

Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 2, Número 2, junio 2013

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

Artículos distinguidos

- A - La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**
Nicolino Ambrosino, SIIC..... 4
- B - Obesidad y asma: consecuencias fisiopatológicas**
Hugo Ghiani, SIIC..... 9

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Características Clínicas y Tratamiento con Corticoides en la Neumonía Aguda Eosinofílica**
Kook Rhee C, Min K, Jeon K y col.
European Respiratory Journal
41(2):402-409, Feb 2013..... 14
- 2 - Factores Asociados con la Presencia de Bronquiectasias en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**
Martínez García M, Soler-Cataluña J, Perpiña-Tordera M y col.
Chest 140(5):1130-1137, Nov 2011 15
- 3 - Efectos de los Glucocorticoides Inhalatorios en los Niños sobre la Talla en la Edad Adulta**
Kelly H, Sternberg A, Strunk R y col.
New England Journal of Medicine
367(10):904-912, Sep 2012..... 17
- 4 - Consecuencias de la Apnea Obstructiva del Sueño sobre la Función Diastólica**
Wachter R, Luthje L, Pieske B y col.
European Respiratory Journal
41(2):376-383, Feb 2013..... 18

Novedades seleccionadas

- 5 - Factores Pronósticos en los Enfermos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadio II-N1**
Liu C, Hung J, Wu Y y col.
European Respiratory Journal
41(3):649-655, Mar 2013..... 20
- 6 - Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Dos Afecciones Frecuentemente Asociadas**
Macchia A, Rodríguez Moncalvo J, Tognoni G y col.
European Respiratory Journal 39(1):51-58, Ene 2012..... 21
- 7 - Establecen los Posibles Fenotipos de Asma Grave en un Grupo de Enfermos**
de Carvalho-Pinto R, Cukier A, Stelmach R y col.
Respiratory Medicine 106(1):47-56, Ene 2012 23

- 8 - Utilidad del Entrenamiento Físico con Ventilación con Presión Negativa en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Restrictiva Grave**
Ho S, Lin H, Lee K y col.
Respiratory Research 14(22), Feb 2013..... 24
- 9 - Comparan la Historia Natural del Asma en Relación con la Edad**
Tsai C, Delclos G, Camargo Jr C y col.
Annals of Allergy Asthma & Immunology
110(4):240-246, Abr 2013..... 26
- 10 - Actualización acerca de la Repercusión del Ejercicio en la Función Inmunitaria en Pacientes con Fibrosis Quística**
van de Weert-van Leeuwen P, Aret H, Beekman J y col.
Respiratory Research 14(32):1-10, Mar 2013..... 27

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

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 6, 9
Alergia B, 1, 3, 7, 9
Anatomía Patológica 1, 5, 7
Atención Primaria B, 1-4, 6, 7, 9
Bioquímica B, 1, 2, 6, 7, 9, 10
Cardiología A, 4, 6, 8, 9
Cirugía 5
Cuidados Intensivos A, 1, 2, 7
Diabetología 4, 6, 9
Diagnóstico por Imágenes B, 1, 2, 4-6
Diagnóstico por Laboratorio 1, 2, 6, 7, 9
Educación Médica 3
Endocrinología y Metabolismo B, 3, 4, 7-9
Epidemiología B, 1-9
Farmacología A, 1-3, 6, 7
Fisiatría 8
Genética Humana 7
Geriatría A, 2, 4, 5-9
Infectología 2
Inmunología B, 1, 7, 9, 10
Kinesiología 8
Medicina Deportiva 8, 10
Medicina Familiar B, 1-4, 6, 7, 9
Medicina Farmacéutica 1, 3, 6, 7
Medicina Interna A, B, 1-9
Neumonología A, B, 1-10
Neurología 4, 6
Nutrición B, 2
Oncología 5, 9
Osteoporosis y Osteopatías Médicas 9
Otorrinolaringología 4
Pediatría 1, 3, 7, 10
Reumatología 8
Salud Mental 7
Salud Pública 6, 9
Toxicología 1, 6, 9





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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouini, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzzi¹, 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. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo ValentinuZZi, 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 Galvez
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

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

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrod
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 internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie

Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Ricardo del Olmo

Comité de expertos

(en actualización)

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

Fuentes científicas

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure due to COPD acute exacerbation



Nicolino Ambrosino
Head of Pulmonary and Respiratory Intensive Care Unit, University Hospital Pisa, Pisa; Weaning and Pulmonary Rehabilitation Unit, Auxilium Vitae, Volterra, Italia

Adriano Di Paco, Weaning and Pulmonary Rehabilitation Unit, Auxilium Vitae, Volterra, Italia

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Nicolino Ambrosino, University Hospital Pisa, 56124, Pisa, Italia
nico.ambrosino@gmail.com

+ Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are relevant events in the natural course of disease. **Background:** there is strong evidence that the use of non-invasive mechanical ventilation (NIV) prevents endotracheal intubation and facilitates extubation in patients with AECOPD. **Less evidence supports this modality in exacerbations of asthma.** **Results and conclusions:** NIV should be applied under close clinical and physiological monitoring for signs of treatment failure with availability of prompt intubation. A trained team, careful patient selection and optimal choice of devices can optimize outcome of NIV.

Key words: acute respiratory failure, COPD, mechanical ventilation, non-invasive ventilation, endo-tracheal intubation

Resumen

Introducción: Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son eventos relevantes en la evolución natural de esa entidad. **Antecedentes:** Existen pruebas sólidas para el uso de la ventilación no invasiva (VNI) para evitar la intubación endotraqueal y para facilitar la extubación de los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. Hay menos datos que avalen esta modalidad para las exacerbaciones asmáticas. **Resultados y conclusiones:** La VNI debería aplicarse bajo un riguroso monitoreo clínico y fisiológico para detectar signos de insuficiencia respiratoria y con disponibilidad inmediata para la intubación. Un equipo entrenado, una cuidadosa selección de los pacientes y una elección adecuada de los instrumentos, pueden optimizar los resultados de la VNI.

Palabras clave: insuficiencia respiratoria aguda, EPOC, ventilación mecánica, ventilación no invasiva, intubación endotraqueal

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC) son eventos relevantes en la evolución natural de la enfermedad que derivan en un deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida, y un pronóstico grave a corto y largo plazo.¹ La frecuencia de las EAEPOC aumenta a medida que lo hace la gravedad de la enfermedad, y los pacientes con EPOC grave, en especial aquellos con comorbilidades graves, son los más propensos a EAEPOC más graves y a las internaciones, principalmente en los meses de invierno.²⁻⁴ Esta revisión no incluye el tratamiento farmacológico. Generalmente se recomienda una terapia escalonada tanto en el ámbito domiciliario como en el hospitalario. La aparición de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es indicación de internación, para valorar su gravedad, diagnosticar su causa, y para la administración de oxígeno con ventilación mecánica o sin ella, con un

abordaje temprano no invasivo como primera medida de intervención. Un episodio muy grave con compromiso vital requiere la internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI).⁵

En los casos de IRA, el tratamiento médico puede maximizar la función pulmonar y revertir la causa precipitante, dado que la ventilación mecánica permite "ganar tiempo". La ventilación mecánica funciona porque permite reducir la carga de los músculos respiratorios, aumentar la ventilación alveolar con el objetivo de aliviar la disnea, mejorar la oxigenación arterial y, finalmente, la hipercapnia y la acidosis respiratoria asociada.⁶ La ventilación mecánica invasiva se relaciona con complicaciones potenciales graves en función de la intubación endotraqueal (IET), por el tubo de traqueostomía, por el barotrauma o volutrauma y por la pérdida de las defensas de la vía

aérea. Luego de la extubación o con las traqueostomías prolongadas pueden aparecer otras complicaciones.⁷ La mayoría de estas complicaciones pueden evitarse mediante la ventilación mecánica no invasiva (VNI), que puede tener una efectividad similar en relación con la ventilación.⁵ La VNI reduce el riesgo de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y otras infecciones nosocomiales, al preservar los mecanismos de defensa de las vías aéreas y disminuir la necesidad de monitoreo invasivo.^{8,9} Esta modalidad es más cómoda para el paciente y le permite comer, beber, toser, usar tratamientos inhalatorios y hablar, lo que evita y reduce la necesidad de sedación.⁸⁻¹⁰ No se señalaron incrementos en los costos o en el trabajo de las enfermeras en comparación con la ventilación mecánica invasiva.^{11,12}

Según la *International Consensus Conference* de 2001,¹³ la VNI se define como cualquier forma de apoyo ventilatorio aplicado sin IET, e incluye la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), con presión positiva inspiratoria o sin ella, con sistemas ciclados por presión o ciclados por volumen, ventilación asistida proporcional (VAP), y el uso de mezclas gaseosas de oxígeno y helio (heliox). La VNI es uno de los descubrimientos más importantes en la neumonología de los últimos 20 años.^{14,15} Una búsqueda bibliográfica entre 1983 y 2010 (palabras clave: ventilación mecánica no invasiva; ventilación mecánica no invasiva e insuficiencia respiratoria aguda; ventilación mecánica no invasiva y exacerbaciones de EPOC) arroja 1 876 referencias (423 revisiones), 568 (148) y 104 (34), respectivamente.¹⁶ De hecho, un estudio realizado en 34 unidades de cuidados intensivos (UCI) en 23 países, que describió diferentes métodos de ventilación mecánica y evaluó la influencia de los trabajos aleatorizados, evaluó los hallazgos en un grupo de pacientes de 1998 y, al compararlos con resultados de 2004, encontró que el uso de la VNI había aumentado (4.4% frente a 11%).¹⁷

Esta revisión se enfocará en los recientes avances en el uso de la VNI en el tratamiento de la reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica, debida a EAEOC.

Existen pruebas sólidas del efecto de la VNI sólo en algunos casos de reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica: para evitar el uso de IET en pacientes con EAEOC o con edema pulmonar cardiogénico, en los pacientes inmunocomprometidos, y como una forma de "destete" (*weaning*) de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con EAEOC sometidos a IET.¹⁸ Los objetivos de la VNI pueden diferir según las enfermedades de base. Durante las EAEOC o el asma aguda, el objetivo es reducir la carga de los músculos respiratorios y aumentar la ventilación alveolar, para disminuir la hipercapnia y, así, mejorar la acidosis respiratoria, hasta que pueda revertirse la causa inicial.¹²

Diversos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados,¹⁹⁻²⁶ revisiones sistemáticas y metanálisis^{5,14,15,27-29} demostraron con un buen nivel de evidencia la eficacia clínica de la VNI en el tratamiento de la reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica debida a EAEOC. En comparación con el tratamiento médico tradicional solo, la VNI mejoró la supervivencia, redujo la necesidad de IET y las tasas de complicaciones, y disminuyó la estancia en la UCI. La VNI se postula como la intervención de primera elección en la ventilación en estos casos, con distintos tiempos y en diferentes lugares según la gravedad de la IRA.^{5,30,31}

Gravedad de la IRA

En los pacientes con EAEOC leves, sin acidosis respiratoria (pH > 7.35), la VNI no resultó más efectiva que el tratamiento médico tradicional para evitar la progresión de la IRA, o para reducir la mortalidad y el tiempo de internación; de hecho, la mayoría de los tratados no toleró la VNI.^{20,32,33} En los pacientes más comprometidos, con IRA moderada a grave, con los valores de pH entre 7.30 y 7.35, la VNI fue exitosa en distintos ámbitos, incluso en la sala de internación, para evitar la IET.²⁵ En los casos aun más comprometidos (pH < 7.25), las tasas de fracaso con VNI se relacionaron de manera inversa con la gravedad de la acidosis respiratoria, y aumentó hasta un 52% a 62%.^{22,24} El uso de la VNI como una alternativa a la IET no modificó las tasas de mortalidad ni la duración del apoyo ventilatorio, pero los pacientes tratados con VNI tuvieron menos complicaciones (p. ej.: NAV, "destete" difícil). Aun en estos casos graves, si bien el riesgo de fracaso es mayor, se justificaría un intento de VNI, si la IET no es estrictamente necesaria para proteger las vías aéreas, por la presencia de deterioro del sensorio o de "gasping",^{17,19,21} siempre y cuando la IET sea rápidamente accesible.

La encefalopatía grave se ha considerado una contraindicación para la VNI debido a la preocupación de que el deterioro del sensorio pudiese predisponer a la aspiración.⁵ Recientemente se informaron resultados positivos con la VNI incluso en pacientes con alteraciones del nivel de conciencia debidas a la IRA hipercápnica.^{34,35} En un estudio prospectivo de casos y controles con pacientes con EAEOC y encefalopatía hipercápnica moderada a grave, el uso de la VNI comparado con el de la ventilación mecánica invasiva, se asoció con supervivencia similar a corto y largo plazo, menos infecciones nosocomiales, y menor duración de la ventilación mecánica y de la internación en el subgrupo tratado exitosamente con VNI.³⁶

Asma

A diferencia de las EAEOC, el uso de la VNI en las exacerbaciones graves del asma que llevan a IRA está menos fundamentado. Meduri y col. informaron el uso exitoso de la VNI en 17 episodios de estado asmático,³⁷ y un estudio retrospectivo no controlado arrojó resultados favorables con la VNI en 22 pacientes con estado asmático e hipercapnia.³⁸ Dos trabajos controlados más recientes no fueron concluyentes.^{39,40} Según un reciente análisis de la base de datos Cochrane, el uso de la VNI en el asma agudo debe contemplarse como una medida "prometedora" pero "controvertida",⁴¹ mientras que el *British Thoracic Society Standards of Care Committee* sugiere que la VNI no debe usarse de forma rutinaria en el asma agudo, pero puede considerarse un intento en aquellos pacientes que no respondan rápidamente a los tratamientos tradicionales.⁴²

El destete de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con EAEOC

La VNI también se usó para facilitar el "destete" de la ventilación mecánica invasiva en los pacientes con EAEOC y con reagudizaciones de la insuficiencia respiratoria crónica que fracasan con pruebas únicas^{43,44} o múltiples⁴⁵ con piezas en T. Un metanálisis de los estudios que compararon las estrategias habituales de "destete" para lograr la extubación temprana con aplicación inmediata de la VNI, mostró resultados

favorables, entre ellos menores tasas de mortalidad, de NAV, y menor tiempo total de ventilación mecánica.⁴⁶ Las razones fisiopatológicas de estos resultados pueden ser que la VNI es tan capaz como la invasiva de reducir la carga de los músculos respiratorios y mejorar el intercambio gaseoso.⁴⁷

Claves del éxito

El éxito de la VNI en la IRA depende de diversos factores. La selección de los pacientes apropiados es crucial. La mayoría de las contraindicaciones para la VNI, enumeradas en la Tabla 1, reflejan los criterios de exclusión en los estudios aleatorizados y controlados, lo que implica que más que contraindicaciones son situaciones para las que la VNI no ha sido probada.⁴⁸ Aunque el criterio clínico es importante en la toma de decisiones, el uso de factores predictivos también puede resultar útil. La mejora en los gases en sangre arterial y en el estado del sensorio, o la respuesta de un conjunto de parámetros clínicos y fisiológicos dentro de la primera y segunda hora de la VNI se usan como predictores del éxito o del fracaso en los pacientes con EPOC.⁵⁰⁻⁵³ La falta de mejoría en estos factores predictivos, así como la presencia de contraindicaciones (Tabla 1), también pueden considerarse como criterios para la interrupción de la VNI y la intubación o reintubación. Otra cuestión en la evaluación del probable resultado de la VNI es la colonización de la vía aérea con bacilos gramnegativos no fermentadores, cuya presencia se asocia notablemente con el fracaso.⁵⁴ No obstante, aun ante una buena respuesta inicial, los pacientes con EPOC con IRA grave tratados con VNI pueden presentar un deterioro posterior (luego de más de 48 horas) y requerir con frecuencia la IET.⁵⁵

La aplicación de la VNI sigue una curva de aprendizaje. Se informó que las tasas de éxito se mantienen estables pese a la creciente gravedad de la IRA, a medida que los profesionales de la salud están mejor entrenados en la técnica.⁵⁶ En un estudio retrospectivo de cohorte en 26 UCI en Francia, el entrenamiento en la implementación de la VNI en los pacientes críticos con EAEPOC se asoció con mejoras en la supervivencia y redujo la frecuencia de infecciones intrahospitalarias.⁵⁷

El monitoreo cuidadoso es indispensable, especialmente durante el período inicial de la VNI. Un monitoreo adecuado comprende una supervisión estricta de los signos respiratorios y neurológicos por parte de enfermería, el control no invasivo de la saturación de oxígeno, de la frecuencia cardíaca, o electrocardiograma, y la presión arterial, y el uso preferencial de ventiladores con la posibilidad de supervisar las presiones de la vía aérea, el volumen espirado y el flujo de aire. El monitoreo depende fundamentalmente del lugar donde se haga la VNI, y puede determinar los resultados de la intervención.

