto sugieren la persistencia



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

de inflamación bronquial, a pesar del relativo "control" clínico y funcional en un porcentaje significativo de enfermos con asma de estas características. Por lo tanto, concluyen los autores, la evaluación de todos estos parámetros parece ser fundamental a la hora de seleccionar el tratamiento óptimo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/136074](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/136074)

## 5 - Interleuquina 6 y Proteína C-Reactiva en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Seguidos durante Tres Años

Ferrari R, Tanni S, Godoy I y colaboradores

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), San Pablo, Brasil

[Three-Year Follow-Up of Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

Respiratory Research 14, Feb 2013

*En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la inflamación persiste a lo largo del tiempo (al menos hasta los tres años de observación). Más aún, a juzgar por los niveles de la interleuquina 6, el proceso es progresivo y se vincula con menor rendimiento funcional y mayor mortalidad.*

Cada vez se dispone de más indicios que avalan el compromiso extrapulmonar en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en asociación con la inflamación sistémica que caracteriza a la fisiopatogenia de esta enfermedad. De hecho, dos estudios revelaron un aumento de los niveles séricos de la proteína C-reactiva (PCR) y de la interleuquina (IL) 6 en los sujetos con EPOC y se sabe que la PCR se vincula con diversos parámetros clínicos evolutivos, tales como la tolerancia al ejercicio, el estado global de salud y las exacerbaciones de la EPOC. La IL-6, por su parte, induce la síntesis hepática de PCR. En tres investigaciones en pacientes con EPOC, los niveles plasmáticos de la IL-6 se correlacionaron con los de la PCR. La IL-6 también participaría en la fisiopatología de la desnutrición, un trastorno común en los individuos con EPOC.

En un trabajo reciente en enfermos con EPOC, la inflamación sistémica persistente durante un año se asoció con un mayor índice de exacerbaciones y con supervivencia más corta, a pesar de que los parámetros funcionales respiratorios no difirieron sustancialmente de los registrados en pacientes con EPOC sin evidencias de inflamación sistémica. Asimismo, en estudios previos, los modelos de supervivencia que consideran las variables clínicas y la concentración de IL-6, PCR, IL-8, fibrinógeno y proteína surfactante D, entre otros marcadores, predijeron mejor la mortalidad. En una investigación que incluyó 253 enfermos con EPOC, los niveles más altos de los marcadores inflamatorios se vincularon con la gravedad de la obstrucción bronquial, la capacidad funcional y el estado global de salud.

El interés por la inflamación en la EPOC aumentó recientemente, a partir de la introducción de nuevos fármacos antiinflamatorios, por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 para administración por vía oral. De hecho, los trabajos clínicos demostraron que el roflumilast

mejora la funcionalidad respiratoria y reduce el índice de exacerbaciones de la EPOC. La información en conjunto, por ende, avala fuertemente el papel desfavorable que tiene la inflamación sistémica sobre la evolución de la EPOC; sin embargo, la influencia a largo plazo de los marcadores inflamatorios aún no se ha investigado con precisión.

En el presente estudio, los autores trabajaron bajo la hipótesis de que la determinación de los niveles de la PCR y de la IL-6 permitiría un mejor abordaje terapéutico de los enfermos con EPOC. Para ello realizaron valoraciones de los dos marcadores inflamatorios en condiciones basales y a los tres años, con el propósito fundamental de conocer las interacciones entre la inflamación sistémica, el estado nutricional, la capacidad para el ejercicio, las exacerbaciones de la enfermedad respiratoria y la mortalidad.

### Pacientes y métodos

La cohorte para el análisis estuvo integrada por 77 personas con EPOC leve a muy grave, asistidas en el *Botucatu Medical School*, de Brasil. La EPOC se definió según los criterios de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)* de 2006 y los parámetros propuestos por la *Brazilian Thoracic Society (BTS)*. Se excluyeron los pacientes con otros trastornos respiratorios, los sujetos con antecedente de infarto agudo de miocardio en los cuatro meses previos y los enfermos con angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la *New York Heart Association*. Tampoco se incluyeron los enfermos con EPOC inestable, es decir aquellos que habían presentado exacerbaciones, que habían modificado el tratamiento o que habían sido internados en las seis semanas previas al estudio. Los participantes fueron entrevistados telefónicamente cada tres meses para conocer las exacerbaciones y la necesidad de internación.

Todos los enfermos realizaron espirometría, previamente y con posterioridad a la inhalación de broncodilatadores, según las pautas establecidas por la *American Thoracic Society*; en todos los pacientes se efectuaron mediciones de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>).

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de la IL-6 mediante ensayo inmunoenzimático y de la PCR de alta sensibilidad, por inmunofluorescencia. La capacidad funcional se determinó con la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) según las normativas de la *American Thoracic Society*. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), el índice BODE, el índice Charlson de comorbilidades y la intensidad de la disnea, mediante la escala modificada del *Medical Research Council (MMRC)*.

Los factores predictivos de la mortalidad se identificaron con modelos de regresión de variables múltiples, con ajuste según la edad, el sexo, el índice BODE, la SpO<sub>2</sub> y el índice de comorbilidades. Las características basales y las registradas a los tres años se compararon con pruebas de la *t* o de Wilcoxon. Las correlaciones con los marcadores de inflamación se conocieron con coeficientes de Spearman.

### Resultados

El 66% de la muestra era de sexo masculino; la edad promedio fue de 64 años, en tanto que la media del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) fue de 57%. La exposición al cigarrillo fue de 51 ± 29 paquetes/año; el 31% de los participantes fumaba al momento del estudio. En total, 65 pacientes recibían tratamiento crónico con broncodilatadores, y otros 17 con corticoides inhalatorios. Dieciséis pacientes recibieron regularmente oxígeno en los seis meses previos al estudio. No se registraron diferencias sustanciales en las variables evolutivas entre los enfermos que utilizaban corticoides inhalatorios y los pacientes que

no estaban tratados con estos fármacos. Ningún paciente recibía teofilina o modificadores de los leucotrienos.

Veinticuatro de los enfermos reclutados no integraron la muestra final de análisis; once de ellos fallecieron, y su muerte fue atribuida a complicaciones respiratorias asociadas con la EPOC ( $n = 4$ ), trastornos cardiovasculares ( $n = 5$ ), absceso esplénico y sepsis ( $n = 1$ ) y cáncer de colon ( $n = 1$ ). Por ende, la muestra para la valoración de los parámetros evolutivos a los tres años abarcó 53 enfermos de 63 años en promedio, 66% de ellos de sexo masculino y con exposición al cigarrillo de  $48 \pm 27$  paquetes/año. Al momento del estudio, el 30% de estos pacientes ( $n = 16$ ) fumaban. Ocho enfermos tenían EPOC en estadio GOLD I; 19 presentaban EPOC en estadio GOLD II; 11 se hallaban en estadio GOLD III, y 15, EPOC en estadio GOLD IV. La proporción de pacientes con EPOC en cada uno de los distintos estadios fue similar al inicio y al final del estudio.