La selección de pacientes debe contemplar el lugar disponible para realizar la VNI.⁵⁸ Diversos estudios aleatorizados y controlados respaldan la efectividad de la VNI en la UCI, el sector respiratorio intermedio de la UCI, la sala de internación^{19,25,59,60} y la sala de guardia.⁶¹ A pesar del éxito demostrado con la VNI en los pacientes con EAEPOC, las tasas de su utilización varían enormemente entre diferentes hospitales de agudos, aun dentro de una misma región.⁶²⁻⁶⁴ Una serie de casos presentada recientemente informó la efectividad de la VNI incluso en pacientes con IRA moderada a grave

Tabla 1. Contraindicaciones de la ventilación no invasiva.

- Paro cardiorrespiratorio
- Encefalopatía grave
- Hemorragia gastrointestinal grave
- Inestabilidad hemodinámica grave con angina inestable o sin ella
- Cirugía o traumatismo facial
- Obstrucción de la vía aérea superior
- Incapacidad de proteger la vía aérea con riesgo de aspiración o no
- Incapacidad de controlar las secreciones

(pH < 7.25) secundaria a EAEPOC en salas generales de internación.⁶⁵

La poca tolerancia a la máscara, las lesiones cutáneas y las fugas figuran entre los factores que determinan el fracaso de la VNI y la necesidad de IET,¹⁸ por lo tanto la interfaz es un tema crucial que afecta los resultados. Si bien la máscara facial generalmente se considera la primera opción para aplicar la VNI en la IRA, las máscaras nasales tuvieron tasas de éxito similares y aun mayor tolerabilidad que las orofaciales.⁶⁶ Un estudio fisiológico señaló que el volumen interno de las máscaras no parece ejercer un efecto de espacio muerto sobre el intercambio gaseoso en el corto plazo, en la ventilación por minuto o en el esfuerzo del paciente.⁶⁷ En conjunto, estos resultados indican que en la práctica clínica las interfaces pueden intercambiarse, siempre y cuando se realicen los ajustes de los parámetros del ventilador. Una estrategia posible en el tratamiento inicial con la VNI de una reanudación de insuficiencia respiratoria crónica podría ser el uso de una máscara facial como primera opción, y luego cambiarla por una nasal si la VNI debiera prolongarse, para mayor comodidad del paciente al reducir las complicaciones relacionadas con la facial.⁶⁸

Recientemente, se utilizó un casco para disminuir la incomodidad, la necrosis cutánea por presión, la irritación ocular y la distensión gástrica. Sin embargo, algunas características mecánicas, como su gran volumen y el collar blando, podrían dificultar la interacción del paciente con el ventilador, en comparación con las máscaras faciales. En voluntarios sanos se observó un aumento en el tiempo de retraso y en los esfuerzos inspiratorios ineficaces. Cuando se agregó una resistencia, el esfuerzo inspiratorio y la asincronía con el ventilador aumentaron, y la depuración del dióxido de carbono empeoró.^{70,71} Las máscaras faciales y los cascos fueron tolerados por igual por los pacientes y ambos fueron efectivos en la mejora del intercambio gaseoso y en la reducción del esfuerzo inspiratorio. Sin embargo, el casco fue menos eficiente en disminuir este último y empeoró la interacción entre el paciente y el ventilador.⁷² En un estudio fisiológico reciente que comparó la máscara facial con el casco, este resultó en mayor esfuerzo muscular inspiratorio y empeoró la sincronía ventilador-paciente, pero la diferencia se anuló al aumentar tanto la presión de soporte como la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y al usar una mayor tasa de presurización. Estos ajustes específicos mejoraron el retraso en el disparo, en comparación con el uso del casco sin ellos. La tolerancia fue igual con los distintos métodos.⁷³ Además, un informe reciente sugiere la necesidad de un sistema permanente de monitoreo y alarma con el uso de CPAP con el casco para reducir el riesgo de falla accidental en la provisión de gases.⁷⁴ Más allá de la interfaz elegida, se ha propuesto una adecuada adaptación a la cara y el uso de filtros para virus y bacterias en el sistema de

VNI, entre la máscara y el puerto de exhalación, para disminuir el riesgo de transmisión de infecciones del tracto respiratorio, con el peligro consiguiente para los agentes de salud.⁷⁵

En la teoría, la VNI podría aplicarse con modalidades ventilatorias similares a través de un tubo endotraqueal o de una cánula de traqueostomía. En la realidad, la disponibilidad y las circunstancias de los ventiladores son diferentes.⁷⁶ La ventilación por máscara se implementa en forma casi exclusiva mediante ventiladores ciclados por presión, aunque no se observaron diferencias en las tasas de éxito con los ventiladores ciclados por volumen.⁷⁷ Además, la VAP, otra forma de asistencia ventilatoria que se caracteriza por su proporcionalidad y su adaptabilidad a la intensidad y a los tiempos de los patrones respiratorios espontáneos, se usó como una forma experimental de VNI, y resultó efectiva para mejorar los gases en sangre arterial y para reducir el trabajo respiratorio en la EPOC grave.⁷⁸ Sin embargo, en un estudio multicéntrico, la VAP no demostró ser clínicamente superior al uso de la presión de soporte con máscara.^{79,80}

No hay normativas definitivas referidas a los parámetros ventilatorios. Los niveles teóricos de las presiones inspiratorias y espiratorias indicadas en cada enfermedad (por ej.: presión de soporte máxima inspiratoria para aumentar el volumen corriente y la PEEP, para compensar el umbral de la carga impuesta por la PEEP intrínseca en los pacientes con EPOC) pueden variar según se use una máscara o un tubo endotraqueal. La decisión debe contemplar la capacidad de reducir el trabajo respiratorio al aportar un nivel de presión adecuado, frente al malestar y a la mayor fuga de aire que pueden aparecer con presiones más altas. De hecho, el acoplamiento del paciente a los parámetros ventilatorios es el factor clave para la elección de éstos.⁸¹

La presencia de fugas de aire es prácticamente una constante en la VNI, y puede afectar el mecanismo de disparo del ventilador, la fracción inspirada de oxígeno entregada y la humidificación del aire. El ajuste de la velocidad del flujo inspiratorio es importante para reducir esas pérdidas.⁸² Puede haber diferencias en función del ventilador utilizado (domiciliario o de UCI). Los ventiladores domiciliarios pueden compensar fugas significativas, mientras que los de las UCI generalmente no pueden lidiar con grandes pérdidas y debe ajustarse la sensibilidad del mecanismo de disparo para evitar el autodisparo, y la asincronía entre el paciente y el ventilador,⁸³⁻⁸⁵ que representa uno de los principales problemas de la VNI durante los episodios de IRA⁸⁶ y en la ventilación de largo plazo en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.⁸⁷ Un estudio de laboratorio⁸⁸ confirmó que las fugas interfieren con funciones fundamentales de los ventiladores de la

UCI. En términos generales, los modos de VNI pueden corregir parte de estas interferencias, pero con grandes variaciones de eficiencia según las máquinas. Los médicos deben estar atentos a estas diferencias cuando utilizan la VNI con un ventilador de UCI, aunque debieran preferir los diseñados específicamente para esta modalidad.

En sujetos normales, la humidificación por calor durante la VNI nasal alivia los efectos de las fugas de volumen corriente por la boca, y la resistencia nasal y mejora la comodidad general. Esta humidificación debe ser considerada como una parte del abordaje de los pacientes con síntomas nasales, una vez que se ha minimizado la fuga. Hay dos dispositivos de humidificación que se usan con los ventiladores de UCI: los sistemas activos (HH de *heated humidifiers*) y los pasivos (HME de *heated and moisture exchanges*). Un estudio fisiológico sugiere que el HME incrementa notablemente el esfuerzo respiratorio en comparación con el HH, en la VNI durante las EAPOC.⁸⁹ Incluso se demostró que durante la VNI, el espacio muerto aumentado del HME puede afectar la función ventilatoria y el intercambio gaseoso desfavorablemente, y reducir la efectividad de la VNI en pacientes con IRA.⁹⁰ Durante la ventilación con casco, la humidificación puede ser difícil o imposible. El impacto de la humidificación sobre el éxito o el fracaso de la VNI es aún área de especulación.^{91,92}

El uso de una mezcla de helio-oxígeno (heliox) resultó alentador en la VNI durante las EAPOC, y en el asma,⁹³⁻⁹⁸ más allá de que un estudio reciente multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, en 7 UCI, no pudo demostrar una superioridad estadística durante la VNI para evitar las tasas de IET en las EAPOC.⁹⁹ El uso de heliox es problemático dada la poca disponibilidad de sistemas aprobados para este fin, y la falta de estudios aleatorizados y controlados debidamente diseñados para definir su papel en la VNI en las EAPOC.¹⁰⁰

Conclusiones

La VNI tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con EAPOC. Incluso en condiciones en las que la efectividad de la VNI está fuertemente respaldada, los pacientes deben ser monitoreados minuciosamente en busca de signos de fracaso terapéutico para intubarlos rápidamente, para evitar una crisis. El uso de la VNI por parte de un equipo entrenado y con experiencia, la cuidadosa selección de los pacientes y la elección del lugar adecuado para el procedimiento deberían mejorar los resultados. Debe quedar claro que la VNI no es la panacea, ni un modo de ventilación mecánica opcional de menor calidad. Por otro lado, no puede reemplazar a la IET en todos los casos.

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

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estas ventajas caracteriza al uso de ventilación mecánica no invasiva en sujetos con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

A, El menor riesgo de neumonía asociada con la ventilación mecánica; B, La menor necesidad de monitorización invasiva; C, La reducción de la necesidad de sedantes; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/113133 y en la página 30 de este fascículo.

Cómo citar este artículo: Ambrosino N, Di Paco A. La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(2):4-8, Jun 2013.

How to cite this article: Ambrosino N, Di Paco A. Non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure due to COPD acute exacerbation. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(2):4-8, Jun 2013.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. MacIntyre N, Huang YC. Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 5:530-535, 2008.
2. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 179:369-374, 2009.
3. Clini EM, Ambrosino N. Non pharmacological treatment and relief of symptoms. *Eur Respir J* 33:218-228, 2008.
4. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Medicine* 7:40, 2009; doi:10.1186/1741-7015-7-40.
5. Ambrosino N, Vagheggin G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 31:874-886, 2008.
6. Laghi F, Tobin MJ. Indications for mechanical ventilation. In Tobin MJ, (ed). Principles & practice of mechanical ventilation. 2nd Ed. McGraw-Hill, New York, pp, 129-162, 2006.
7. Epstein SK. Complications associated with mechanical ventilation. In: Tobin MJ (ed): Principles & practice of mechanical ventilation. 2nd Ed. McGraw-Hill, New York, pp. 877-902, 2006.
8. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 284:2361-2367, 2000.
9. Hess DR. Noninvasive positive pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 50:924-929, 2005.
10. Mukhopadhyay A, Dela Pena E, Wadden B, Procyshyn M, Keang Lim T. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 24:474.e1-5, 2009.
11. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fracchia C, Rubini F. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 111:1631-1638, 1997.
12. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:540-577, 2001.
13. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283-291, 2001.
14. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 374:250-259, 2009.
15. Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care* 54:116-124, 2009.
16. www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez; accessed April 21, 2010.
17. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 177:170-177, 2008.
18. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 35:2402-2407, 2007.
19. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 341:1555-1557, 1993.
20. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9:1240-1245, 1996.
21. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Chest* 114:1636-1642, 1998.
22. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 28:1701-1707, 2002.
23. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1799-1806, 1995.
24. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817-822, 1995.
25. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 355:1931-1935, 2000.
26. Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 30:1303-1310, 2004.
27. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004104, 2004.
28. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 138:861-870, 2003.
29. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:185-189, 2003.
30. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:361-370, 2006.
31. Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 28:1691-1694, 2002.
32. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care* 50:610-616, 2005.
33. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 133:756-766, 2008.
34. González Díaz G, Carrillo Alcaraz A, Pardo Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 127:952-960, 2005.
35. Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Nava S. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest* 128:1657-1666, 2005.
36. Scala R, Nava S, Conti G, et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 33:2101-2108, 2007.
37. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 110:767-774, 1996.
38. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 27:486-492, 2001.
39. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med* 8:1128-1135, 2001.
40. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot, prospective, randomized, placebo controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 123:1018-1025, 2003.
41. Ram FS, Wellington S, Rowe BH, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004360, 2005.
42. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57:192-211, 2002.
43. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 128:721-728, 1998.
44. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160:86-92, 1999.
45. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:70-76, 2003.
46. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anaesth* 53:305-315, 2006.
47. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in COPD patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 164:638-641, 2001.
48. Elliott MW. Non-invasive ventilation for acute respiratory disease. *Brit Med Bull* 72:83-97, 2004.
49. Kelly BJ, Matthey MA. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest* 104:1818-1824, 1993.
50. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 50:755-757, 1995.
51. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. on behalf of the Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 25:348-355, 2005.
52. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of non-invasive mechanical ventilation. *Respir Care* 49:295-303, 2004.
53. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, Lane S, Calverley PMA. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 64:857-862, 2009.
54. Ferrer M, Ioanes M, Arancibia F, Marco MA, De la Bellacasa J P, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 33:2003-2009, 2005.
55. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 55:819-825, 2000.
56. Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, Fracchia C, Nava S. Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years. *Intensive Care Med* 29:519-525, 2003.
57. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 290:2985-2991, 2003.
58. Ambrosino N, Corrado A. Obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure. In: JF Muir, AK Simonds, N. Ambrosino. Noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir Mon* 41:24-36, 2008.
59. Carrera M, Marín JM, Antón A, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 24:473.e7-14, 2009.
60. Corrado A, Roussos C, Ambrosino N, et al. Respiratory intermediate care units: a European survey. European respiratory society task force on epidemiology of respiratory intermediate care in Europe. *Eur Res J* 20:1343-1350, 2002.
61. Briones Claudett KH, Briones Claudett MH, Chung Sang Wong MA, Andrade MG, Cruz CX, Esquinas A, Diaz GG. Noninvasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypercapnic neurological deterioration in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 15:127-133, 2008.

B - Obesidad y asma: consecuencias fisiopatológicas

Obesity and asthma: physiopathological implications



Hugo Ghiani

Médico Especialista Jerarquizado en Alergia, Profesor Adjunto de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Acceda a este artículo en
siic Salud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Hugo Ghiani,
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología
Clínica, 45 Nro. 1488, La Plata, Argentina
hmgiani@intramed.net.ar



+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales del autor.

Abstract

There is evidence in medical literature that reinforces our awareness that obese patients are prone to suffer from bronchial asthma, no matter their age or gender. However, it is not clear which agents cause this. It has been suggested that the associated co-morbidities; hormonal changes, hyper caloric diet, lack of exercise, genetic factors and immunological mechanisms caused by cellular factors released by adipose tissue may be responsible for the mechanical effects that influence the respiratory system's function in obese people. The aim of this revision is to analyze the latter issue. Adipose tissue is formed by two types of tissue; white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue. White adipose tissue is located beneath the skin (subcutaneous fat) and around the internal organs (visceral fat). From the immune-inflammatory point of view, WAT plays a primary role. Adipocytes and macrophages are very important cells characterized by the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine. Leptin, with a pro-inflammatory effect, and adiponectin with an anti-inflammatory effect are adipokines released by adipocytes. TNF-alpha is produced by macrophages which could have a pro-inflammatory action. WAT produces other cytokines which affect the respiratory tract. So far, it has been impossible to confirm confirmed that asthma in obese people is the consequence of these immune mechanisms.