Durante el seguimiento, los valores del  $VEF_1$  y de la capacidad vital forzada (CVF) declinaron sustancialmente; asimismo, se comprobaron deterioros significativos de la  $SpO_2$ , de la disnea (MMRC), del rendimiento en la PC6M y del índice BODE. Igualmente, el índice Charlson aumentó considerablemente durante los tres años del estudio, de  $3.0 \pm 1.1$  puntos a  $3.4 \pm 1.2$  puntos;  $p = 0.02$ ). No obstante, advierten los autores, en 14 enfermos el aumento del índice sólo se atribuyó a los cambios en la edad. Cuarenta y un pacientes (77.3%) presentaron al menos una exacerbación aguda durante el seguimiento; en 10 de ellos (18.8%), las exacerbaciones fueron graves.

Si bien no se encontraron diferencias importantes en los niveles de la IL-6 entre los 24 pacientes que abandonaron prematuramente el protocolo y los 53 sujetos que lo completaron, los 11 enfermos que fallecieron tuvieron una concentración significativamente más alta de IL-6 en comparación con los sujetos que fueron evaluados durante los tres años (1.5 pg/ml respecto de 0.8 pg/ml;  $p = 0.031$ ).

En los modelos de Cox que incluyeron los 77 pacientes reclutados inicialmente, los niveles basales de la IL-6 se asociaron en forma sustancial con la mortalidad (*hazard ratio* [HR] de 2.68; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.13 a 1.84;  $p = 0.02$ ), luego de considerar la edad, el sexo, el índice BODE, la  $SpO_2$  y el índice de comorbilidades.

Los niveles de la IL-6 aumentaron significativamente en el transcurso del seguimiento (0.8 pg/ml al inicio, en comparación con 2.4 pg/ml a los tres años;  $p < 0.001$ ). En el 66% de los participantes ( $n = 35$ ) se comprobó un incremento de la IL-6  $> 1$  pg/ml.

Globalmente, los valores promedio de la PCR fueron similares en los dos momentos de evaluación (5 pg/l al inicio en comparación con 4.7 pg/l a los tres años;  $p = 0.84$ ); sin embargo, en once pacientes (21%) se observaron cambios en los niveles de la PCR  $> 3$  mg/l, luego de los tres años de seguimiento.

La concentración de la IL-6 se correlacionó en forma positiva con los niveles de la PCR, tanto en forma basal ( $r = 0.54$ ;  $p < 0.001$ ) como al final del estudio ( $r = 0.53$ ;  $p < 0.001$ ). El tabaquismo no influyó en los niveles de la IL-6, en ninguno de los momentos de valoración.

En los modelos de regresión de variables múltiples, el sexo masculino se asoció con la PC6M basal; por su parte, los valores iniciales de la IL-6 y del  $VEF_1$  se asociaron con el rendimiento funcional en las PC6M, realizadas en ambos momentos. Por el contrario, no se encontraron asociaciones

importantes entre los mediadores inflamatorios y el IMC ni entre los marcadores de inflamación y el número de exacerbaciones de la EPOC. Tampoco se observaron asociaciones entre los niveles de la PCR y las restantes variables analizadas.

## Discusión

La presente investigación reveló por primera vez un incremento sostenido de los niveles de la IL-6 en pacientes con EPOC en tanto que la concentración de la PCR se mantuvo sin cambios a lo largo del seguimiento de tres años. Además, los niveles de la IL-6 se vincularon con la mortalidad y con menor capacidad para el ejercicio en condiciones basales y al final del estudio. En opinión de los autores, la determinación de la IL-6 podría agregarse a los modelos propuestos para predecir la progresión de la enfermedad, ya que los niveles altos de la citoquina anticiparon una evolución más desfavorable.


Los expertos recuerdan que la EPOC se caracteriza por el aumento de los linfocitos T CD8+, neutrófilos y macrófagos en las vías aéreas de pequeño y de gran calibre, en el parénquima pulmonar y en los vasos pulmonares. Los macrófagos liberan cantidades importantes de IL-6, la cual se asocia con el reclutamiento de neutrófilos y progresión de la inflamación. Por otra parte, la IL-6 estimula la síntesis de IL-17 e IL-21 por los linfocitos T CD4+ activados y suprime la función de los linfocitos T reguladores. El resultado final es la destrucción tisular. Coincidentemente, en el presente estudio, los pacientes con niveles basales más altos de IL-6 tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, luego de considerar la edad, el sexo, el índice BODE, la  $SpO_2$  y el índice de comorbilidades.

Si bien la concentración de la PCR no se elevó en el curso de los tres años de seguimiento, el 21% de los enfermos presentó cambios  $> 3$  mg/l; un hallazgo que, sin embargo, no se vinculó con la mortalidad. Aun así, la PCR se correlacionó en forma directa con la IL-6.

Los niveles de la IL-6 se asociaron en forma negativa con el rendimiento en la PC6M basal y a los tres años; otros grupos han referido hallazgos similares.

## Conclusiones

La EPOC se caracteriza por inflamación sistémica persistente y progresiva, a juzgar por los niveles séricos de la IL-6. Además, la inflamación sistémica se asocia con la mortalidad y con menor tolerancia al ejercicio en el transcurso del tiempo. Por lo tanto, concluyen los autores, los niveles de los marcadores inflamatorios podrían ser factores predictivos de la evolución y la progresión de la enfermedad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136055](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136055)

## 6 - Rinosinusitis Fúngica Alérgica

Paz Silva M, Baroody F

University of Chicago, Chicago, EE.UU.

[Allergic Fungal Rhinosinusitis]

**Annals of Allergy Asthma & Immunology** 110(4):217-222, Abr 2013

*La rinosinusitis fúngica alérgica es una forma de rinosinusitis crónica con poliposis nasal, asociada con hallazgos clínicos e imagenológicos característicos. El tratamiento consiste en la cirugía endoscópica de los senos paranasales, seguida de la terapia con corticoides por vía intranasal, y ocasionalmente sistémica, durante períodos prolongados.*

Una mujer afroamericana de 30 años consultó por obstrucción y secreción nasal bilateral de cinco meses de evolución, motivo por el cual había recibido antibióticos en numerosas ocasiones, sin mejoría. También refería cefaleas intermitentes de menos de una hora de duración, dos o tres veces por semana, sin náuseas ni vómitos. La paciente tenía antecedentes alérgicos y de asma inducida por el ejercicio; utilizaba salbutamol a demanda.

La enferma presentaba respiración bucal; en la rinoscopia anterior se constató poliposis bilateral importante, con obstrucción casi completa de las fosas nasales. No se pudo realizar endoscopia.