Key words: asthma, obesity, adipokines, cytokines, adipose tissue

Resumen

La bibliografía ofrece información de que la obesidad predispone a padecer asma bronquial, sin importar la edad ni el sexo; pero no está claro cuáles son los agentes causales. Se postula como responsables a los efectos mecánicos que influyen sobre la función respiratoria en los obesos, las enfermedades comórbidas, la influencia hormonal, la dieta hipercalórica, sumado a la falta de ejercicio, factores genéticos y los mecanismos inmunitarios causados por los mediadores celulares liberados por el tejido adiposo. El tejido adiposo está formado por dos partes, el marrón y el blanco. Este último se encuentra a nivel subcutáneo y visceral. Desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio es el tejido adiposo blanco el que desempeña el papel principal. Los adipocitos y los macrófagos son células que cobran relevancia por ser productoras de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La leptina, de efecto proinflamatorio, y la adiponectina, antiinflamatoria, son adipocinas secretadas por los adipocitos. El factor de necrosis tumoral alfa es producido por macrófagos y tendría una acción proinflamatoria. El tejido adiposo blanco produce también otras citoquinas con efectos sobre el tracto respiratorio. Hasta la fecha no se puede afirmar que el asma de los obesos sea consecuencia de estos mecanismos inmunes.

Palabras clave: asma, obesidad, adipocinas, citoquinas, tejido adiposo

Introducción

Para comenzar a analizar del impacto de la obesidad en la inflamación asmática es necesario definir primero qué se entiende por obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza como variable para su determinación el índice de masa corporal (IMC), que es el cociente entre el peso, medido en kilogramos, sobre la talla, en metros, elevada al cuadrado. De esta forma se clasifica como de bajo peso a las personas con un IMC < 18.5 kg/m²; de peso normal a las que se encuentran entre 18.5 y 25 kg/m²; se considera sobrepeso entre 25 y 30 kg/m², y obesas a aquellas con IMC superior a 30 kg/m². La *American Heart Association* a su vez divide la obesidad en moderada –con un IMC entre 30 y 35 kg/m²–; grave, entre 35 y 40 kg/m², y mórbida cuando el IMC es superior a los 40 kg/m².

En la literatura hay innumerables trabajos que encuentran la obesidad como un factor predisponente para la aparición de asma, tanto en adultos,¹⁻¹⁸ como en niños.¹⁹⁻³⁴ Otros tantas investigaciones buscan relacionar la obesidad con la atopia.³⁵⁻⁴¹ Hay estudios que demuestran que los obesos padecen formas más graves de asma que las personas con peso normal.⁴²

También hay trabajos que prueban que en los asmáticos los días libres de síntomas disminuyen a

medida que aumenta el índice de masa corporal.⁴³

Incluso un metanálisis publicado en el 2007 concluye que los obesos tienen un 50% más probabilidades de padecer asma que las personas de peso normal, como también que la incidencia es similar en ambos sexos.⁴⁴

Ultimamente ya no sólo se relaciona la obesidad con el asma sino que también se demostró que en las mujeres, el diámetro de cintura mayor de 88 cm aumenta el riesgo de asma más allá del IMC.⁴⁵

El problema empieza cuando se intenta explicar cómo y por qué la obesidad aumenta el riesgo de contraer asma. Cuáles son actores fisiopatológicos que participan en este hecho. Son los efectos mecánicos de la obesidad como el aumento del trabajo respiratorio; el incremento del consumo de O₂ y la producción de CO₂; es la restricción pulmonar (aumenta el trabajo respiratorio, reduce la capacidad residual funcional, causa el cierre precoz de la vía aérea y reduce la ventilación máxima); son las comorbilidades de la obesidad como la hipertensión arterial, las dislipidemias, el reflujo gastroesofágico, la diabetes tipo 2 y las apneas que casi siempre están presentes en las personas obesas; es la influencia hormonal, principalmente en las mujeres; es el tipo de dieta altamente calórica sumado a la falta de actividad física; es causada por factores genéticos,

como por ejemplo el gen de la familia de moléculas *resistin-like molecules b* (RELM-b), que se vincula con la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y asma en ratas; es debido primordialmente a los procesos inmunitarios desencadenados por el tejido adiposo, o es la suma de todos los factores.

De ahora en adelante se revisará la información existente respecto del papel que desempeñan los mecanismos inmunitarios provocados por el tejido adiposo.

Mecanismos inmunitarios

Antes de abordar el tema es necesario repasar la anatomofisiología del tejido adiposo. Está formado por dos tipos de tejido, el tejido adiposo marrón, cuya función principal estaría limitada a mantener el calor corporal, especialmente en los neonatos, y el tejido adiposo blanco, que representa el mayor porcentaje y que funciona como reservorio de energía. A su vez, este último se encuentra localizado a nivel subcutáneo y a nivel visceral y es el que participaría en forma activa en los procesos de inflamación inmunitaria.

Si bien está constituido por distintos tipos celulares, desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio los más importantes son los macrófagos y los adipocitos. Los primeros son originados en la médula ósea y migran hacia el tejido adiposo blanco, donde, ya maduros, pueden unirse formando células gigantes multinucleadas similares a las de los granulomas. Son la principal fuente de factor de necrosis tumoral alfa TNF-alfa además de producir interleuquina 6 (IL-6), proteína quimiotáctica de macrófagos 1, otras citoquinas y quimioquinas, y probablemente las adipoquinas resistina y adiposina. El término adipoquinas se refiere a aquellas citoquinas que son producidas casi exclusivamente por el tejido adiposo blanco. Los adipocitos tienen la característica de no dividirse, aunque pueden aumentar su diámetro hasta 20 veces y su volumen cientos de veces. Producen las adipoquinas más importantes desde el punto de vista inflamatorio: leptina, adiponectina, visfatina y adiposina; además de liberar también IL-6, proteína quimiotáctica de macrófagos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y otros factores. Hay una serie de mediadores que también son producidos por el tejido adiposo blanco pero todavía no se conoce a ciencia cierta su origen; tal es el caso del antagonista del receptor de la IL-1, la proteína C-reactiva (PCR), la eotaxina, las IL-18 y 8, y la proteína macrofágica 1.⁴⁶

Leptina

La leptina, que tendría un papel proinflamatorio importante, se encuentra elevada en los obesos asmáticos incluyendo a los niños.⁴⁷

Esta adipoquina es una proteína de 16 kDa. Su papel primordial es controlar el apetito estimulando el centro hipotalámico de la saciedad. Protege a los linfocitos T (LT) de la apoptosis, incrementa la proliferación de LT *naïve* y disminuye la población de LT de memoria. Los activa produciendo un cambio hacia la línea LT *helper* 1 productores de IL-12. A nivel monocítico aumenta la activación y la liberación de citoquinas además de incrementar la fagocitosis. En la célula endotelial aumenta la expresión de moléculas de adhesión y promueve el estrés oxidativo. También disminuye la activación del sistema nervioso simpático aumentando el tono de la musculatura lisa bronquial.⁴⁶

La leptina tiene como blanco los eosinófilos a través de los receptores que presentan en su membrana, produce un aumento considerable de su supervivencia,⁴⁸ y también produciría un aumento de los polimorfonucleares (PMN), principalmente neutrófilos, en la vía aérea de los asmáticos luego de la provocación con endotoxina.⁴⁹

No cabe duda de que la leptina y su receptor están involucrados en la homeostasis del epitelio bronquial del asmático; curiosamente, su expresión decrece en el asma no controlada grave y se correlaciona en forma inversa con el proceso de remodelación de la vía aérea,⁵⁰ que a su vez está promovido por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta).

Adiponectina

La otra adipoquina importante es la adiponectina. Circula a niveles de microgramos, a diferencia de los nanogramos en que lo hace la leptina. Su papel principal es la regulación de la sensibilidad a la insulina y se comporta como un mediador antiinflamatorio. Es producida en forma de monómeros, que luego se unen constituyendo trímeros. La unión de tres a cuatro trímeros forma oligómeros. A nivel sérico no circula en la forma monomérica. La actividad leucocitaria regularía su función a través de la elastasa, que cliva la molécula. En los obesos se encuentra en valores significativamente menores que en las personas de peso normal. Esto probablemente sea consecuencia de que el TNF-alfa, aumentado en personas con IMC elevado, frenaría su producción.⁴⁶

La adiponectina incrementa la glucogenólisis y la oxidación de ácidos grasos, además de disminuir la gluconeogénesis, la fagocitosis macrofágica y la proliferación de la línea mielomonocítica. A nivel de los monocitos reduce la liberación de TNF-alfa e IL-6 e incrementa la de IL-10 y del antagonista del receptor de la IL-1, esto se debería a un efecto inhibitorio sobre el factor de transcripción factor nuclear kappa B (NFkB). En la célula endotelial produce la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM), de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y selectina E. También produciría la reversión del efecto de la resistina.⁴⁶

La provocación con aeroalérgenos a pacientes asmáticos sensibilizados no modifica los niveles séricos de adiponectina.⁵¹

Otras adipoquinas y mediadores celulares

La resistina, que debe su nombre a la resistencia a la insulina, pertenece a la familia de las moléculas RELM. En las personas obesas su nivel sérico puede estar aumentado, normal o disminuido. Se produce en los macrófagos del tejido adiposo blanco estimulados por citoquinas proinflamatorias. En las células endoteliales aumenta la producción de la proteína 1 quimiotáctica de macrófagos así como la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1. Incrementaría la actividad del factor de transcripción NFkB en todas las células blancas, y a nivel linfocitario produciría un cambio hacia la línea T *helper* 2.⁵²

La adiposina y la visfatina son las adipoquinas menos estudiadas. La primera de ellas es el factor D, que restringe la vía alterna del complemento, es liberada tanto por adipocitos como por macrófagos/monocitos y sus niveles séricos pueden estar normales o aumentados en los obesos. La visfatina es producida y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo blanco visceral,

activa el receptor de insulina, se comporta como factor estimulante de colonias pre-B y prolongaría la vida de los neutrófilos. El inhibidor 1 del activador del plasminógeno inhibe las vías de la plasmida y fribrinolítica, es liberado por los adipocitos y se encuentra aumentado en los obesos. En la vía aérea contribuiría en la producción de hiperreactividad bronquial (HRB) y cumpliría un papel importante en el proceso de remodelación del paciente asmático.⁴⁶

El 30% de la IL-6 es producida y liberada por el tejido adiposo blanco. Sus niveles se encuentran aumentados en los sujetos obesos y cumple un papel fundamental en la estimulación, crecimiento y activación de los linfocitos B maduros. El TNF-alfa es liberado por los macrófagos y produce un incremento en la producción de citoquinas del tipo LT *helper* 2; incrementa la contractilidad del músculo liso bronquial e induce la HRB. Tiene la capacidad de aumentar la producción de leptina y de IL-6 y de frenar la de adiponectina.⁴⁶

La eotaxina, una quimioquina del grupo CC, potente activadora y quimiotáctica de eosinófilos, también se encuentra elevada en los individuos obesos, es producida mayormente por el tejido adiposo blanco visceral. Luego de activar los eosinófilos provoca la liberación de IL 4, 5 y 13 y de las proteínas catiónicas, básica mayor y otras que causan daño en el epitelio bronquial.⁵³

El alto IMC con niveles aumentados de PCR está relacionado con un incremento en la gravedad del asma, por lo menos en los niños.⁵⁴

El estudio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) en los asmáticos, 20 minutos después de la prueba de provocación con metacolina, muestra que en los obesos se produce un retraso en la recuperación. Si bien esto puede ser debido a la inflamación inmunitaria analizada, también puede ser atribuido a los cambios estructurales que presentan en la vía aérea, como también a otras causas.⁵⁵

Inmunoglobulina E y óxido nítrico

Cuando se busca relacionar la obesidad con la inmunoglobulina E (IgE) se encuentra un número menor de estudios y en la mayoría de ellos no se establece dicha relación. Algunos, como el realizado por Matsuda y su grupo en Kurume, Japón, encontraron una correlación positiva entre IgE y leptina; pero dicho estudio cuenta con muy pocos casos para ser significativo; además, si bien existen hallazgos de que la obesidad predispone al asma, hasta la fecha no hay trabajos epidemiológicos que demuestren lo propio respecto de la rinitis, la dermatitis atópica, la urticaria u otras atopias.⁵⁶

Por el contrario, hay trabajos más recientes que concluyen que los individuos obesos no atópicos tienen más riesgo de padecer asma que los atópicos.⁵⁷

También se estudió qué ocurría con el óxido nítrico exhalado (NOE) en pacientes asmáticos obesos. Los resultados fueron opuestos a los esperados, es decir que la asociación entre ellos fue negativa, a mayor IMC menores cantidades de NOE.⁵⁸

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los recuentos de células del *septum* bronquial realizados en asmáticos y no asmáticos con distinto IMC.⁵⁹

Más aun, hay estudios que muestran que la obesidad está relacionada con el asma en adultos, pero no se encontró un papel significativo de la leptina, la adiponectina y la PCR.⁶⁰ Otros encontraron una asociación inversa entre adiponectina y NOE y sus autores manifiestan que es improbable que la leptina y la adiponectina sean los responsables de la asociación entre asma y obesidad.⁶¹

Discusión

Por todo lo expuesto y analizando la información científica actual, se debe coincidir con la revisión de Matricardi y col., que si bien sólo hace referencia a la relación entre obesidad y asma en niños, es aplicable a cualquier edad. En esa revisión se destaca que todavía hay más preguntas que respuestas. ¿Es consistente la información aportada que vincula la obesidad con el asma en los niños? Todos los estudios longitudinales analizados confirman la relación entre asma y obesidad en niños. Los de sección cruzada no. ¿Cuáles son los fenotipos asmáticos involucrados? La asociación entre obesidad y atopia no pudo ser demostrada aún. ¿Qué datos obtenidos son confusos y controversiales. ¿Qué comienza primero, el asma o la obesidad? Los trabajos incluidos en la revisión descartan que el asma pueda causar obesidad. ¿Esta asociación afecta sólo a las niñas? Se podría afirmar que sólo en algunos "períodos ventana" del desarrollo. ¿La obesidad es causa de asma o sólo la empeora? La limitación respiratoria de los niños obesos asmáticos está más relacionada con su percepción sintomática que con el agravamiento del asma.⁶²

Conclusión

Se puede afirmar que se observa una disminución notable de los días libres de asma con el aumento del índice de masa corporal y que ya sea la obesidad un factor etiológico del asma o un factor agravante de asma preexistente hay datos objetivos que demuestran que la reducción de peso en los sujetos obesos mejora tanto la sintomatología como la función respiratoria.

Debido a la falta de certezas en los conocimientos actuales es que se regresa a la pregunta inicial: ¿cómo y por qué la obesidad aumenta el riesgo de contraer asma? Seguramente, con mayor número de estudios comencemos a encontrar la respuesta.

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuáles es el tipo celular del tejido adiposo que se considera de mayor importancia desde el punto de vista inmunitario?

A, Los macrófagos; B, Las células endoteliales; C, Los timocitos; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/114591 y en la página 30 de este fascículo.

Cómo citar este artículo: Ghiani H. Obesidad y asma: consecuencias fisiopatológicas. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(2):9-12, Jun 2013.

How to cite this article: Ghiani H. Obesity and asthma: physiopathological implications. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2(2):9-12, Jun 2013.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey. *Am J Epidemiol* 150:255-262, 1999.
2. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 56:4-8, 2001.
3. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1835-1840, 2001.
4. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy* 32:831-837, 2002.
5. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey*. *Thorax* 57:1028-1033, 2002.
6. Del Rio Navarro BE, Fanghanel G, Berber A, et al. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 13:118-123, 2003.
7. Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system. *Ann Epidemiol* 13:666-673, 2003.
8. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76-79, 2003.
9. Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, et al. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med* 98:29-37, 2004.
10. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma* 41:521-526, 2004.
11. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 159:2582-2588, 1999.
12. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long-term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 320:827-832, 2000.
13. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 57:581-585, 2002.
14. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 155:191-197, 2002.
15. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, et al. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol* 158:165-174, 2003.
16. Ford ES. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults. *J Asthma* 40:733-739, 2003.
17. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 24:116-121, 2004.
18. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 125:2046-2052, 2004.
19. Von Kries R, Hermann M, Grunert VP, Von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 56:318-322, 2001.
20. Figueroa-Munoz JJ, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 56:133-137, 2001.
21. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 58:1031-1035, 2003.
22. Tantisiria KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 58:1036-1041, 2003.
23. To T, Vidykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 144:162-168, 2004.
24. Romieu I, Mannino DM, Redd SC, McGeehin MA. Dietary intake, physical activity, body mass index, and childhood asthma in the Third National Health And Nutrition Survey (NHANES III). *Pediatr Pulmonol* 38:31-42, 2004.
25. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 56:845-850, 2001.
26. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1344-1349, 2001.
27. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 158:406-415, 2003.
28. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 36:514-521, 2003.
29. Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health* 94:1531-1537, 2004.
30. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 170:78-85, 2004.
31. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, et al. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax* 58:1061-1065, 2003.
32. Mai XM, Gaddlin PO, Nilsson L, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 14:184-192, 2003.
33. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 37:43-49, 2004.
34. Dezateux C, Lum S, Hoo AF, et al. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis. *Thorax* 59(1):60-66, 2004.
35. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 29:323-329, 1999.
36. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 56:835-838, 2001.
37. Von Kries R, Hermann M, Grunert VP, Von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 56:318-322, 2001.
38. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy* 32:831-837, 2002.
39. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 58:1031-1035, 2003.
40. Xu B, Jarvelin MR, Pekkanen J. Body build and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 105(2 Pt 1):393-394, 2000.
41. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin MR. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 12:166-170, 2002.
42. Lavoie K, Bacon S, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory Medicine* 100:648-657, 2006.
43. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 27:495-503, 2006.
44. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 175:661-666, 2007.
45. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, Delfino RJ, Gilliland F, McConnell R, Bernstein L, Clarke CA, Reynolds P. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax* 64:889-893, 2009.
46. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115:911-9, 2005.
47. Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 115:1102-4, 2005.
48. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 116:1228-34, 2005.
49. Alexis N, Peden D. Inflammatory response of the airway to inhaled endotoxin correlates with body mass index in atopic patients with asthma but not in normal volunteers. *J Allergy Clin Immunol* 117(5):1185-6, 2006.
50. Bruno A, Pace E, Chanez P, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 124:230-7, 2009.
51. Sood A, Qualls C, Seagrave JC, et al. Effect of specific allergen inhalation on serum adiponectin in human asthma. *Chest* 135:287-294, 2009.
52. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 314:415-419, 2004.
53. Vasudevan A, Wu H, Xydakis A, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91:256-261, 2006.
54. Michelson P, Williams L, Benjamin D, Barnato A. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:381-385, 2009.
55. Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 115:1102-4, 2005.
56. Matsuda K, Nishi Y, Okamoto Y, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: A link between obesity and allergy? *J Allergy Clin Immunol* 117(3):705-6, 2006.
57. Barranco P, Delgado J, Sastre J, et al. Obesity is not associated with mild asthma diagnosis in a population of Spanish adults. *Journal of Asthma* 46:867-871, 2009.
58. Barros R, Moreira A, Fonseca J, et al. Obesity and airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 117(6):1501-2, 2006.
59. Todd D, Armstrong S, D'Silva L, Allen C, Hargreave F, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clinical and Experimental Allergy* 37:1049-1054, 2007.
60. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 64:770-777, 2009.
61. Sutherland T, Sears M, McLachlan C, Poulton R, Hancox R. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:101-107, 2009.
62. Matricardi P, Grüber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clinical and Experimental Allergy* 37:476-484, 2007.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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

1 - Características Clínicas y Tratamiento con Corticoides en la Neumonía Aguda Eosinofílica

Kook Rhee C, Min K, Jeon K y colaboradores

Catholic University of Korea; Korea University; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

[Clinical Characteristics and Corticosteroid Treatment of Acute Eosinophilic Pneumonia]

European Respiratory Journal 41(2):402-409, Feb 2013

La neumonía aguda eosinofílica es una forma infrecuente de neumonía. En los pacientes con indicación de tratamiento con corticoides, la administración de estos fármacos durante 2 semanas se asocia con la misma evolución que la terapia por 4 semanas, independientemente de la presencia de insuficiencia respiratoria.

La hipoxemia aguda, los infiltrados pulmonares difusos y el aumento de los eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA), en ausencia de enfermedad infecciosa, sugieren el diagnóstico de neumonía aguda eosinofílica (NAE). La NAE es una afección infrecuente, motivo por el cual la evolución clínica y radiográfica todavía no se conoce con precisión. Se sabe, sin embargo, que la enfermedad responde muy bien al tratamiento con corticoides, utilizados en dosis variables; la duración óptima de la terapia tampoco se definió. Al menos tres grupos han referido la remisión espontánea de los síntomas. En la presente serie de 137 pacientes con NAE se estudiaron las características clínicas y la evolución asociada con el tratamiento con corticoides. Además, los autores compararon la eficacia de la terapia con corticoides, administrados durante 2 o 4 semanas.

Pacientes y métodos

Se identificaron todos los pacientes con NAE asistidos en el *Armed Forces Capital Hospital* de Corea del Sur entre 2007 y 2010. El diagnóstico definitivo de NAE se basó en los criterios de Philit modificados, es decir síntomas respiratorios y fiebre de inicio agudo y menos de un mes de evolución, infiltrados difusos bilaterales en la radiografía de tórax, 25% o más de eosinófilos en el LBA o neumonía eosinofílica en el estudio histopatológico y ausencia de otras causas de eosinofilia pulmonar, por ejemplo exposición a drogas o toxinas e infecciones. Se incluyeron pacientes con hipoxemia o sin ella.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas y clínicas, los antecedentes de tabaquismo y los parámetros de laboratorio, incluso el cociente entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FIO₂). Cuando los antecedentes sugirieron posible neumonía de origen parasitario se efectuaron los estudios necesarios. Todos los pacientes fueron sometidos a tomografía computarizada (TC) de alta resolución. Los pacientes con insuficiencia

respiratoria (cociente PaO₂/FIO₂ ≤ 300 o taquipnea [> 30 por minuto]) recibieron 60 mg de metilprednisolona por vía intravenosa cada 6 horas durante 3 días y, luego, prednisolona por vía oral en dosis de 30 mg dos veces por día. En los enfermos sin insuficiencia respiratoria se indicaron 30 mg de prednisolona por vía oral dos veces por día. En los pacientes sin deterioro importante de los parámetros respiratorios y con síntomas leves no se indicaron corticoides. Entre 2007 y 2008 el tratamiento se prolongó por 4 semanas; a partir de ese año, la duración se redujo a la mitad con la finalidad de minimizar los efectos adversos.

La TC de seguimiento se realizó a los 14 días de comenzado el tratamiento. Los datos se presentan como medianas; las variables categóricas se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher mientras que los parámetros continuos se evaluaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney. Mediante coeficientes de correlación de Spearman se analizaron las asociaciones entre el cociente PaO₂/FIO₂ al momento de la internación y la evolución clínica. Se determinó el porcentaje de enfermos con persistencia de los infiltrados pulmonares en la TC realizada en el día 14.

Resultados

Entre 2007 y 2010, 160 pacientes con posible NAE fueron incorporados al registro hospitalario; en 137 de ellos el diagnóstico de NAE se confirmó. Todos los enfermos fueron hombres jóvenes de 19 a 21 años; el 99% fumaba al momento de su evaluación. Entre los 125 pacientes que habían modificado recientemente el hábito de fumar, el tiempo que transcurrió entre que comenzaron a fumar o que incrementaron el número de cigarrillos fumados por día y el inicio de los síntomas fue de 17 días. El 12% de los enfermos tenía antecedentes clínicos de alergia. El 95%, 92% y 88% de los pacientes presentaron tos, disnea y fiebre. En el 67% de los casos se auscultaron rales inspiratorias; el 79% debió ser internado en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El 58% de los enfermos presentó insuficiencia respiratoria (cociente PaO₂/FIO₂ < 300); sin embargo, sólo 3 pacientes requirieron ventilación mecánica asistida.

El 71% de los enfermos presentó leucocitosis y el 32% tuvo eosinofilia periférica (> 500 células/μl). La mediana del cociente PaO₂/FIO₂ al momento de la consulta fue de 284.3. El LBA se realizó el primer día en todos los casos; la mediana de eosinófilos en el LBA fue de 40% (35% a 53%); también se encontró aumento del porcentaje de linfocitos. En el LBA no se aislaron bacterias, hongos o parásitos.

Los hallazgos más comunes en la primera TC fueron las opacidades en vidrio esmerilado (97% de los casos) y el derrame pleural (88%). En el 68% de los enfermos se observó engrosamiento de los tabiques interlobulares y el 52% de los pacientes tuvo nódulos centrolobulillares; en todos los enfermos se observaron nódulos mal definidos. El 37% de los pacientes presentó consolidación pulmonar y el 18% mostró engrosamiento del paquete broncovascular. Las consolidaciones del espacio aéreo fueron más frecuentes en los enfermos con insuficiencia respiratoria (47% en comparación con 19% en los pacientes sin insuficiencia respiratoria, p = 0.002).

El 92% de los enfermos fue tratado con corticoides al momento del diagnóstico; 90 de estos 127 pacientes



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

recibieron metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días, seguida de prednisolona por vía oral; los 37 enfermos restantes fueron tratados únicamente con corticoides por vía oral. En 42 sujetos, el tratamiento se prolongó por 4 semanas y en 85 enfermos se mantuvo durante 2 semanas. Diez enfermos no recibieron corticoides y mejoraron espontáneamente. Todos los síntomas mejoraron luego de una mediana de 7 días; la disnea mejoró en el transcurso de los 3 días. El recuento de eosinófilos en sangre periférica se redujo a 129 células/ μ l, a los 7 días de comenzada la terapia con corticoides. Sin embargo, el recuento volvió a aumentar (284 células/ μ l) 14 días después del tratamiento.

En el 15% de los enfermos, los infiltrados pulmonares y el derrame pleural persistieron en la radiografía realizada el séptimo día en tanto que en la TC realizada en el día 14 se observaron infiltrados pulmonares en el 10% de los enfermos y derrame pleural en el 2% de los casos.

El 20% de los pacientes presentó efectos adversos asociados con el tratamiento; 1, 12 y 14 enfermos tuvieron herpes zóster, dolor epigástrico y dispepsia, respectivamente.

La gravedad de la insuficiencia respiratoria se correlacionó en forma inversa con la mejora de la disnea ($p = -0.329$; $p < 0.001$), la interrupción de la terapia con oxígeno ($p = -0.463$, $p < 0.001$) y la permanencia en la UCI ($p = -0.287$, $p = 0.003$). Todos los enfermos fueron dados de alta completamente asintomáticos y sin anomalías radiográficas. Sólo se produjo una recurrencia de NAE en un enfermo que retomó el hábito de fumar a los 44 días de haberlo interrumpido.

El tratamiento con corticoides durante 4 semanas se indicó con mayor frecuencia en los pacientes con fiebre y rales inspiratorios; asimismo, en estos enfermos, los niveles de la proteína C-reactiva y el recuento de neutrófilos en el LBA fueron más altos y el cociente $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ fue más bajo. Luego de considerar los parámetros clínicos, radiológicos y bioquímicos basales, la diferencia entre los grupos de tratamiento en la media ajustada del intervalo hasta la defervescencia de la enfermedad, la desaparición de la disnea y la mejora de todos los síntomas fue de 0.11, 0.57 y -0.04 días, respectivamente. La diferencia en la resolución de las anomalías radiológicas fue de 6.92%. La frecuencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Discusión

La NAE es una enfermedad infrecuente; en el presente estudio, sin embargo, se analizó un mayor número de pacientes en comparación con las series anteriores, como consecuencia de las características particulares del sistema médico de Corea. De hecho, en ese país, todos los soldados deben ser tratados en hospitales militares y el *Armed Forces Capital Hospital* es la única institución terciaria en la que realiza broncoscopia, motivo por el cual todos los enfermos con diagnóstico presuntivo de NAE son derivados a ese hospital. Los hallazgos confirman las características clínicas y radiográficas referidas en estudios anteriores y demuestran que el tratamiento con corticoides durante sólo 2 semanas es eficaz.

La etiología de la NAE no se conoce; sin embargo, se ha sugerido que el tabaquismo podría ser un factor desencadenante. El 99% de los enfermos evaluados en la presente ocasión fumaba y se comprobó una relación temporal importante entre el inicio y el reinicio del hábito o el aumento del número de cigarrillos fumados por día y la aparición de los síntomas. Frecuentemente, los enfermos con NAE presentan insuficiencia respiratoria que motiva la respiración mecánica asistida. El 60% de los enfermos estudiados en esta ocasión tuvo insuficiencia respiratoria aguda y reducción de la oxigenación. Sin embargo, sólo 3 pacientes debieron ser tratados con respiración mecánica asistida. Al igual que en los

trabajos anteriores, un porcentaje considerable de individuos mejoró espontáneamente. La información en conjunto, por lo tanto, avala la amplia variabilidad clínica de la enfermedad.

Todos los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con corticoides por vía intravenosa u oral; en la mayoría de los casos, los infiltrados pulmonares desaparecieron en el transcurso de los 7 días posteriores al inicio de la terapia con corticoides. Sin embargo, las TC realizadas 14 días más tarde revelaron la persistencia de los infiltrados pulmonares y del derrame pleural en un porcentaje significativo de pacientes.

Las recidivas, aunque infrecuentes, pueden aparecer en los enfermos con NAE tratados exitosamente con corticoides. La recurrencia podría vincularse con los cambios en el hábito de fumar.

En las series anteriores se utilizaron múltiples esquemas de corticoides; un abordaje frecuente consiste en la administración de 60 a 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa cada 6 horas seguida de 40 a 60 mg por vía oral, con descensos graduales en el transcurso de 2 a 6 semanas. Sin embargo, añaden los autores, la duración óptima de la terapia aún no se ha establecido. En el presente estudio, el tratamiento con corticoides durante 2 semanas fue igual de eficaz que la terapia durante 4 semanas, en términos de la resolución de los síntomas y de las anomalías radiográficas.

Conclusión

Los resultados de este ensayo sugieren que los síntomas respiratorios asociados con la NAE son sumamente variables, desde la disnea leve hasta la insuficiencia respiratoria grave. El tratamiento con corticoides durante 2 semanas parece ser tan eficaz como la terapia prolongada. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para confirmar esta observación, concluyen los autores.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136998

2 - Factores Asociados con la Presencia de Bronquiectasias en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Martínez García M, Soler-Cataluña J, Perpiña-Tordera M y colaboradores

Hospital General Requena, Valencia, España

[Factors Associated With Bronchiectasis in Patients With COPD]

Chest 140(5):1130-1137, Nov 2011

Las bronquiectasias son frecuentes en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada o grave. Las bronquiectasias se asocian con mayor obstrucción bronquial, mayor colonización bacteriana y riesgo más alto de exacerbaciones agudas.

Tanto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como las bronquiectasias (BT) son afecciones frecuentes, especialmente en los sujetos de edad avanzada. Ambos trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos y no es infrecuente que estén presentes en el mismo enfermo. Además, algunos grupos sugirieron una asociación entre la EPOC y las BT. De hecho, se han encontrado BT en hasta el 50% de los enfermos con EPOC moderada a grave de modo tal que esta última podría ser un factor de riesgo de BT. Aunque la información todavía no es definitiva, es

posible que los enfermos con EPOC y BT presenten mayor inflamación bronquial, mayor colonización bacteriana de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y exacerbaciones infecciosas agudas más prolongadas. En este contexto, los enfermos con EPOC y BT deberían ser tratados precozmente y en forma intensiva. En el presente trabajo, los autores identificaron los factores asociados con la presencia de BT en pacientes con EPOC moderada a grave.

Pacientes y métodos

La investigación tuvo un diseño prospectivo; entre 2004 y 2006 fueron reclutados 106 enfermos con EPOC, definida en presencia de un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) < 70% y reversibilidad del VEF₁ inferior a 15% (o 200 ml) luego de la inhalación de broncodilatadores. Los enfermos presentaban EPOC moderada (VEF₁ ≤ 70%) o grave (VEF₁ ≤ 50%).