Los niveles de la IgE total en suero fueron de 3 025 UI; las pruebas cutáneas fueron positivas para *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Curvularia lunata* y otros hongos, como también a ácaros del polvo doméstico, fresno blanco y ambrosía. El hemograma reveló eosinofilia periférica (4%).

La tomografía computarizada (TC) mostró opacificación de todos los senos paranasales y de la cavidad nasal; las lesiones ocasionaban desplazamiento de las órbitas, la fosa craneal anterior, la parte inferior de los lóbulos frontales y el músculo recto medial. También se comprobó adelgazamiento de la lámina papirácea, un hallazgo que sugiere fuertemente el diagnóstico de rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA) con poliposis.

Debido al compromiso de las órbitas y del cerebro se solicitó resonancia magnética (RM), la cual reveló adelgazamiento óseo en la fosa craneal anterior como consecuencia de la expansión del proceso sinusal hacia los senos etmoidales y esfenoidales.

Si bien se observó efecto de masa y desplazamiento del parénquima cerebral, no se encontraron indicios de edema. Todos los hallazgos sugerían fuertemente el diagnóstico de RSFA. El examen oftalmológico sólo reveló edema de papila bilateral leve.

### Rinosinusitis fúngica alérgica

La RSFA se describió por primera vez en 1983; aunque originalmente se consideraba un trastorno infrecuente, la incidencia ha aumentado en los últimos años en todo el mundo. En la actualidad, se considera que entre el 5% y el 10% de todos los casos de rinosinusitis crónica corresponden a RSFA. Sin embargo, añaden los autores, la prevalencia varía sustancialmente según la localización geográfica. La enfermedad afecta principalmente a los adultos jóvenes y adolescentes.

### Manifestaciones clínicas

La RSFA es una forma de sinusitis crónica no invasiva que por lo general se observa en sujetos sin compromiso

inmunológico, atópicos y con poliposis nasal. La RSFA obedece a una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 frente a antígenos fúngicos.

El trastorno se caracteriza por la presencia de secreciones espesas en los senos paranasales, con abundancia de eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden e hifas. Las tinciones especiales (ácido periódico de Schiff y metenamina-plata de Gomori) y el cultivo son particularmente útiles para confirmar la presencia de hongos. La obstrucción de los complejos osteomeatales a menudo se asocia con infección bacteriana secundaria.

El proceso fisiopatogénico se inicia con el depósito de las esporas fúngicas en los senos paranasales. El crecimiento de los hongos y las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 se asocian con desgranulación de las células cebadas e inflamación celular. La liberación de proteínas tóxicas por parte de los eosinófilos contribuye a la destrucción tisular y la formación de mucina alérgica. Si bien la progresión de la RSFA es muy lenta, a largo plazo puede asociarse con destrucción ósea y compresión de las estructuras adyacentes a los senos paranasales: órbitas y cerebro. Algunos enfermos presentan proptosis gradual y deformidades faciales.

El diagnóstico se establece en presencia de los cinco criterios propuestos por Bent y Kuhn: poliposis nasal, mucinosis alérgica eosinofílica, hallazgos en la tomografía computarizada compatibles con rinosinusitis crónica, resultados positivos para hongos en la histología o en los cultivos y reacciones cutáneas o serológicas positivas frente a antígenos fúngicos. Los antecedentes de asma, la enfermedad con predominio unilateral, las erosiones óseas en la radiografía y la eosinofilia periférica avalan fuertemente el diagnóstico de RSFA.

En un estudio previo con 62 enfermos con RSFA, los síntomas más comunes fueron la obstrucción y la secreción nasal, el drenaje posnasal, la tos, la disminución del olfato, la odinofagia, la fatiga y el dolor facial. Algunos enfermos presentan rinitis alérgica y asma y otros tienen intolerancia a la aspirina. Los hongos involucrados dependen de la localización geográfica; sin embargo, los agentes de los géneros *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria* y *Aspergillus* serían los más comunes.

### Hallazgos radiológicos

La TC muestra lesiones con mayor atenuación en el interior de los senos paranasales, en tanto que en la RM el trastorno típico es el realce periférico de los senos afectados y regiones de menor intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. El realce periférico de la señal con hipointensidad en la parte central en la RM sugiere fuertemente el diagnóstico de RSFA.

### Tratamiento

El primer paso en el abordaje terapéutico consiste en la eliminación de la masa de mucina mediante cirugía endoscópica de los senos paranasales (CESPN). Los corticoides intranasales y sistémicos, luego de la cirugía, reducen la inflamación. En un estudio previo, 24 pacientes fueron asignados, después de la CESPN, al tratamiento con 50 mg diarios de prednisolona durante 6 semanas, con reducciones progresivas en el transcurso de otras 6 semanas o a placebo. Los 24 enfermos recibieron fluticasona intranasal e itraconazol por vía oral, en dosis de 200 mg una vez por día durante 12 semanas. Ocho enfermos del grupo activo y uno del grupo placebo presentaron recuperación, de modo tal que la administración de corticoides por vía sistémica, durante al menos tres meses, se asociaría con mejoría sintomática y evitaría las recidivas de la RSFA. Otra investigación con

63 enfermos sometidos a CESPAN confirmó la eficacia del tratamiento con corticoides por vía intranasal y oral en términos de las recidivas: 50% en los pacientes que no recibieron corticoides en comparación con 15% en el grupo de enfermos tratados con corticoides. En otro estudio, 67 pacientes con RSFA fueron asignados, luego de la cirugía, al tratamiento con prednisona en dosis de 0.5 mg dos veces por día durante dos semanas con reducciones graduales posteriores, en combinación con terapia tópica intranasal con antiinflamatorios y antihistamínicos en forma aislada o con agentes descongestivos e inmunoterapia específica. El incremento de los niveles de la IgE en 10% o más luego de la cirugía predijo un mayor riesgo de recaídas, con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 79%. Además, los niveles más altos de IgE se asociaron con enfermedad más grave. El intervalo hasta las recurrencias se prolongó en los enfermos que recibieron corticoides luego de la cirugía. Asimismo, los mejores resultados se observaron en los pacientes tratados con corticoides durante 12 meses.

Los 139 enfermos incluidos en una investigación retrospectiva fueron tratados sin complicaciones con 400 mg diarios de itraconazol durante un mes, con reducción gradual de la dosis en el transcurso de otros dos meses. Los pacientes también recibieron corticoides por vía tópica y sistémica. El protocolo descrito se asoció con índices más bajos de nuevas cirugías, respecto de otros abordajes.