Los pacientes no debían haber presentado exacerbaciones agudas de la EPOC en las 6 semanas previas al estudio. Todos los enfermos fueron sometidos a tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) para detectar BT (definidas según los criterios de Naidich y colaboradores). No se consideraron las BT pequeñas presentes únicamente en un único segmento pulmonar ya que éstas pueden observarse en un porcentaje considerable de sujetos sanos.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el hábito de fumar, las características clínicas (con especial atención a la expectoración crónica y la disnea, valorada con la *Medical Research Council Scale* [MRCs]), la cantidad diaria de esputo, valorada con escalas semicuantitativas (menos de 10 ml, 10 a 30 ml y más de 30 ml) y los tratamientos. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de proteína C-reactiva (PCR), alfa₁-antitripsina y albúmina, como marcadores de inflamación sistémica y del estado nutricional. También se tuvieron en cuenta los valores de gases en sangre y los resultados de la espirometría previa a la inhalación de 200 µg de salbutamol y la posterior a ésta. Se registraron las exacerbaciones agudas y los tratamientos indicados. Mensualmente se efectuaron estudios microbiológicos de esputo (n = 6 en total para cada paciente). Las muestras fueron aptas cuando presentaron menos de 25 células epiteliales escamosas por campo de bajo aumento y más de 25 leucocitos por campo de gran aumento. Los cultivos positivos fueron aquellos en los cuales se comprobaron ≥ 10³ unidades formadoras de colonias por ml. Se identificaron las especies de MPP. La colonización bacteriana crónica se definió en presencia de al menos tres muestras de esputo positivas, en tres oportunidades distintas.

Para los análisis estadísticos, los enfermos se clasificaron según la presencia o ausencia de BT; las comparaciones se efectuaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney y de *chi* al cuadrado según el caso. En los modelos de regresión se consideraron las siguientes variables: cursos de antibióticos, utilización de corticoides por vía oral, consultas a las salas de guardia e internaciones en el año previo. Se identificaron los factores asociados con la presencia de BT.

Resultados

La muestra para el análisis abarcó 92 enfermos con EPOC moderada a grave, de 71.3 años en promedio. El 99% era de sexo masculino. El 55.4% tenía EPOC grave y el resto, EPOC moderada. El 57.6% de los pacientes presentó BT (72.5% de los enfermos con EPOC grave y 34.7% con EPOC moderada; p = 0.01). Cinco pacientes habían tenido tuberculosis y 35 tenían antecedentes de al menos una neumonía; 21 de estos últimos presentaban BT. En 16 de los 21 enfermos, la

neumonía ocurrió luego del diagnóstico de BT. Los pacientes con EPOC y BT (n = 53) estuvieron más sintomáticos, refirieron mayor expectoración y presentaron índices más altos de exacerbaciones pulmonares, mayor inflamación sistémica (a juzgar por los niveles de fibrinógeno), peor estado nutricional (según la concentración de albúmina), obstrucción bronquial más grave, más cultivos positivos para MPP y mayor colonización crónica por MPP.

En el 42.4% de los enfermos se aislaron MPP al menos en una muestra de esputo; 20 pacientes tuvieron colonización crónica por MPP en tanto que 24 sujetos presentaron MPP en una única muestra de esputo. *Haemophilus influenzae* fue el germen patógeno que se aisló con mayor frecuencia (46.2% de los cultivos positivos en una única oportunidad y 50% de los cultivos que sugirieron colonización crónica por MPP).

La obstrucción bronquial grave (VEF₁ ≤ 50%; *odds ratio* [OR] de 3.87; p = 0.001), el aislamiento de MPP en al menos una ocasión (OR de 3.59; p = 0.014) y la necesidad de internación por exacerbaciones agudas de la EPOC en el año previo (OR de 3.07; p = 0.037) fueron factores predictivos independientes de la presencia de BT.

Discusión

Según los resultados del presente estudio, la obstrucción bronquial grave, los cultivos de esputo positivos para MPP y el antecedente de al menos una exacerbación aguda en el año previo son factores asociados en forma significativa con la presencia de BT en los enfermos con EPOC. La prevalencia de BT en el ensayo fue del 57.6%; en la mayoría de los casos fueron de tipo cilíndrico y se localizaron en los lóbulos inferiores. Los hallazgos coinciden con los de un trabajo anterior y confirman la alta frecuencia de BT, más del 70%, en los pacientes con EPOC moderada a grave. De hecho, la obstrucción bronquial grave (VEF₁ de 50% o menos) fue el factor que mejor predijo la presencia de BT.

Es posible, señalan los autores, que los MPP liberen productos proteolíticos y generen inflamación crónica, mecanismos potencialmente involucrados en la fisiopatología de las BT. En cambio, a diferencia de otros trabajos, la colonización por *P. aeruginosa* (n = 7) no fue un factor asociado en forma significativa con la presencia de BT. Aun así, seis de estos siete pacientes tuvieron BT.

Previamente, un grupo había sugerido que las BT se asocian con exacerbaciones más prolongadas de la EPOC; en el presente estudio se incluyeron enfermos con exacerbaciones más graves y éstas predijeron la detección de BT. Por último, señalan los autores, el 99% de la población evaluada en la presente ocasión fue de sexo masculino y, esencialmente, trabajadores de áreas rurales. Los resultados, por lo tanto, no pueden extrapolarse a las mujeres con EPOC.

Los factores de riesgo identificados en esta ocasión se asocian con una probabilidad del 99% de BT en tanto que, en ausencia de ellos, la probabilidad sería inferior al 25%. Los hallazgos son especialmente útiles a la hora de identificar aquellos enfermos en quienes estaría indicada la TCAR. Aunque el diseño del estudio no permite establecer causalidad, las observaciones justifican el tratamiento precoz con antibióticos y el seguimiento microbiológico más intensivo en los enfermos con EPOC y BT.

En conclusión, los resultados del presente estudio en pacientes con EPOC moderada a grave indican que la obstrucción bronquial grave, el aislamiento de MPP y el antecedente de internación por exacerbaciones agudas de la EPOC en el año previo se asocian con la presencia de BT. Los datos también sugieren que los sujetos con EPOC y BT tienen una evolución clínica más desfavorable. Sin embargo,

concluyen los autores, se requieren estudios a mayor escala para establecer conclusiones definitivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/137004

3 - Efectos de los Glucocorticoides Inhalatorios en los Niños sobre la Talla en la Edad Adulta

Kelly H, Sternberg A, Strunk R y colaboradores

University of New Mexico, Albuquerque, EE.UU.

[Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height]

New England Journal of Medicine 367(10):904-912, Sep 2012

El seguimiento prolongado de los participantes del Childhood Asthma Management Program demostró que la disminución inicial de la talla relacionada con el tratamiento con corticoides inhalatorios persiste en la edad adulta; sin embargo, la reducción no es progresiva ni acumulativa.

Si bien los corticoides inhalatorios (CI) representan la terapia de primera línea para los niños con asma persistente, esta forma de tratamiento siempre ha motivado preocupación por sus posibles efectos deletéreos sobre la velocidad de crecimiento, especialmente en los niños prepuberales. De hecho, al menos 3 estudios indicaron una disminución de la velocidad de crecimiento lineal de 0.5 a 3 cm (1 cm en promedio) en el transcurso de los primeros años que siguen al inicio de la terapia con CI.

No obstante, añaden los autores, la deficiencia en la talla no sería progresiva ya que la velocidad de crecimiento vuelve a la normalidad pocos años después de comenzado el tratamiento. Aun así, los efectos de los CI sobre la talla final todavía no se conocen con precisión; los resultados de los trabajos al respecto mostraron resultados contradictorios.

En el contexto del *Childhood Asthma Management Program* (CAMP), los autores estimaron que los niños tratados con budesonida durante 4.3 años en promedio tendrían la misma talla final en comparación con los pacientes que habían recibido nedocromil o placebo. Sin embargo, este fenómeno no se observó: la talla final en los niños tratados con budesonida no llegó a los valores registrados en los pacientes del grupo placebo, luego de otros 4.8 años de seguimiento (9.1 años de observación en total), momento en el cual los enfermos tuvieron entre 12 y 23 años. El objetivo del presente estudio fue analizar las modificaciones en la velocidad de crecimiento y en la talla final a más largo plazo, en la población del CAMP.

Pacientes y métodos

Los autores recuerdan que entre 1993 y 1995 se llevó a cabo el reclutamiento para la investigación original; un total de 1 041 niños de 5 a 13 años con asma leve o moderada fueron asignados a los tres grupos de tratamiento (budesonida, nedocromil o placebo). En el trabajo se comparó la eficacia y seguridad de la budesonida, en inhalador de polvo seco, en dosis de 200 µg dos veces por día, nedocromil en inhalador de polvo seco en dosis de 16 mg/día y placebo. En los tres grupos, el salbutamol fue la medicación de rescate. Al final del estudio, luego de un seguimiento promedio de 4.3 años, los participantes ingresaron a la fase de observación del ensayo, durante la cual recibieron tratamiento antiastmático según criterio del profesional sobre la base de las pautas del

National Asthma Education and Prevention Program. Durante los primeros 4.5 años de seguimiento, la talla se valoró cada 6 meses; en los próximos 8 años se determinó una o dos veces por año. La talla adulta se determinó a los 24.9 años en promedio. Para las evaluaciones de la talla se utilizaron estadiómetros; la talla adulta se definió como la media de todas las mediciones realizadas a los 18 años o más en las mujeres y a los 20 años o más en los varones. También se aplicó un grupo de definiciones alternativas.

Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con modelos de regresión múltiple, con ajuste según 8 variables de confusión: edad, grupo étnico, sexo, características clínicas, talla, duración del asma (< 3 años, 3 a < 7 años y 7 años o más), gravedad del asma (leve o moderada) y presencia o ausencia de pruebas cutáneas positivas para alérgenos. Las variables categóricas y continuas se evaluaron con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t*, respectivamente. Mediante modelos de regresión de la talla según la edad se determinó la velocidad de crecimiento para cada participante, en los dos primeros años del estudio. Las diferencias entre los grupos se analizaron para cada sexo, entre los 5 y 15 años. En análisis secundarios se realizó el ajuste correspondiente según la dosis diaria de CI en los primeros dos años del estudio, con ajuste según las características demográficas, la exposición intrauterina al humo del cigarrillo, la dosis total de prednisona utilizada durante todo el período de observación hasta alcanzar la talla adulta, los patrones del asma, el desarrollo físico y el estado de la vitamina D al momento del reclutamiento.

Resultados

La muestra del presente trabajo abarcó 943 sujetos de los 1 041 participantes del CAMP. El 96.8% de las mediciones se obtuvo de mujeres de al menos 18 años de edad o de varones de 20 años como mínimo; en cambio, el 3.2% correspondió a las mediciones más recientes. Para el 9.4% de los pacientes no se dispuso información sobre la talla final.

La talla promedio ajustada en la edad adulta fue 1.2 cm más baja en los enfermos tratados con budesonida respecto del grupo placebo (171.1 cm en comparación con 172.3 cm; $p = 0.001$). Por el contrario, la talla promedio ajustada en los pacientes asignados a nedocromil fue semejante a la que se observó en el grupo placebo (172.1 cm; $p = 0.61$). La deficiencia de la talla final en el grupo de budesonida, respecto del placebo, fue más importante en las mujeres (-1.8 cm, $p = 0.001$), en comparación con los varones (-0.8 cm, $p = 0.10$). Sin embargo, el efecto de la budesonida sobre la talla adulta no difirió significativamente en relación con el sexo ($p = 0.10$ para la interacción). La deficiencia de la talla también fue más importante en los enfermos más jóvenes al momento del reclutamiento y en los participantes de raza blanca, respecto de los sujetos de otros grupos étnicos; no obstante, los efectos de la budesonida no difirieron en forma sustancial en relación con la edad al momento del reclutamiento ($p = 0.12$ para la interacción), la raza ($p = 0.50$) o la duración del asma al momento del inicio del estudio ($p = 0.35$). La deficiencia en la talla promedio ajustada en el grupo de budesonida, respecto del grupo placebo, fue de 1.3 cm (intervalo de confianza [IC] del 95%: -1.7 a -0.9) después de 2 años de tratamiento y de 1.2 cm (IC 95%: -2.0 a -0.4) al final del estudio CAMP. Esta deficiencia persistió hasta la edad adulta, aunque sin progresiones posteriores.

Se registraron diferencias en las curvas de la velocidad de crecimiento por edad entre los niños que recibieron budesonida o placebo, en el transcurso de los dos primeros años del estudio ($p = 0.007$ para las mujeres y $p < 0.001$ para los hombres). En los pacientes de ambos sexos, las diferencias en la reducción de la velocidad de crecimiento observada en

los dos primeros años de tratamiento fueron más importantes en los pacientes prepuberales: niñas de 5 a 10 años, $p = 0.001$; niñas de 11 a 15 años, $p = 0.54$; varones de 5 a 11 años, $p < 0.001$ y varones de 12 a 15 años, $p = 0.57$.

En los análisis de sensibilidad que evaluaron los participantes para los cuales la reducción de la talla adulta se calculó a partir de la edad ósea al final de la investigación, las diferencias entre el grupo de tratamiento con budesonida y el grupo placebo se mantuvieron numéricamente semejantes a las encontradas en los análisis primarios; éstas persistieron significativas cuando se aplicaron las 7 definiciones alternativas de talla en la edad adulta. No se observaron interacciones entre el grupo de estudio y cualquiera de las covariables de modo tal que los resultados obtenidos en los 943 participantes podrían extrapolarse a los de la totalidad de la cohorte del CAMP.

En el curso de los 4 a 6 años de investigación, la dosis promedio total ajustada de CI fue de 636.1 mg en el grupo de budesonida, 88.5 mg en el grupo de nedocromil y 109.4 mg en el grupo placebo ($p < 0.001$ y $p = 0.14$, respectivamente). Durante el seguimiento posterior a la finalización del estudio fue de 381 mg, 347.9 mg y 355 mg, en el mismo orden ($p = 0.55$ y $p = 0.87$, respectivamente). Las dosis diarias más altas de CI se asociaron con menor talla en la edad adulta (-0.1 cm por cada $\mu\text{g}/\text{kg}$ de aumento en la dosis de los CI; $p = 0.007$). Igualmente, la menor talla en la edad adulta se vinculó con la raza hispana ($p < 0.001$), el sexo femenino ($p < 0.001$), el estadio Tanner más avanzado ($p < 0.001$), la menor talla ($p < 0.001$), el índice de masa corporal más alto ($p < 0.001$), la enfermedad más prolongada ($p < 0.001$), la presencia de pruebas cutáneas positivas ($p < 0.001$) y la insuficiencia de vitamina D (≤ 30 ng/ml; $p = 0.004$). En cambio, la dosis acumulada de prednisona desde el inicio del estudio hasta que se alcanzó la talla adulta no afectó este último parámetro ($p = 0.76$).

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento prolongado con CI, comenzado entre los 5 y los 13 años, se asocia con una deficiencia de la talla en los dos primeros años que siguen al inicio de la terapia y que el déficit persiste en la edad adulta. Sin embargo, no fue progresivo ni acumulativo. Los resultados se confirmaron en distintos análisis de sensibilidad en los que se aplicaron definiciones alternativas de la talla en la edad adulta y en los cuales los datos no existentes se abordaron de diversa forma.

En el único estudio longitudinal realizado a la fecha en pacientes seguidos hasta la edad adulta, el tratamiento prolongado con CI no afectó la talla final. Sin embargo, las características metodológicas de las investigaciones no fueron comparables.

La deficiencia de la velocidad de crecimiento que se comprobó en el presente estudio en los enfermos asignados a la terapia con budesonida ocurrió esencialmente en los niños prepuberales. Dos trabajos previos en enfermos tratados con beclometasona revelaron resultados similares. Por su parte, el intervalo más prolongado entre el diagnóstico del asma y el reclutamiento y la presencia de atopia fueron factores que predijeron en forma independiente la talla final, tal como han referido otros grupos. Por ejemplo, en una investigación, el tratamiento con CI se asoció con baja estatura en los enfermos con diagnóstico de asma antes de los 3 años. Los resultados ponen de manifiesto la importancia de seleccionar aquellos CI con índices terapéuticos más altos.