En los trabajos mencionados, la terapia farmacológica incluyó el uso de corticoides y antimicóticos. Sin embargo, los estudios que sólo analizaron el tratamiento con corticoides revelaron resultados bastante alentadores, cuando se los indicó después de la cirugía. Esta modalidad terapéutica reduciría la gravedad de la enfermedad y prolongaría el intervalo hasta las nuevas intervenciones. Debido a que en los estudios en los cuales se utilizaron antimicóticos, los enfermos también recibieron corticoides, es difícil establecer conclusiones firmes para los primeros. Por lo tanto, añaden los expertos, la terapia farmacológica de primera línea consiste en corticoides por vía local y sistémica; la dosis óptima, en cambio, todavía no se definió. El papel de los antimicóticos, por el contrario, merece mayor investigación.

Algunos estudios recientes demostraron la eficacia de la inmunoterapia específica, la cual podría evitar la necesidad de utilizar corticoides. En un estudio, la inmunoterapia se inició entre cuatro y seis semanas después de la CESPAN y se mantuvo durante uno a tres años. Once enfermos tratados de esta forma no requirieron tratamiento regular con corticoides por vía oral y sólo tres necesitaron corticoides intranasales. En otro estudio, ocho enfermos recibieron inmunoterapia antifúngica durante tres años, luego de la cirugía; al cabo de 13 meses de interrumpida ningún paciente presentó recidiva de la enfermedad.

Un estudio de 2001 abarcó 82 adultos con RSFA sometidos a CESPAN y, luego, a inmunoterapia o a control sin inmunoterapia (n = 36 y 24, respectivamente). Se comprobó un índice significativamente más bajo de recurrencias y de nuevas cirugías entre los enfermos que recibieron inmunoterapia específica contra hongos y otros alérgenos identificados en las reacciones cutáneas.

La paciente que se describe fue sometida a CESPAN; el material removido mostró cambios inflamatorios crónicos, abundantes eosinófilos en la mucosa nasal, restos tisulares y exudados inflamatorios con crecimiento de hongos. Los

cultivos confirmaron la presencia de *A. fumigatus*. Durante la cirugía se comprobó que el proceso expansivo había erosionado el piso de la fosa craneana con exposición de la duramadre. A los 12 días de la cirugía se realizó endoscopia, mediante la cual se retiraron restos de tejido; la paciente fue tratada con fluticasona por vía intranasal. A los tres meses se encontraba en buen estado de salud, sin recurrencia de la enfermedad. Se le indicó continuar con la terapia tópica con corticoides. La enferma no recibió esteroides por vía sistémica.

### Conclusión

La RSFA se caracteriza por rinosinusitis crónica y poliposis nasal, con hallazgos clínicos y en los estudios de imágenes característicos. El tratamiento consiste en la CESPAN, seguida de la administración de corticoides por vía intranasal, y ocasionalmente sistémica, durante períodos prolongados. La inmunoterapia y los antimicóticos podrían ser útiles pero se requiere más investigación para establecer resultados definitivos, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136069](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136069)



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



## Novedades seleccionadas

### 7 - Utilidad de la Fibrobroncoscopia y la Punción Guiada por Tomografía en las Neumonías de Lenta Resolución

Arunabha D, Mukherjee S, Saha M y colaboradores

**Lung India** 30(1):27-32, Ene 2013

Se definen como neumonías de lenta resolución (NLR) a las formas clínicas de esta afección en las cuales se reconoce la persistencia de alteraciones radiológicas por un período mayor al esperado. La selección de los pacientes que requieren un abordaje más exhaustivo es motivo de debate; se estima que las NLR incluyen del 10% al 15% de todas las neumonías intrahospitalarias y el 8% de las broncoscopias en pacientes internados. Se advierte que la demora en el diagnóstico y el tratamiento de las NLR provoca un incremento de la mortalidad del 3% al 5%, tanto en la neumonía extrahospitalaria como en las formas intrahospitalarias.

Entre las causas de NLR se mencionan el diagnóstico incorrecto, el uso de antibióticos inapropiados, la inmunodepresión, los microorganismos atípicos o resistentes, la tuberculosis, las lesiones endobronquiales y las causas no infecciosas. Los métodos que resultan útiles para el abordaje de estos enfermos son la fibrobroncoscopia, la tomografía computarizada (TC) y la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por TC.

En el presente estudio, se llevó a cabo una evaluación prospectiva y observacional en un hospital de alta complejidad, en la cual se incluyeron 60 pacientes adultos con NLR, definida como la persistencia de signos y síntomas (tos productiva con fiebre o sin ella) y ausencia de resolución de las manifestaciones radiológicas en forma parcial o total, pese a un tratamiento antibiótico no menor de 10 días y la confirmación de no menos de dos resultados negativos para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de esputo. Se excluyeron los casos de diagnóstico previo de cáncer de pulmón, tuberculosis, disnea grave e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se obtuvieron datos acerca de parámetros clínicos, demográficos y de laboratorio. A todos los participantes se les realizó una TC de tórax y se propuso la realización de una fibrobroncoscopia, la cual fue rechazada por cuatro enfermos. Las muestras de lavado broncoalveolar se analizaron con pruebas microbiológicas y citológicas. En los sujetos que no aceptaron la fibrobroncoscopia o que presentaban lesiones periféricas, se indicó una PAAF controlada por TC.

Según manifestaron los investigadores, la media de edad de la cohorte de estudio era de  $51.33 \pm 1.71$  años, con predominio de participantes de sexo masculino. El 65% de los casos de NLR se identificaron en el pulmón derecho, con localización preferencial en el lóbulo superior ipsilateral (25%). La etiología más frecuente de las NLR fueron las infecciones bacterianas (53%;  $n = 32$ ), seguidas del carcinoma broncogénico (26.67%;  $n = 16$ ) y de la tuberculosis (16.67%;  $n = 10$ ). En 30 de los 32 pacientes con NLR de causa bacteriana, se identificaron bacilos gramnegativos como agentes causales. La consolidación de un único lóbulo resultó el hallazgo radiológico más frecuente en las NLR piógenas; en cambio, el 80% de los sujetos con NLR tuberculosa se caracterizaban por compromiso bilateral o multilobular. Los autores hacen énfasis en que la fibrobroncoscopia permitió el diagnóstico etiológico en el 85.7% de los casos, mientras que la asociación de este procedimiento con la PAAF guiada por TC torácica elevó esta proporción al 98.33%. Por consiguiente, la utilidad de la fibrobroncoscopia para definir la etiología de la NLR se

consideró elevada, en el contexto de un método seguro y con escasa tasa de complicaciones cuando se lleva a cabo de modo correcto.

La fibrobroncoscopia es un recurso relevante para la visualización de las lesiones endobronquiales y para la obtención de muestras para estudio microbiológico. Cuando la PAAF guiada por TC está disponible, permite incrementar el rédito diagnóstico, en especial en presencia de lesiones periféricas o cuando la fibrobroncoscopia no se vincula con resultados concluyentes. De este modo, los expertos concluyen señalando que la elección del método diagnóstico se efectúa sobre la base de la localización de la lesión y los hallazgos clínicos, con la posibilidad de aplicar múltiples estrategias en forma racional para lograr un diagnóstico definitivo.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136092](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136092)

### 8 - La Profilaxis con Antibióticos Parece Reducir las Exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Lee J, Park D, Lee S y colaboradores

**International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**  
17(2):153-162, Feb 2013

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas mundiales de morbilidad. Las exacerbaciones de la EPOC consisten en el deterioro agudo de los síntomas respiratorios, acompañado de compromiso variable del estado general. Estas exacerbaciones se vinculan con deterioro de la calidad de vida, mayor progresión de la disfunción pulmonar e incremento de la mortalidad. Asimismo, las formas agudas de la EPOC fundamentan el 50% al 75% de los gastos en salud relacionados con esta enfermedad.

Entre las estrategias propuestas para prevenir las exacerbaciones de la EPOC se citan las intervenciones farmacológicas (broncodilatadores de acción prolongada, corticoides inhalados, inhibidores de la fosfodiesterasa, mucolíticos) y no farmacológicas (cesación del hábito de fumar, vacuna antigripal, rehabilitación pulmonar). Pese a la eficacia de estos recursos, la magnitud de la reducción de las exacerbaciones de la EPOC aún es reducida. En este sentido, se señala que estas complicaciones de la enfermedad se asocian con diversos factores etiológicos. Las infecciones bacterianas constituyen la causa de cerca del 50% de las exacerbaciones de la EPOC. Asimismo, la colonización bacteriana de la vía aérea inferior y la aparición de nuevas cepas de patógenos en sujetos con EPOC se correlacionan con la frecuencia de las exacerbaciones. De todos modos, no se recomienda en forma sistemática la profilaxis con antibióticos en estos enfermos, debido a la escasa información científica disponible y al riesgo de inducción de resistencia a estos fármacos.

Sobre la base de estos datos, se llevó a cabo una revisión sistemática con metanálisis para definir si la profilaxis con antibióticos se asocia con reducción de la frecuencia de las exacerbaciones en personas con EPOC.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane y KoreaMed, con la aplicación de palabras clave predefinidas. Asimismo, se completó una revisión de las citas bibliográficas de los artículos más destacados y se evaluó una base internacional de datos de registros de

ensayos clínicos. No se emplearon restricciones idiomáticas. Se incluyeron en el modelo de análisis sólo los estudios prospectivos, aleatorizados, controlados y con grupos paralelos, de al menos tres meses de duración, en los que se indicaron antibióticos con fines preventivos. Se excluyeron aquellos protocolos en los cuales se comparó la eficacia del tratamiento con antimicrobianos durante una exacerbación de la EPOC.

Se reunieron los datos relacionados con el año de publicación, las características demográficas de los participantes, la dosis y el tipo de antibiótico utilizado, la duración de la intervención y la definición de exacerbación de EPOC o bronquitis crónica. Se definieron como criterios principales de valoración la frecuencia de exacerbaciones de la EPOC o bronquitis crónica y los efectos adversos de la profilaxis. La evaluación de la calidad metodológica de los ensayos incluidos en la revisión se fundamentó en las recomendaciones Cochrane.

En virtud de la variabilidad en la duración de la intervención, en el metanálisis se expresó la frecuencia de exacerbaciones como la cantidad de episodios por paciente por estudio, el número de eventos por paciente por año, o ambos. Los datos se agruparon mediante un modelo de efectos fijos en caso de ausencia de heterogeneidad, mientras que se aplicó un modelo de efectos aleatorios en los casos restantes. Se incorporó además un análisis predefinido de subgrupos en función del tipo de antibiótico utilizado.

Tras completar el proceso de selección y evaluación, se incluyeron 19 ensayos ( $n = 3\ 932$ ). Cinco protocolos habían sido publicados entre 2005 y 2011, con la participación de individuos con EPOC moderada a grave de acuerdo con parámetros de la espirometría; en esos ensayos, se comparó la frecuencia de exacerbaciones en relación con la población general. Los restantes 14 estudios se habían llevado a cabo antes de 1987, con la participación de individuos con bronquitis crónica y sin información acerca de la función pulmonar o de la aplicación de modelos de análisis por intención de tratar. La duración de la intervención con antibióticos en los protocolos incluidos variaba entre tres meses y cinco años. De acuerdo con los investigadores, no se reconocieron diferencias significativas en la tasa de abandono del tratamiento entre los grupos de intervención y de control.

Debido a la significativa heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios recientes y los más antiguos, se procedió a análisis separados. En los cinco protocolos más recientes en los que se evaluaron las exacerbaciones de la EPOC, no se encontró heterogeneidad significativa. En el análisis combinado de los datos de los cinco modelos, las exacerbaciones de la EPOC se redujeron de modo significativo en los grupos de profilaxis con antibióticos (riesgo relativo [RR]: 0.73; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.66 a 0.82). Sin embargo, no se comprobaron diferencias entre los grupos de intervención y de control en términos de la tasa de exacerbaciones graves con necesidad de hospitalización. En el análisis predefinido de subgrupos, se observó que los macrólidos se asociaban con una reducción significativa de las exacerbaciones (RR: 0.71; IC 95%: 0.62 a 0.81); en cambio, este efecto no se confirmó para el uso de quinolonas.

Por otra parte, se dispuso de información acerca de las exacerbaciones de la bronquitis crónica en otros once ensayos que incluyeron trece comparaciones de estrategias de profilaxis. Cuando se analizaron los datos combinados, se observó que la probabilidad de una exacerbación de la EPOC durante el período de estudio se reducía con la administración de antibióticos (RR: 0.93; IC 95%: 0.87 a 0.99). En virtud de la elevada proporción de participantes con exacerbaciones en la mayor parte de estos ensayos, el número necesario de pacientes a tratar fue de 18 (IC 95%: 10 a 128).

Se dispuso de información acerca de los efectos adversos para 14 ensayos y 16 comparaciones de estrategias de profilaxis. Aunque no se reconocieron diferencias significativas en la cantidad de pacientes con reacciones adversas entre los grupos de intervención y de control, estos análisis no incluían la totalidad de los efectos no deseados. Asimismo, en un esquema reciente de profilaxis con macrólidos durante un año se advirtió una tasa significativamente menor de deterioro de la audición, en comparación con el placebo ( $p = 0.04$ ). Además, la aparición de cepas resistentes fue significativamente mayor en el análisis de los datos combinados de nueve ensayos (RR: 1.54; IC 95%: 1.23 a 1.94), motivada de manera acentuada por el incremento de la resistencia a los macrólidos descrita ante la indicación de azitromicina durante un año en uno de los ensayos (RR: 1.98; IC 95%: 1.52 a 2.99).