Los hallazgos del presente estudio indican que la reducción del crecimiento que se observa en los primeros años que siguen al inicio del tratamiento con CI en los niños prepuberales persiste hasta la edad adulta. Sin embargo, a la hora de asesorar a los padres, ellos deben conocer también los efectos favorables de los CI sobre el control del asma. La

dosis de CI debería ser la más baja posible, asociada con los beneficios esperados, con el fin de reducir al máximo el riesgo de reducción de la talla, concluyen los especialistas.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/137013

4 - Consecuencias de la Apnea Obstruktiva del Sueño sobre la Función Diastólica

Wachter R, Luthje L, Pieske B y colaboradores

Georg-August-University Göttingen, Göttingen, Alemania

[Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Diastolic Function]

European Respiratory Journal 41(2):376-383, Feb 2013

En los enfermos con factores de riesgo de disfunción diastólica, la presencia de apnea obstructiva del sueño moderada a grave se asocia en forma independiente con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Se estima que alrededor de la mitad de los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC) tiene fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal; en los pacientes con IC y FEVI preservada (ICFEP), la disfunción ventricular diastólica parece ser el trastorno subyacente más importante. La ICFEP es más frecuente en los sujetos de edad avanzada y se asocia con la hipertensión arterial, la diabetes y la fibrilación auricular. La evolución de los pacientes con ICFEP internados por IC suele ser igual de desfavorable que la de los enfermos con IC y FEVI reducida. Sin embargo, a diferencia de lo que sucedió en este último caso, el pronóstico de los enfermos con ICFEP no ha mejorado en los últimos años.

Numerosos trabajos sugirieron las consecuencias cardiovasculares adversas de la apnea obstructiva del sueño (AOS); aunque los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interacción son muy complejos, la activación simpática, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la disfunción de los genes del reloj biológico seguramente tienen un papel decisivo. Además, la AOS representa un factor de riesgo de hipertensión arterial; en este contexto, el tratamiento adecuado de la AOS podría mejorar la evolución cardiovascular. De hecho, en un estudio en enfermos normotensos sin enfermedad cardiovascular, la terapia con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mejoró la función ventricular diastólica. Por su parte, al menos 4 estudios demostraron que la CPAP puede revertir el remodelado cardíaco, funcional y estructural. Por el momento, sin embargo, se desconoce la importancia fisiopatogénica de la AOS en la disfunción diastólica y en la IC diastólica. Según los autores, la AOS podría ser un trastorno importante, aunque a menudo inadvertido, involucrado en la disfunción diastólica. Por ende, en el presente estudio, se determinaron los patrones de la respiración durante el sueño y la función diastólica en una amplia cohorte de enfermos con factores de riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos

En el contexto del *Diastolic-Chronic Heart Failure* (DIAST-CHF), se reclutaron 1 732 miembros de la *German Competence Network*, con riesgo de presentar IC (estadio A o B de la *American Heart Association/American College of Cardiology*) o con signos y síntomas de IC (estadio C). Los participantes debían tener entre 50 y 85 años y al menos un factor de riesgo de disfunción diastólica (hipertensión arterial, diabetes, apnea del sueño, enfermedad aterosclerótica y

signos o síntomas de IC). Los enfermos fueron sometidos a evaluación clínica sistemática, estudios de laboratorio, electrocardiograma y prueba de caminata en 6 minutos; además, completaron cuestionarios de calidad de vida y de trastornos psicológicos. En un subestudio, los pacientes también realizaron poligrafía, con monitorización simultánea de la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la movilidad de la pared torácica. Los episodios de apnea obstructiva se definieron en ausencia de flujo aéreo nasal y en presencia de movimientos torácicos; estos últimos estuvieron ausentes en los episodios de apnea central. Las hipopneas se establecieron con una reducción de 50% o más del volumen corriente y desaturación de oxígeno de 3% o mayor. Según el índice de apneas e hipopneas (IAH), los enfermos se clasificaron en 3 grupos: sin AOS (IAH < 5 eventos por hora); AOS leve (5 a 14 eventos por hora) y AOS grave (IAH igual o superior a 15 eventos por hora). Los parámetros ecocardiográficos se interpretaron según las pautas de la *American Society of Echocardiography*; específicamente, se tuvieron en cuenta la velocidad máxima de flujo transmitral precoz (E) y tardío (A), el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica; mediante estudio Doppler tisular se conocieron las ondas de flujo de la parte medial y lateral del anillo mitral (e' y a'); se calculó el cociente E/e' , el volumen de la aurícula izquierda y el índice de volumen de la aurícula izquierda. El volumen de fin de diástole y de fin de sístole del ventrículo izquierdo y la FEVI se valoraron con el método de Simpson; el índice de masa del ventrículo izquierdo se calculó con la fórmula de Devereux (g/cm^2).

Según los resultados de la ecocardiografía y del estudio Doppler tisular, se diagnosticó función diastólica normal, disfunción diastólica leve y disfunción diastólica con aumento de las presiones de llenado. Las comparaciones estadísticas se efectuaron con pruebas ANOVA, de la *U* de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado o de Kruskal-Wallis según el caso.

Resultados

Un total de 378 de 1 283 sujetos de Göttingen aceptó participar en la presente investigación. Veintiún pacientes tenían AOS grave (IAH > 30 eventos por hora); en general, la AOS fue frecuente en los enfermos con factores de riesgo cardiovascular: 39% no tuvo AOS, 40% presentó AOS leve y 22% reunió los criterios de AOS moderada a grave. Los pacientes con AOS fueron de más edad y, por lo general, de sexo femenino; tuvieron mayor índice de masa corporal y tendieron a presentar presión arterial sistólica más alta en comparación con los individuos sin AOS; la frecuencia de IC fue mayor en los sujetos con AOS. Las pruebas funcionales respiratorias fueron similares en todos los enfermos.

La mediana de tiempo de registro poligráfico fue de 461 minutos; el índice de desaturación, la saturación mínima de oxígeno y el puntaje en la escala *Epworth Sleepiness Scale* se asociaron con el IAH.

La función sistólica del ventrículo izquierdo fue normal en todos los participantes; sin embargo, el remodelado del ventrículo izquierdo fue más importante en los enfermos con AOS a juzgar por el mayor diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole y los mayores volúmenes del ventrículo izquierdo. Todos los parámetros sugestivos de hipertrofia de ventrículo izquierdo fueron más frecuentes en los enfermos con IAH más alto. Aunque las variables convencionales de la función diastólica no se asociaron con la AOS, los índices de disfunción diastólica en el estudio Doppler tisular fueron anormales en los pacientes con AOS: reducción de e' y aumento E/e' y de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

La disfunción diastólica se asoció significativamente con la AOS. El 45% de los enfermos con IAH < 5 eventos por

hora, en comparación con el 57% de los pacientes con AOS leve y el 70% de los sujetos con AOS moderada a grave, tuvieron indicios ecocardiográficos compatibles con disfunción diastólica ($p = 0.002$). Además, la disfunción diastólica fue más grave en los enfermos con AOS más importante ($p = 0.004$). El volumen de la aurícula izquierda se correlacionó en forma significativa con el IAH ($r = 0.259$; $p = 0.002$), con el índice de masa corporal ($r = 0.225$; $p < 0.001$) y con la edad ($r = 0.141$; $p = 0.008$).

En los modelos de variables únicas, la edad, el IAH, el índice de desaturación, la frecuencia cardíaca, el índice de masa corporal (IMC), la terapia con antagonistas de los receptores de angiotensina y la masa del ventrículo izquierdo se asociaron con la disfunción diastólica. Sin embargo, en los modelos de variables múltiples, sólo la edad, el IMC, el IAH y la frecuencia cardíaca predijeron, en forma independiente, la disfunción diastólica. En los modelos en los cuales se excluyeron los enfermos con IC o con FEVI < 50%, los resultados fueron prácticamente los mismos (en este caso, el IMC dejó de ser un factor significativo).

Discusión

En el presente estudio, la AOS moderada a grave fue un factor de riesgo de disfunción diastólica. Además, la prevalencia de AOS (IAH igual o superior a 15) fue de 21.6%, más alta que la que se registra en la población general, pero similar a la que ha sido referida en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. La mayor frecuencia encontrada en la presente ocasión probablemente obedezca a la inclusión de pacientes de más de 50 años y con al menos un factor de riesgo de disfunción diastólica.

Los resultados coinciden con los de algunas investigaciones previas a pequeña escala; no obstante, una ventaja importante del presente trabajo es que la valoración de la funcionalidad diastólica se realizó con Doppler tisular, el procedimiento no invasivo considerado, actualmente, de elección. El riesgo de disfunción diastólica en asociación con la AOS moderada a grave fue similar al que ha sido referido por otros grupos en relación con la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria. Los mecanismos involucrados en las asociaciones, sin embargo, todavía no se conocen. Aun así, se han descrito efectos negativos de la apnea del sueño sobre la estructura y función del ventrículo izquierdo, posiblemente atribuibles a trastornos del sistema nervioso autónomo, la inflamación, la disfunción del endotelio, el control de la glucemia y el estrés oxidativo, entre otros factores. Recientemente, diversos trabajos mostraron que el tratamiento de la AOS con CPAP se asocia con mejorías de la presión arterial sistólica y diastólica, de los niveles de los lípidos, del índice de masa corporal y de la grasa abdominal, todos ellos factores de riesgo de IC/FEP. Aunque la definición y la clasificación de la disfunción diastólica todavía son temas de debate, en el estudio se incorporaron parámetros cuantitativos de función diastólica bien validados (e' y E/e'). Ambos estuvieron adversamente afectados por la presencia de apnea del sueño.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que la AOS moderada a grave se asocia, en forma independiente, con la prevalencia y la gravedad de la disfunción diastólica. Por lo tanto, los hallazgos avalan las observaciones de algunos estudios previos que sugirieron que el tratamiento con CPAP podría mejorar la función diastólica del ventrículo izquierdo.

5 - Factores Pronósticos en los Enfermos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en Estadio II-N1

Liu C, Hung J, Wu Y y colaboradores

European Respiratory Journal 41(3):649-655, Mar 2013

En Taiwán, el cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de mortalidad asociada con enfermedades malignas en las mujeres y la segunda causa en los hombres. Si bien la resección quirúrgica representa el abordaje terapéutico de elección para el cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) en estadio precoz, la supervivencia a los 5 años en los enfermos con CPCNP en estadio IIa y IIb es del 52% al 61% y del 43% al 47%, respectivamente. La séptima edición del esquema de clasificación TNM, publicada en 2009, redefinió los derrames pleurales malignos y los umbrales para el tamaño de las lesiones y estableció nuevas subdivisiones para los tumores T1 (T1a y T1b), T2 (T2a y T2b) y M1 (M1a y M1b), entre otras modificaciones. Sin embargo, la clasificación en términos del compromiso ganglionar permaneció sin cambios.

Los CPCNP con ganglios linfáticos positivos integran un grupo heterogéneo de enfermedades con supervivencia variable. En los últimos años, diversos grupos sugirieron diferencias pronósticas según el número, el nivel y el tipo de ganglios linfáticos afectados. En el presente estudio, los autores determinaron los factores pronósticos para los pacientes con CPCNP en estadio II-N1, con especial énfasis en el significado de los subgrupos de las linfadenopatías que definen a la categoría N1.

Entre 1992 y 2010 fueron estudiados 210 enfermos con CPCNP estadio II-N1 (T1a-2bN1M0) sometidos a resección pulmonar en el *Taipei Veterans General Hospital*. Previamente, se había sugerido que se debían estudiar entre 11 y 16 ganglios linfáticos para poder definir el estadio con exactitud. Por lo tanto, en el presente estudio sólo se incluyeron aquellos enfermos en quienes se extirparon 12 ganglios regionales o más (n = 163).

Antes de la cirugía, los participantes fueron sometidos a las evaluaciones clínicas y diagnósticas habituales; después de 2007 también se realizó tomografía computarizada por emisión de positrones (PET). Sólo se realizó mediastinoscopia prequirúrgica en los enfermos en quienes se observaron ganglios linfáticos contralaterales > 1 cm en la tomografía computarizada o cuando las adenopatías captaron fluorodesoxiglucosa > 2.5 veces por encima de los valores estándar.

Los ganglios linfáticos N1 y N2 se definieron según los criterios de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) de 2009; los ganglios N1 se clasificaron en hiliares (estación 10) e interlobulares (estación 11) y periféricos. La resección estándar abarcó los niveles 2R, 4R, 7R y 10R para los tumores del lado derecho y 5L, 6L, 7L y 10L para aquellos del lado izquierdo. En los enfermos sometidos a lobectomía siempre se incluyó la estación 11. El estadio de la enfermedad se definió según la séptima edición de la clasificación TNM para los CPCNP.

Ningún paciente había sido sometido a radioterapia ni había recibido quimioterapia antes de la cirugía. Mediante curvas de Kaplan-Meier se calcularon los índices de supervivencia. En los modelos estadísticos se incluyeron la edad, el sexo, el tamaño tumoral, el tipo histológico (de células escamosas u otros), el grado histológico (bien, moderadamente y escasamente diferenciados), la presencia de invasión de la pleura visceral y el número y nivel de los ganglios comprometidos.

El seguimiento en los 163 enfermos con CPCNP estadio II-N1 fue de 37.2 meses (mediana). Al final del seguimiento, el 37.4% de los pacientes estaba con vida en tanto que el 62.6% de los enfermos había fallecido. Los índices de supervivencia al año y a los 3 y 5 años fueron del 85.3%, 62.1% y 43.5%, respectivamente.

Los enfermos tuvieron 65 años en promedio; el cociente hombre/mujer fue de 2.4. El 52.1% de los pacientes tenía CPCNP en el pulmón derecho y el 47.9%, CPCNP en el pulmón izquierdo. La lobectomía fue la intervención quirúrgica realizada con mayor frecuencia (80.4% de los casos); en un paciente se realizó resección sublobular. El 47.2% de los enfermos tuvo tumores de 3 cm o menos en tanto que el 52.8% presentó tumores > 3 cm.

Los adenocarcinomas fueron los tumores más frecuentes (55.2% de los casos); el 41.1% de los enfermos presentó invasión de la pleura visceral. El 54% de los enfermos tuvo un único ganglio metastásico; el 46% presentó compromiso de 2 o más ganglios.

El cociente de ganglios linfáticos (CGL) se calculó a partir de la cantidad de metástasis ganglionares en relación con el número total de ganglios extirpados; para el presente estudio se consideró un umbral de 0.06. Se comprobó compromiso de los ganglios linfáticos del hilio e interlobulares en el 37.4% de los pacientes y de los ganglios linfáticos periféricos en el 52.8% de los enfermos; en el 9.8% de los participantes estuvieron comprometidos ambos grupos ganglionares.

En los modelos de variables únicas, la edad, el CGL y el compromiso de los ganglios linfáticos del hilio e interlobulares predijeron la supervivencia (p = 0.001, 0.044 y 0.013, respectivamente). La supervivencia fue más prolongada en los enfermos más jóvenes, en los pacientes con CGL igual o inferior a 0.06 y en los enfermos con compromiso de otros grupos ganglionares. El tamaño > 3 cm (*hazard ratio* [HR] de 1.44, p = 0.070), los cánceres escasamente diferenciados (HR de 1.589, p = 0.067) y el compromiso de múltiples ganglios N1 (HR de 1.325, p = 0.159) tendieron a predecir la mortalidad. Sin embargo, en los modelos de variables múltiples, sólo el grado histológico (p = 0.015) y el compromiso de los ganglios del hilio e interlobulares (p = 0.001) fueron marcadores pronósticos significativos. La mayor edad (p = 0.063), los tumores de mayor tamaño (p = 0.075) y el CGL alto (p = 0.199) también tendieron a asociarse con la supervivencia.