En función de los datos reunidos en esta revisión sistemática, la indicación profiláctica de antibióticos se asocia con la reducción de las exacerbaciones en los pacientes con EPOC, bronquitis crónica o ambas. Los expertos destacan que la demostración de este efecto podría resultar clínicamente relevante, en virtud de que las exacerbaciones de la EPOC son una de las principales causas de morbimortalidad y deterioro del estado de salud en estos pacientes.

Se ha demostrado que la colonización bacteriana de la vía aérea de las personas con EPOC estable se relaciona con respuesta inflamatoria e inmunitaria. Se presume que la presencia de microorganismos podría asociarse con progresión de la enfermedad. Por lo tanto, la profilaxis con antibióticos participaría en la prevención de las exacerbaciones y de la progresión de la EPOC.

En esta revisión, cinco protocolos recientes emplearon técnicas de análisis por intención de tratar ponderadas en el tiempo en pacientes con EPOC; estos modelos se analizaron en forma diferenciada de los datos de otros 14 ensayos más antiguos en los cuales se incluyeron individuos con bronquitis crónica. En los estudios de publicación anterior, sólo se informó la cantidad de exacerbaciones durante el período de análisis o la proporción de enfermos con esta complicación tras la exclusión de los participantes que habían abandonado el seguimiento. De todos modos, en ambos análisis por separado se verificó que la profilaxis con antibióticos reducía de forma significativa las exacerbaciones de la EPOC y de la bronquitis crónica. Esta reducción fue de 27% para el metanálisis de los cinco ensayos más recientes. En un análisis de subgrupos, este efecto resultó más pronunciado ante la administración de macrólidos (29%). Este grupo de antibióticos se caracteriza por acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias. En otras afecciones en las cuales se describe colonización crónica e inflamación de la vía aérea, la indicación de macrólidos durante períodos prolongados se ha asociado con beneficios que parecen independientes de su efecto antibiótico. En función de los resultados contradictorios de estudios previos con macrólidos en pacientes con EPOC, se destaca la necesidad de definir si los beneficios de la administración de estos fármacos radican en su acción antibiótica, su capacidad antiinflamatoria, o ambas.

Aunque no se identificaron diferencias en la prevalencia de efectos adversos en el presente metanálisis, se advirtió un incremento de los casos de disminución de la audición en sujetos que recibieron azitromicina, mientras que la aparición de cepas resistentes a macrólidos se duplicó con respecto al placebo. Se admite que, en el marco de la potencial administración profiláctica de estos fármacos a largo plazo en pacientes con EPOC, la elección del antibiótico debería fundamentarse en el patrón local de resistencia, con necesidad de vigilancia detallada. Por otra parte, se describen acentuadas diferencias en la prevalencia de exacerbaciones

de la EPOC entre los distintos pacientes. Se presume que las investigaciones acerca de los mecanismos subyacentes que predisponen a un individuo a las exacerbaciones podrían dar lugar a una estrategia preventiva individualizada.

La administración profiláctica de antibióticos se relaciona con una reducción significativa en las exacerbaciones de la EPOC, la bronquitis crónica o ambas. En el marco de las precauciones necesarias por el riesgo de resistencia a los antibióticos que podría inducirse por este abordaje, se sugiere que la profilaxis podría representar una alternativa para los pacientes con exacerbaciones frecuentes pese al tratamiento óptimo.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/136100](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/136100)

## 9 - Predictores de Mal Pronóstico Relacionados con la Neumonía en Pacientes con Accidente Cerebrovascular

Chen L, Chang C, Wang W y colaboradores

Journal of the Chinese Medical Association 76(2):78-82, Feb 2013

El accidente cerebrovascular (ACV) se considera una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Aunque esa elevada letalidad se vincula en general con las complicaciones neurológicas, cerca de la mitad de los afectados por un ACV mueren como consecuencia de otras alteraciones, entre las que se citan las infecciones respiratorias. En estos pacientes, se describe una prevalencia de neumonía del 10% al 20%. Asimismo, en los individuos con ACV y neumonía se verifica mal pronóstico, con mayor riesgo de discapacidad y mortalidad a largo plazo. Para aquellos pacientes con neumonía extrahospitalaria, se dispone de sistemas de estratificación del riesgo como el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y la escala CURB-65; sin embargo, sólo se dispone de escasa información acerca de los factores pronósticos de la evolución de los pacientes con neumonía posterior a un ACV agudo.

En este análisis, se presentan los resultados de la evaluación retrospectiva de los datos de 51 enfermos que padecieron una neumonía en el marco de un ACV agudo. Todos los participantes eran adultos internados en un hospital universitario a lo largo de un período de evaluación de dos años; se excluyeron del análisis los sujetos que murieron dentro de las primeras 72 horas de la instalación del evento neurológico y aquellos individuos con una radiografía de tórax inicialmente anormal. Se reunió la información relacionada con variables clínicas, bioquímicas y radiológicas. Entre los datos recopilados se incluyeron la edad, el sexo, las comorbilidades, el hábito de fumar, el puntaje inicial en la *Glasgow Coma Scale* (GCS), el hemograma, la saturación arterial de oxígeno, los puntajes de las escalas PSI y CURB-65, la información microbiológica y las imágenes cerebrales y torácicas.

De acuerdo con los investigadores, la prevalencia de neumonía entre los pacientes internados por un ACV fue de 10.3%. La media de edad de los individuos con ACV y neumonía se estimó en 80.3 años; la mayor parte de los integrantes de la cohorte eran de sexo masculino (72.5%) y presentaban un ACV atribuido a lesiones de grandes arterias. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neumonía era de 4.4 días, si bien esta complicación se describió dentro de los primeros tres días en el 52.9% de los enfermos. Los gérmenes patógenos más frecuentemente

involucrados en la etiopatogenia de las neumonías diagnosticadas en los pacientes con ACV fueron los microorganismos gramnegativos, con predominio de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

La progresión a la sepsis y la muerte ocurrió en 12 de estos 51 sujetos, con una tasa de mortalidad de 23.5% a los 30 días. En un análisis univariado, se corroboró que los pacientes que fallecieron como consecuencia de la neumonía se caracterizaban por un mayor puntaje en las escalas CURB-65 y *National Institutes of Health Stroke Scale*, así como por mayor inestabilidad hemodinámica y menor puntaje en la GCS. No obstante, por medio de la aplicación de un modelo de regresión de Cox, se demostró que una puntuación de la GCS por debajo de 9 puntos al momento del diagnóstico de la neumonía constituyó el único factor predictivo independiente de letalidad ( $p = 0.001$ ).

Aunque se admite que la neumonía posterior a un ACV se asocia con repercusiones deletéreas en el pronóstico, no se dispone de herramientas predictivas para confirmar estos datos. De todos modos, en función de los datos verificados en esta casuística retrospectiva, tanto el puntaje de la GCS al momento de la presentación de la neumonía como la puntuación en la escala CURB-65 y la evaluación hemodinámica permitirían estimar el pronóstico de estos pacientes a corto plazo.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136098](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136098)

## 10 - Analizan el Vínculo entre la Deficiencia de Vitamina D y el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune en Pacientes con Tuberculosis

Conesa-Botello A, Meintjes G, Wilkinson K y colaboradores

Clinical Infectious Diseases 55(7):1004-1011, Oct 2012

Más del 80% de los casos de tuberculosis (TB) asociados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se producen en África. Ante la indicación de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se verifica un incremento en el recuento de los linfocitos T CD4 positivos y una optimización de la respuesta inmune. Alrededor del 8% al 43% de los pacientes presentan una respuesta paradójica con deterioro clínico, en el marco del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Entre los factores predisponentes para el SIRI asociado con TB se citan el comienzo de la TARGA con bajos recuentos de linfocitos T CD4 + y la presencia de TB avanzada.

Por otra parte, se ha demostrado una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en Sudáfrica. Esta condición se ha asociado con TB activa en pacientes infectados y no infectados por VIH. El SIRI relacionado con TB se ha vinculado con incremento de los niveles de citoquinas circulantes; asimismo, tanto la TARGA como el tratamiento antituberculoso interfieren con el metabolismo de la vitamina D. Por lo tanto, se presume que la deficiencia de esta vitamina podría relacionarse con la aparición de SIRI en pacientes con sida y TB. En virtud de los efectos inmunomoduladores de la administración de corticoides y vitamina D, se llevó a cabo una evaluación de la relación entre estas variables y los perfiles de citoquinas y quimioquinas en individuos VIH positivos con SIRI asociado con TB.

Con este objetivo, se analizaron las muestras del plasma de los participantes de un estudio prospectivo con pacientes

VIH positivos con TB que iniciaban TARGA. Se incluyeron individuos con SIRI (n = 39) o sin esta complicación (n = 42). Se determinaron en esta cohorte los niveles circulantes de citoquinas y 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) al comienzo de la terapia antirretroviral y después de dos semanas de tratamiento. La proporción de sujetos que requirieron corticoterapia antes del inicio se estimó en 26%.

De acuerdo con los investigadores, aquellos individuos que requirieron corticoides se caracterizaron, en forma previa a la indicación de la TARGA, por tener niveles significativamente menores de interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleuquinas (IL) 6, 8, 10 y 12p40. Se advirtió que la aparición de SIRI se describió después de una mediana de 12 días, en forma independiente de la indicación de corticoides. Cuando se analizó al subgrupo de individuos que evolucionó con SIRI asociado con TB que no habían recibido corticoterapia, se verificó un incremento significativo de los niveles de la mayor parte de estas citoquinas durante las primeras dos semanas de la TARGA.

En otro orden, la prevalencia inicial de deficiencia de vitamina D (definida por una concentración de 25(OH)D inferior a 75 nmol/l) se estimó en 89%. Aunque esta alteración no se correlacionó con el SIRI por TB, se verificó que los individuos que no recibieron corticoides experimentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de 25(OH)D en las primeras dos semanas de TARGA. Asimismo, la deficiencia grave de vitamina D (definida por un nivel de 25(OH)D menor de 25 nmol/l) se correlacionó con concentraciones iniciales más elevadas de factor de necrosis tumoral, IL-6 e IL-8, en forma independiente de la presencia o ausencia de SIRI.

Por consiguiente, en este análisis longitudinal, se comprobó que el incremento de las citoquinas y quimioquinas circulantes se relaciona con la aparición de SIRI por TB. Aunque la deficiencia de vitamina D no parece constituir un factor de riesgo para el SIRI, se destaca que los pacientes VIH positivos que evolucionan con esta complicación y que no reciben corticoides presentan mayor reducción de los niveles de 25(OH)D en la primera fase de la TARGA, con incremento concomitante de las citoquinas inflamatorias. Sobre la base de estas asociaciones y de los datos *in vitro* acerca de la actividad antiinflamatoria y antimicrobiana de la vitamina D, se postula la necesidad de más investigación sobre el papel de la 25(OH)D y su forma activa en el SIRI por TB. Se sugiere la evaluación del potencial uso de suplementos con vitamina D en forma previa al comienzo de la TARGA para estimar su repercusión en términos de la reducción de la incidencia de SIRI asociado con TB en pacientes VIH positivos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/insiic.php/136099](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/136099)

## 11 - La Punción con Aguja Transbronquial Guiada por Ecografía Endobronquial en las Lesiones Torácicas No Ganglionares

Yang H, Zhao H, Sun J y colaboradores

*Annals of Thoracic Medicine* 8(1):14-21, Ene 2013

La ecografía endobronquial con sonda convexa (EESC) permite realizar punción con aguja transbronquial (PATB) y ha incrementado la posibilidad de efectuar un diagnóstico en pacientes con adenopatías mediastínicas o del hilio pulmonar. Entre las afecciones que comprometen estas estructuras se incluyen las metástasis ganglionares del cáncer de pulmón,

la sarcoidosis, la tuberculosis y los linfomas. No obstante, se dispone de escasos datos acerca de la utilidad de la PATB guiada por EESC para el diagnóstico de las lesiones intratorácicas no ganglionares.

En el presente estudio retrospectivo se llevó a cabo un análisis de las historias clínicas de 552 pacientes en los que se realizó una PATB guiada por EESC en un hospital especializado. En 81 de estos enfermos se reconoció la presencia de lesiones traqueobronquiales intrapulmonares o mediastínicas de naturaleza no ganglionar, que eran accesibles a la PATB guiada por EESC de acuerdo con los datos de una tomografía computarizada. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo operador, en el contexto de la indicación previa de anestesia local con lidocaína y de la inducción de sedación con petidina y midazolam. Tras la obtención de imágenes por EESC, se determinó el tamaño de la lesión elegida y se completó la PATB con tres muestras reunidas con una aguja de 22 G. El material obtenido se procesó para el examen citológico con tinción de hematoxilina y eosina, mientras que el examen histológico se realizó con microscopía óptica tras la fijación convencional de la muestra. Los resultados de la EESC se clasificaron de acuerdo con la evaluación macroscópica en casos de ausencia de lesiones endobronquiales, presencia de compresión extrínseca sin cambios de la mucosa, lesiones de la submucosa o invasión tumoral. Los hallazgos de la PATB guiada por EESC se confirmaron en una segunda etapa con un segundo examen histopatológico orientado por toracotomía, mediastinoscopia, toracoscopía o punción guiada por tomografía computarizada. La EESC no se relaciona con complicaciones graves (neumotórax, neumomediastino o hemorragia por lesiones de los grandes vasos mediastínicos).