En los enfermos con CPCNP, la determinación del estadio de la enfermedad es de máxima importancia en términos pronósticos y para seleccionar la terapia óptima luego de la cirugía. El primer sistema, disponible para la valoración de la enfermedad ganglionar, fue el propuesto por Naruke en la década de 1960. Éste fue ampliamente utilizado en los Estados Unidos, Europa y Japón. Posteriormente, se crearon los esquemas de la *American Thoracic Society* (ATS) y el mapa modificado de la ATS, el *Mountain-Dresler modification of the ATS* (MD-ATS). La nueva clasificación, de la IASLC de 2009, integró, en cierta medida, los dos esquemas previos de clasificación y brindó definiciones anatómicas más específicas. Según este sistema, los tumores T1 y T2 se clasifican en



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

subgrupos a y b, sobre la base de los nuevos umbrales de tamaño tumoral. Si bien los parámetros que describen el compromiso ganglionar no se han modificado, la IASCL considera específicamente los ganglios linfáticos según la zona: periférica o del hilio para los tumores N1 y mediastinales superiores e inferiores, aortopulmonares o subcarinales para los tumores N2. En la nueva versión del sistema de clasificación TNM, los estadios IIa y IIb incluyen ganglios positivos (el estadio IIa incluye lesiones T1a-T2aN1 en tanto que los tumores en estadio IIb abarcan los tumores T2bN1) y ganglios negativos (T2bN0 y T3N0, respectivamente). En el presente artículo se analizaron, en particular, los factores que predicen el pronóstico en los enfermos con CPCNP en estadio II-N1.

Se sabe que la enfermedad en estadio N1 representa un grupo heterogéneo de tumores con diferentes factores ganglionares que pueden afectar la supervivencia. La mejor identificación de los subgrupos de pacientes, sin duda, permitirá optimizar el tratamiento luego de la cirugía. Un análisis de *Surveillance, Epidemiology and End Results* en 3 399 enfermos con CPCNP N1 reveló la importancia del número de ganglios linfáticos positivos como factor pronóstico, en los enfermos con CPCNP N1. Sin embargo, este factor debe evaluarse en el contexto de la cantidad de ganglios estudiados, motivo por el cual se sugirió la aplicación del CGL. En el presente trabajo, los enfermos con $CGL > 0.06$ tuvieron un riesgo significativamente más alto de mortalidad. Además, del número y del CGL, el nivel de compromiso ganglionar tiene valor pronóstico; el compromiso de los ganglios del hilio o interlobares fue un factor predictivo independiente de la mortalidad en los pacientes con CPCNP en estadio II-N1. Igualmente, el grado histológico (diferenciación celular) predijo la supervivencia en forma independiente de otros factores.

Aunque en diversos trabajos anteriores, los tumores de células escamosas se asociaron con mejor pronóstico respecto de los otros tipos de tumores, esta observación no se confirmó en esta serie.

Los CPCNP en estadio II incluyen un amplio espectro de tumores con adenopatías y sin compromiso ganglionar. En el presente estudio, el compromiso de los ganglios del hilio e interlobulares y los tumores escasamente diferenciados fueron factores asociados con el pronóstico. Es de esperar, afirman por último los autores, que estos hallazgos ayuden a optimizar las terapias adyuvantes y las estrategias terapéuticas, luego de la cirugía.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resic.php/137014

6 - Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Dos Afecciones Frecuentemente Asociadas

Macchia A, Rodríguez Moncalvo J, Tognoni G y colaboradores

European Respiratory Journal 39(1):51-58, Ene 2012

Aunque la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son afecciones sumamente frecuentes, con algunos factores etiológicos y epidemiológicos comunes, todavía no se dispone de información precisa acerca de la frecuencia de ambas enfermedades en forma simultánea. Por su parte, casi todos los estudios que analizaron dicha combinación fueron de diseño retrospectivo y no incluyeron parámetros ecocardiográficos o espirométricos. El Registro de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica e Insuficiencia

Cardíaca (REPENSAR) es un programa prospectivo creado en la República Argentina para los enfermos con ICC confirmada por ecocardiografía según los criterios de la *European Society of Cardiology* y EPOC en cualquier estadio, diagnosticada en función de los parámetros clínicos y espirométricos del *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). El presente estudio tuvo por finalidad determinar la prevalencia de disfunción ventricular en los enfermos con EPOC, la frecuencia de EPOC entre los pacientes con ICC, el conocimiento acerca de la "otra" enfermedad por parte de los profesionales a cargo de los pacientes y las consecuencias de la disfunción ventricular en la evolución de la EPOC y de la obstrucción bronquial en la evolución de la ICC.

El proyecto REPENSAR se llevó a cabo en instituciones públicas y privadas de Buenos Aires, Argentina. Los pacientes, de 60 años o más, recibían asistencia ambulatoria por EPOC o ICC (fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% o más baja).

Al inicio se registraron los parámetros clínicos, los antecedentes y los hallazgos bioquímicos y electrocardiográficos. Todos los participantes fueron sometidos a ecocardiografía bidimensional de modo M, estudio Doppler y espirometría.

La función diastólica se clasificó en normal, disfunción leve (trastornos de la relajación sin indicios de aumento de las presiones de llenado), moderada (anormalidades de la relajación con aumento moderado de las presiones de llenado o patrón seudonormal) y grave (reducción importante de la adaptabilidad del miocardio y compromiso del llenado ventricular, con patrón restrictivo). Fue requisito que los pacientes presentaran dos criterios compatibles con disfunción diastólica moderada a grave en el estudio Doppler. Los enfermos realizaron pruebas funcionales respiratorias antes y después de la inhalación de 400 µg de salbutamol; se tuvieron en cuenta el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF). La EPOC se definió en presencia de un cociente entre ambos < 70% luego de la inhalación del broncodilatador.

Los profesionales completaron cuestionarios que permitieron conocer sus sospechas sobre la presencia de EPOC en los enfermos con ICC y a la inversa. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de la *U* de Mann-Whitney; las asociaciones se determinaron con modelos de regresión logística, con ajuste según diversas variables de confusión. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

La muestra del estudio incluyó a 419 enfermos: 218 presentaban EPOC y 201 tenían ICC. La edad promedio de los participantes fue de 72.4 años; los pacientes con ICC fueron de más edad que los pacientes con EPOC (75.3 años en comparación con 69.8 años, $p < 0.0001$). Alrededor del 70% de los sujetos de ambos grupos era de sexo masculino. El tabaquismo fue común en los enfermos de los dos grupos, pero más común aun entre los pacientes con EPOC. Aunque los factores de riesgo cardiovascular fueron más prevalentes en la cohorte de ICC, la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia y los antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica también fueron comunes en los sujetos con EPOC.

El 78% y 83% de los enfermos con ICC estaban tratados con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, respectivamente.

El VEF₁ promedio en los pacientes con EPOC fue del 39%; la media del cociente VEF₁/CVF luego de la inhalación de broncodilatadores fue del 51%. El 25.2%, 51.4%, 16% y 7.3% de los enfermos presentaban EPOC en estadios I, II, III y IV, respectivamente.

El 5% de los neumonólogos estuvo seguro de que los enfermos tenían disfunción del ventrículo izquierdo (sobre la base de un ecocardiograma realizado con anterioridad); el 7.4% estuvo seguro de que los pacientes no presentaban disfunción del ventrículo izquierdo; el 63.9% no estuvo seguro, pero consideraba una posibilidad baja; el 14.8% no estuvo seguro, pero consideró una posibilidad moderada, en tanto que el 9.7% no estuvo seguro, pero refirió una posibilidad alta.

A la inversa, antes de observar los resultados de la espirometría, el 3.5% de los cardiólogos estuvo seguro de que los pacientes podrían tener EPOC; el 3% estuvo seguro de que los enfermos no tenían EPOC; el 64.7% no estuvo seguro, pero consideró una baja posibilidad, en tanto que el 20.9% y 8% no estuvieron seguros, pero consideraron una posibilidad moderada o alta, respectivamente.

El 37.3% de los enfermos con ICC tuvo obstrucción bronquial; el 28.4% de ellos tuvo obstrucción moderada a grave. El número de cigarrillos fumados por día fue la única variable que se asoció con la obstrucción bronquial.

Se encontró obstrucción bronquial en el 86% de los enfermos asistidos por cardiólogos que estaban seguros del diagnóstico *a priori* en comparación con el 0% de los pacientes atendidos por profesionales que no estaban seguros acerca del diagnóstico. Asimismo, se comprobó obstrucción bronquial en el 29%, 57% y 44% de los enfermos, cuyos profesionales no estuvieron seguros, pero consideraron una posibilidad leve, moderada o alta, respectivamente, de obstrucción bronquial.

La mediana del seguimiento fue de 575 días. En este lapso se produjeron 61 fallecimientos, 37 entre los enfermos incluidos en el registro por ICC y 24 en los pacientes con EPOC.

No se registraron diferencias significativas en la supervivencia entre los enfermos con ICC con obstrucción bronquial o sin este trastorno. El riesgo ajustado de mortalidad en los enfermos con ICC y obstrucción bronquial fue de 0.77 (IC del 95%: 0.37 a 1.58; $p = 0.474$). Si bien la frecuencia de internaciones fue mayor en los enfermos con obstrucción bronquial, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (*hazard ratio* [HA] ajustado de 1.16; $p = 0.546$). Sin embargo, el $VEF_1 < 60\%$ predijo mejor la mortalidad (HR ajustado de 1.11, $p = 0.795$) y las internaciones (HR ajustado de 1.40).

El 17% de los 218 enfermos con EPOC presentó disfunción del ventrículo izquierdo; 30 pacientes presentaron fracción de eyección igual o inferior a 40% y 7 sujetos tuvieron disfunción diastólica grave. El único factor que predijo en forma independiente la disfunción ventricular fue el antecedente de enfermedad coronaria. El 40.5% de los enfermos con disfunción ventricular tenía historia de enfermedad coronaria en comparación con el 12.2% de los enfermos sin disfunción ventricular ($p < 0.0001$).

En los pacientes con EPOC, la mediana de los niveles séricos del péptido natriurético NT (NT-proBNP) fue de 160 pg/ml; la concentración se asoció en forma significativa con la presencia de trastornos de la función ventricular (103 pg/ml en los enfermos sin disfunción ventricular en comparación con 677 pg/ml en los pacientes con deterioro de la función ventricular; $p < 0.0001$). En los enfermos con EPOC, el antecedente de enfermedad coronaria (HR de 3.14) y los niveles del NT-proBNP > 160 pg/ml (HR de 10.79) predijeron significativamente la presencia de disfunción ventricular.

Se encontró una disfunción ventricular en el 75% de los enfermos asistidos por neumonólogos que estaban seguros del diagnóstico *a priori* y en el 7% de los pacientes atendidos por profesionales que no estaban seguros acerca del diagnóstico. Asimismo, se comprobó una disfunción ventricular en el

5%, 24% y 45% de los enfermos cuyos profesionales no estuvieron seguros, pero consideraron una posibilidad leve, moderada o alta, respectivamente, de disfunción ventricular.

La disfunción ventricular se asoció con índices más altos de mortalidad (HR de 2.34; $p = 0.053$), pero no de nuevas internaciones (HR de 1.69; $p = 0.136$).

Numerosos estudios demostraron la importancia de considerar la posible presencia de ICC en los enfermos con EPOC y viceversa. De hecho, cada una de estas entidades afecta desfavorablemente la evolución de la otra. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio había analizado en forma sistemática la prevalencia de dichos trastornos en poblaciones específicas de enfermos, mediante espirometría y ecocardiografía. Un resultado interesante fue que alrededor de la tercera parte de los especialistas, en centros terciarios de la Argentina, no reconoció el problema que implica la presencia de ambos trastornos en forma simultánea. El nivel de conocimiento fue muy bajo, tanto entre los neumonólogos como en los cardiólogos y, de hecho, sólo el 12% de los primeros y el 6.5% de los segundos habían solicitado los estudios necesarios para confirmar o descartar la presencia de la "otra" enfermedad. Para los neumonólogos, el hallazgo fue aun más llamativo, ya que los enfermos con EPOC fueron de edad avanzada y fuertes fumadores y tuvieron, con mucha frecuencia, factores de riesgo cardiovascular. La disfunción del ventrículo izquierdo, en estos casos, confiere, sin duda, un pronóstico más desfavorable.

La prevalencia de disfunción ventricular en los pacientes con EPOC (37.3%) fue más alta que la esperada en función de las estimaciones para la población general, con ajuste por edad y sexo. La mayoría de los pacientes presentó disfunción sistólica grave y un porcentaje considerable también tuvo insuficiencia diastólica importante; en trabajos previos, la frecuencia de compromiso ventricular en los enfermos con EPOC fue del 9% al 52%. Los autores advierten, sin embargo, que en la mayoría de los estudios anteriores no se aplicaron los criterios GOLD para definir a la EPOC. La prevalencia de obstrucción bronquial entre los sujetos con ICC también fue elevada; en casi todos los casos fue moderada a grave.

La disfunción ventricular en los enfermos con EPOC se asoció con menor supervivencia; el riesgo de mortalidad en estos casos fue más de dos veces más alto en comparación con los pacientes sin disfunción ventricular. No obstante, el incremento de la mortalidad no se asoció con un aumento paralelo de los índices de internación, motivo por el cual es razonable pensar que muchos de los decesos pudieron obedecer a muerte súbita. En el contexto del tratamiento con beta dos agonistas de acción corta y de bromuro de ipratropio, es esencial descartar la presencia de trastornos cardíacos.

La presencia de obstrucción bronquial en los enfermos con ICC, por el contrario, no se asoció con peor pronóstico, en términos de los índices de mortalidad e internaciones en el transcurso de los 2 años de seguimiento.

Los niveles séricos del NT-proBNP > 160 pg/ml aumentaron en más de 10 veces el riesgo de disfunción ventricular en la ecocardiografía, de modo tal que, en aquellos ámbitos en los cuales no es posible realizar ecocardiografía, la determinación de este parámetro podría ser útil.

Los hallazgos deberían obligar a "repensar" algunos aspectos clínicos esenciales en enfermos con EPOC e ICC, en especial en relación con los fármacos que habitualmente se utilizan en la EPOC y con la solicitud de ecocardiografía. En cambio, la espirometría sistemática en los enfermos con ICC no parece estar justificada.

7 - Establecen los Posibles Fenotipos de Asma Grave en un Grupo de Enfermos

de Carvalho-Pinto R, Cukier A, Stelmach R y colaboradores

Respiratory Medicine 106(1):47-56, Ene 2012

El tratamiento antiasmático apropiado se asocia con reducción de los síntomas, mejoría de la calidad de vida y de la función pulmonar, mejor control de la enfermedad, disminución de la inflamación bronquial e índices de mortalidad más bajos. No obstante, se estima que 5% a 10% de los enfermos asmáticos no logran el control clínico esperado a pesar de recibir el tratamiento adecuado. Los pacientes con asma grave tienen compromiso considerable de la calidad de vida y suponen costos importantes para los sistemas de salud.

La prevalencia de asma en Brasil es muy alta (la sexta a nivel mundial); sin embargo, se desconoce la frecuencia de asma grave. Desde 2005, en el país rige un programa gubernamental que permite el acceso gratis a la medicación, en los enfermos con asma diagnosticada por el profesional. Los beneficios obtenidos mediante la implementación del programa han sido muy importantes, tanto en términos clínicos como económicos.

Diversos estudios realizados en los últimos años sugirieron la existencia de diferentes fenotipos de asma grave persistente, determinados por las características atópicas, la edad al momento de inicio de la enfermedad, la duración del asma y las enfermedades intercurrentes. Los habitantes de Brasil se caracterizan por la gran variabilidad en los factores genéticos y ambientales. El presente estudio se diseñó con la finalidad de mejorar la caracterización de los fenotipos asmáticos en esta población con el propósito de comprender mejor los factores fisiopatogénicos y optimizar las estrategias terapéuticas.

Los participantes residían en San Pablo; el 75% era de sexo femenino, el 75% era de etnia blanca y el 15% tenía ascendencia africana. Los pacientes eran asistidos en un centro público y disponían de la medicación en forma gratuita.

Los enfermos evaluados en la presente ocasión tenían entre 18 y 65 años, diagnóstico de asma de más de un año de evolución, según los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), reversibilidad de la obstrucción bronquial documentada en el transcurso de los 5 años previos al reclutamiento (aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VE_{F1}] $\geq 12\%$ o 200 ml) luego de la inhalación de 400 μg de salbutamol, incremento del VE_{F1} de al menos 400 ml después del tratamiento durante 14 días con 0.5 mg/kg/día de prednisona o, en los enfermos VE_{F1} de 70% o más, hiperreactividad bronquial en la prueba de metacolina. Además, los enfermos debían estar tratados con 1 000 μg diarios o más de beclometasona o equivalentes y debían utilizar en forma diaria beta dos agonistas de acción prolongada. Los pacientes debían haber presentado, al menos, una exacerbación asmática en el último año con necesidad de corticoides por vía oral.