La media de edad de los participantes fue de 56.6 años, con un predominio de varones (52 casos). En 68 enfermos se describió una lesión intrapulmonar adyacente a la pared traqueobronquial, mientras que en los otros 13 pacientes se observó localización mediastínica. En la cohorte de 81 individuos, se diagnosticaron en total 64 neoplasias malignas (de las cuales 60 casos correspondían a cáncer de pulmón) y 17 procesos benignos (inflamación, tuberculosis, quistes mediastínicos, fibrosis, schwannomas). Mediante la PATB guiada por EESC, se reconocieron 60 neoplasias malignas, de las cuales el 85% se identificaron tanto en la citología como en la histopatología. En nueve individuos con neoplasias malignas, no pudo definirse el tipo tumoral mediante el estudio histopatológico, si bien la inmunohistoquímica permitió la confirmación en el 77.8% de estos casos. En este contexto, 57 de los 60 pacientes con cáncer de pulmón (incluidos seis sujetos con lesiones mediastínicas) pudieron ser diagnosticados por medio de la PATB guiada por EESC. En términos de la diferenciación entre lesiones malignas y benignas, la PATB guiada por EESC se asoció con una sensibilidad de 93.4%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 81.0% y una precisión diagnóstica del 95.1%.

Por consiguiente, en esta cohorte de pacientes con lesiones intratorácicas no ganglionares, la PATB guiada por EESC parece representar una técnica útil para el diagnóstico, en términos del diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas. Este procedimiento resulta efectivo y poco invasivo, con requerimientos de sedación moderada, por lo que puede realizarse en forma segura en pacientes ambulatorios.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/insiic.php/136105](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/136105)



## Contacto directo con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional.....  
 C.P. .... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

### con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Manifestaciones clínicas, diagnóstico...	• Dr. E. Giugno. Hospital del Tórax Dr. A. Cetrángolo, Vicente López, Buenos Aires, Argentina
B	Pleuresía tuberculosa como manifestación...	• Dra. A. Boschi. Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, 1429, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
1	Factores Fisiológicos y Hallazgos...	• Dr. A. A. Diaz. Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	Eficacia de la Fisioterapia en Pacientes...	• Dr. M. L. J. Bruurs. Department of General Practice, University Medical Center Róterdam, Róterdam, Países Bajos
3	El Asma Grave y el Asma No Controlada...	• Dr. S. Korn. Pulmonary Department, Mainz University Hospital, D-55131, Mainz, Alemania
4	Discordancia entre las Variables Clínicas,...	• Dr. M. E. Boulay. Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, Centre de Recherche, Québec, Canadá
5	Interleuquina 6 y Proteína C-Reactiva...	• Dr. R. Ferrari. Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), San Pablo, Brasil
6	Rinosinusitis Fúngica Alérgica	• Dra. M. Paz Silva. Section of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine and the Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, EE.UU.
7	Utilidad de la Fibrobroncoscopia...	• Dr. D. Arunabha. College of Medicine and Sagar Dutta Hospital, BF-130, Bengala, India
8	La Profilaxis con Antibióticos Parece...	• Dr. J. S. Lee. University of Ulsan College of Medicine, 138-736, Seúl, Corea del Sur
9	Predictores de Mal Pronóstico...	• Dr. S. C. Chen. National Yang-Ming University Hospital, 260, Taiwán
10	Analizan el Vínculo entre la Deficiencia...	• Dra. K. A. Wilkinson. Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, Clinical and Infectious Disease Research Initiative, Ciudad del Cabo, Sudáfrica
11	La Punción con Aguja Transbronquial...	• Dr. H. Yang. Jiaotong University of Shanghai, Shanghai, China

# Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes parámetros fisiológicos, durante la prueba de caminata de seis minutos, predice mejor la intensidad de la disnea en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve?	A) La variabilidad de la capacidad inspiratoria. B) La saturación arterial de oxígeno. C) La limitación al flujo espiratorio. D) Todos se asocian con el mismo valor predictivo.
2	¿Cuáles son los parámetros que podrían mejorar en los pacientes con asma, tratados con fisioterapia?	A) La calidad de vida. B) Los síntomas. C) La demanda de medicación antiasmática. D) Todos ellos.
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en términos de la asociación entre el asma y el nivel sérico de la vitamina D?	A) La insuficiencia vitamínica se asocia con asma grave y con asma no controlada. B) El estado vitamínico no influye en las características o la evolución del asma. C) El efecto depende del tratamiento antiasmático basal. D) El efecto se relaciona con la duración de la enfermedad respiratoria.
4	¿Cuál de los siguientes parámetros es de más utilidad para determinar el control del asma?	A) Las variables clínicas. B) Las variables fisiológicas. C) Las variables de inflamación bronquial. D) Los tres parámetros en forma combinada.
5	¿Cuál de los siguientes mediadores inflamatorios se modifica sustancialmente a largo plazo en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?	A) Los niveles de la interleuquina (IL) 6. B) Los niveles de la proteína C-reactiva. C) Ambos parámetros. D) Depende de la gravedad de la EPOC.
6	¿Cuál es el tratamiento estándar para la rinosinusitis fúngica alérgica?	A) La cirugía endoscópica de los senos paranasales (CESPN) seguida de la terapia farmacológica con corticoides. B) La CESPN seguida de antimicóticos. C) La CESPN seguida de corticoides, antimicóticos e inmunoterapia específica. D) La CESPN.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La variabilidad de la capacidad inspiratoria.	En estos enfermos, la variabilidad de la capacidad inspiratoria es el principal factor determinante de la intensidad de la disnea; dicha variable y el agotamiento muscular periférico también predicen la tolerancia al ejercicio.	A
2	Todos ellos	Una revisión de los estudios más recientes al respecto sugiere que la fisioterapia podría asociarse con efectos favorables para los enfermos con asma.	D
3	La insuficiencia vitamínica se asocia con asma grave y con asma no controlada.	Los niveles de la 25-hidroxit vitamina D por debajo de 30 ng/ml son frecuentes en los enfermos con asma grave o no controlada.	A
4	Los tres parámetros en forma combinada.	La valoración de todos los componentes es particularmente útil para determinar el control del asma, ya que en un porcentaje considerable de pacientes hay discrepancia importante entre las distintas variables.	D
5	Los niveles de la IL-6.	La concentración de la IL-6 aumenta en forma progresiva y los cambios se vinculan con un menor rendimiento funcional y mayor mortalidad.	A
6	La CESPN seguida de la terapia farmacológica con corticoides.	El tratamiento estándar de la rinosinusitis fúngica alérgica consiste en la cirugía endoscópica de los senos paranasales, seguida de la administración de corticoides. El papel de la inmunoterapia y de los antimicóticos todavía no se ha definido.	A