Los sujetos completaron el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) y el *Asthma Control Test* (ACT), los cuales permitieron conocer el nivel de control del asma. También respondieron el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), el SF-36 *Questionnaire* y el *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36). La depresión y ansiedad se determinaron con el *Beck Depression Inventory* y el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Los pacientes se clasificaron según la edad al momento del diagnóstico de asma (precoz, antes de los 12 años, y tardía, luego de dicha edad). Los enfermos realizaron espirometría; se efectuó prueba de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) y se midieron los volúmenes pulmonares mediante pletismografía. La obstrucción bronquial

persistente se definió en presencia de un VE_{F1} o de $VE_{F1}/CVF < 75\%$ del valor esperado, luego de la inhalación de broncodilatadores de acción rápida. El estado atópico se determinó con pruebas cutáneas con un panel de alérgenos inhalatorios comunes; los enfermos atópicos fueron aquellos que presentaron, al menos, una reacción positiva.

Se tomaron muestras de esputo inducido para el recuento de eosinófilos; la eosinofilia en el esputo se estableció en presencia de 3% o más de eosinófilos. Mediante quimioluminiscencia se determinaron los niveles de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO). Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney y de *chi* al cuadrado.

El estudio abarcó a 74 pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento adecuado. El porcentaje de mujeres (80%) superó al de los hombres; el 55% de los enfermos tenía obesidad (índice de masa corporal [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Todos los participantes utilizaban corticoides inhalatorios y beta dos agonistas de acción prolongada desde 4 años antes del estudio. Ninguno de los enfermos fumaba al momento del estudio. El 63.8% de los pacientes era atópico; la mayoría presentó alergia a los ácaros del polvo doméstico. Los niveles séricos de la IgE total fueron de $509.6 \pm 539 \text{ UI/ml}$.

El 90.5% de los enfermos había sido internado por exacerbaciones asmáticas al menos en una ocasión y el 63% había sido internado en 5 oportunidades o más. El 34% había sido internado al menos una vez en el año previo al estudio; el 50% requirió internación en salas de cuidados intensivos (UCI) y el 38% necesitó asistencia ventilatoria mecánica.

Se observó una correlación entre el recuento de eosinófilos en esputo y los niveles de FeNO ($r = 0.279$; $p = 0.022$). El 93.2% de los participantes tenía asma no controlada a juzgar por los puntajes del ACQ y del ACT (> 1.57 y ≤ 19 , respectivamente). Los resultados de ambos cuestionarios estuvieron fuertemente correlacionados ($r = -0.777$; $p < 0.001$). También, se observó una correlación significativa entre el VE_{F1} y el puntaje del ACQ ($r = -0.390$, $p = 0.001$) y del ACT ($r = 0.303$, $p = 0.009$). Todos los dominios del SGRQ, y especialmente el puntaje total, se correlacionaron con el ACQ ($r = 0.566$, $p < 0.001$) y el ACT ($r = -0.541$, $p < 0.001$). El dominio físico ($r = -0.462$ y $r = 0.470$, $p < 0.001$), el rol físico ($r = -0.330$ y $r = 0.448$, $p < 0.001$) y el dominio de vitalidad ($r = -0.380$ y $r = 0.410$, $p < 0.001$) del SF-36 se correlacionaron con las puntuaciones del ACQ y del ACT, respectivamente. La mayoría de los enfermos presentó ansiedad moderada y una tercera parte tuvo depresión moderada.

El 72% y 60% de los enfermos presentaron rinosinusitis y síntomas de reflujo gastroesofágico, respectivamente. El 19% presentó asma inducida por aspirina y el 22% de las mujeres refería agravamiento de los síntomas asmáticos en relación con las menstruaciones.

Los enfermos no atópicos fueron de más edad que los pacientes atópicos y tuvieron más edad al momento del diagnóstico y recuento más alto de eosinófilos en esputo, en comparación con los pacientes atópicos. Los sujetos con asma de inicio tardío tuvieron menos internaciones en UCI respecto de los pacientes con asma de inicio precoz; en los primeros, la atopía fue menos frecuente. Se encontró una relación inversa estadísticamente significativa entre los puntajes del ACT y del ACQ ($r = -0.78$, $p < 0.01$) en el grupo de pacientes con asma de inicio tardío. Los pacientes con obstrucción bronquial persistente tuvieron más internaciones en UCI y mayor resistencia de la vía respiratoria.

En un paso posterior, se analizaron las interacciones entre las características genotípicas (estado atópico), clínicas (edad al momento de inicio del asma), inflamatorias (eosinófilos en esputo) y funcionales (obstrucción bronquial persistente) con la finalidad de establecer los fenotipos individuales.

El 24.6% de los enfermos tuvo asma atópica, de inicio a edades tempranas, eosinofilia en el esputo y obstrucción bronquial persistente; el segundo fenotipo, presente en el 15.9% de los enfermos, estuvo representado por los pacientes no atópicos, con asma de inicio tardío, sin eosinofilia en el esputo y con obstrucción bronquial persistente; el tercer fenotipo, definido en el 14.5% de los casos, incluyó aquellos enfermos con características atópicas, asma de inicio tardío, eosinofilia en esputo y obstrucción bronquial persistente, en tanto que el último fenotipo (7.2% de los pacientes) se caracterizó por la ausencia de atopia, asma de inicio a edades tempranas, ausencia de eosinofilia en esputo y obstrucción bronquial persistente. Los restantes pacientes presentaron hallazgos mixtos.

Los autores describieron las características clínicas (edad al inicio de la enfermedad), funcionales (limitación persistente o no persistente del flujo de aire), genotípicas (presencia de atopia) e inflamatorias (eosinófilos en el esputo inducido) en un grupo de enfermos de Brasil, con asma grave. Los pacientes fueron en su mayoría mujeres y con frecuencia presentaron atopia, IMC alto, asma de inicio a edades tempranas de la vida (antes de los 12 años) y múltiples enfermedades intercurrentes, entre ellas trastornos psiquiátricos. A pesar del tratamiento con corticoides inhalatorios, presentaron un recuento elevado de eosinófilos en esputo inducido y el control de la enfermedad no fue adecuado. Los 4 fenotipos identificados incluyeron al 62.2% de los enfermos; el resto presentó hallazgos mixtos.

Los pacientes evaluados en la presente serie tenían orígenes socioculturales diversos y diferentes a los de los enfermos de trabajos anteriores; al igual que en las investigaciones de Europa, no así en las de los Estados Unidos, se comprobó un predominio de mujeres. El 7.4% de los enfermos tenía obesidad y se sabe que el IMC elevado se asocia con asma grave, por mecanismos que todavía no se conocen con precisión. Si bien los participantes recibían la medicación en forma gratuita, los índices de internación fueron altos y similares a los referidos por otros grupos. También, se comprobó un índice considerable de internaciones en UCI y de intubaciones.

Los resultados podrían ayudar a identificar aquellos enfermos con asma grave con mayor remodelado bronquial que requieren estudios más invasivos y, tal vez, tratamientos más agresivos. De hecho, los datos de los estudios funcionales revelaron cambios fijos de las vías aéreas periféricas y limitación persistente al flujo de aire, a pesar del tratamiento antiasmático adecuado. La normalización de la eosinofilia, luego de la administración de corticoides por vía intramuscular, sugiere que algunos enfermos requerirían terapias antiinflamatorias más intensivas.

Los hallazgos observados en esta amplia cohorte de enfermos con asma persistente representan el primer paso destinado a identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en los enfermos con asma grave persistente. Los resultados ayudarán a optimizar el abordaje de los pacientes con estas características.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/137024

8 - Utilidad del Entrenamiento Físico con Ventilación con Presión Negativa en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Restrictiva Grave

Ho S, Lin H, Lee K y colaboradores

Respiratory Research 14(22), Feb 2013

La disnea, la fatiga, la reducción de la fuerza muscular, la intolerancia para el ejercicio y el deterioro de la calidad de vida son algunos de los síntomas más frecuentes en los pacientes con enfermedades pulmonares asociadas con un patrón restrictivo (EPR). Dichas manifestaciones obedecen, en parte, a las anomalías de la ventilación y del recambio de gases. La EPR comparte muchos síntomas y alteraciones fisiológicas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de modo tal que la rehabilitación pulmonar, muy útil en los pacientes con EPOC, también podría ser de ayuda en los sujetos con EPR. Por ejemplo, en dos estudios previos en sujetos con enfermedad pulmonar intersticial (EPI), el entrenamiento físico durante 8 a 10 semanas se asoció con mejoras en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida. En los pacientes con EPR, sin embargo, los programas deberían ser de larga duración para lograr beneficios sostenidos.

Las técnicas de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) pueden utilizar presión positiva o negativa. En los enfermos con EPOC grave, la VMNI con presión positiva (VMNI-PP) durante el entrenamiento físico se asoció con mayores beneficios funcionales en tanto que en los pacientes con EPR, la VMNI-PP durante el ejercicio mejoró la oxigenación y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, señalan los autores, esta estrategia no suele ser bien tolerada por los enfermos por las molestias asociadas con el uso de máscaras y de dispositivos bucales. En algunas situaciones particulares, por ejemplo en las exacerbaciones agudas de la EPOC, la VMNI con presión negativa (VMNI-PN) se ha asociado con los mismos beneficios; además, sería particularmente útil para los pacientes que no toleran las máscaras faciales. En un estudio en sujetos con EPOC, la terapia intermitente con VMNI-PN mejoró los parámetros ventilatorios y, en los enfermos con hipercapnia grave, aumentó la PaO_2 .

En el presente estudio prospectivo, los autores determinaron la utilidad de un programa de rehabilitación pulmonar con VMNI-PN en pacientes con EPR grave, en términos de la disnea y la calidad de vida.

El estudio no aleatorizado se realizó entre 2008 y 2010 en el Chang Gung Memorial Hospital, un hospital universitario de Linko, Taiwán. Se incluyeron todos los enfermos con EPR clínicamente estables y con capacidad vital forzada (CVF) $\leq 50\%$ del valor esperado. Se excluyeron los pacientes que presentaban obstrucción al flujo de aire a juzgar por un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la CVF $\leq 70\%$. No se incluyeron los sujetos con otros trastornos respiratorios, por ejemplo asma, EPOC, bronquiectasias o infecciones agudas en los 3 meses previos al estudio. La decisión de indicar entrenamiento físico con VMNI-PN estuvo a criterio del profesional. Todos los enfermos ingresaron a un programa multidisciplinario de rehabilitación pulmonar con entrenamiento de la respiración y de los músculos de las extremidades inferiores y medidas educativas. Los enfermos con indicación de VMNI-PN también realizaron ejercicios de resistencia en sesiones de 20 minutos, entrenamiento de los músculos de los brazos y entrenamiento de los músculos respiratorios con VMNI-PN. Se realizaron pruebas en cinta ergométrica antes del entrenamiento y después de éste con la finalidad de conocer los cambios en la capacidad para el ejercicio, asociados con el programa de rehabilitación y la VMNI-PN.

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

Se tuvieron en cuenta los resultados de la espirometría, de la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y de la oximetría de pulso. El criterio principal de valoración fue la diferencia entre los grupos en los cambios en la PC6M luego de las 12 semanas de rehabilitación. La disnea se valoró con la escala de Borg (0 = ausencia de disnea; 10 puntos = disnea máxima). La calidad de vida relacionada con la salud se determinó con el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) de 76 dominios; los autores recuerdan que los puntajes más altos denotan menor calidad de vida. Mediante dinamometría se valoró la fuerza de los músculos de las extremidades superiores e inferiores. Las comparaciones estadísticas entre los grupos se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney. Los cambios en la PC6M, la CVF, el VEF₁ y el SGRQ desde el inicio hasta las semanas 4, 12 y 52 se conocieron con pruebas de Friedman y Dunn. La calidad de vida antes de 12 semanas de rehabilitación pulmonar y después de dicho período se comparó con pruebas de Wilcoxon.

Seis hombres y 12 mujeres integraron el grupo de rehabilitación con VMNI-PN (grupo A) en tanto que el grupo control (sólo rehabilitación pulmonar o grupo B) estuvo formado por 8 hombres y 10 mujeres. La edad promedio fue de 60.3 y 59.6 años en promedio, respectivamente. La CVF fue de 32.5% y 37.7% en el mismo orden. Antes del programa de rehabilitación pulmonar, la mayoría de los enfermos no toleraba la actividad física sin asistencia con VMNI-PN. Los 18 pacientes asignados a VMNI-PN completaron las 12 semanas de entrenamiento. Las características clínicas y funcionales basales fueron similares en los dos grupos. Diez pacientes del grupo A y 12 del grupo B presentaban EPI. Todos los participantes tuvieron un índice de masa corporal (IMC) bajo y valores altos en el SGRQ y caminaron poco en la PC6M.

Al final de las 12 semanas se registró un aumento de la distancia de caminata en la PC6M de 34.1 ± 12.7 m en el grupo A ($p = 0.016$) y una disminución de 32.5 ± 17.5 m en el grupo B; $p = 0.080$). La diferencia entre los grupos también fue significativa ($p = 0.011$). La mejoría en el grupo A comenzó a observarse en la cuarta semana, fue significativa en la semana 12 y desapareció en la semana 52. El beneficio observado en el grupo A se asoció con mejoría de la disnea en reposo, en tanto que no se encontraron cambios importantes en este síntoma, en el grupo B. La desaturación de oxígeno durante la PC6M, presente en todos los participantes, no mejoró en ninguno de los grupos.

Después de 12 semanas de entrenamiento con VMNI-PN se registraron aumentos de la CVF (de 53.3 ml en promedio; $p = 0.029$) y del VEF₁ (de 50 ml en promedio; $p = 0.029$), equivalentes a mejorías del 2.5% y 3.4% de los valores esperados, respectivamente. Los parámetros respiratorios, en cambio, no se modificaron en el grupo control. Las diferencias entre los grupos en ambas variables, sin embargo, no fueron significativas. Aunque el incremento del VEF₁ que se registró en el grupo A declinó a valores basales hacia la semana 52, el aumento de la CVF se mantuvo hasta el final del estudio. El cociente VEF₁/CVF no se modificó en los grupos de tratamiento.

El puntaje total del SGRQ disminuyó en la semana 12 en 14.5 puntos en promedio en el grupo A ($p = 0.009$), respecto de los valores basales. En el grupo B no se observó mejoría; más aún, el puntaje tendió a deteriorarse en el transcurso del tiempo ($p = 0.04$). La diferencia entre los grupos alcanzó significación estadística ($p < 0.01$).

En un paso posterior se analizaron por separado los pacientes con EPI y aquellos con deformidades de la pared torácica (DPT). Los enfermos con EPI asignados a VMNI-PN ($n = 10$) presentaron incrementos importantes de la CVF y del VEF₁; las diferencias entre los grupos fueron significativas para la CVF ($p < 0.01$). En cambio, estas mejorías no se

observaron en los enfermos con DPT asignados a VMNI-PN ($n = 8$). La distancia de caminata en 6 minutos aumentó sustancialmente ($p < 0.05$) en los enfermos con EPI tratados con VMNI-PN ($n = 10$); las diferencias entre los grupos también fueron significativas ($p < 0.05$). La distancia de caminata tendió a aumentar en los enfermos con DPT tratados con VMNI-PN ($n = 8$). En cambio, la distancia de caminata tendió a reducirse en los sujetos de ambos subgrupos, tratados sólo con entrenamiento físico. La VMNI-PN mejoró los puntajes globales del SGRQ en los enfermos con EPI ($n = 10$) y con DPT ($n = 8$; $p < 0.05$ en los dos casos). Por el contrario, el puntaje se deterioró en ambos subgrupos del grupo control; las diferencias fueron significativas en el subgrupo de EPI ($p < 0.01$) y de DPT ($p < 0.05$).

En el presente estudio se determinaron los efectos del entrenamiento físico con VMNI-PN en pacientes con EPR; la diferencia en la distancia en la PC6M entre los grupos fue significativa a favor del grupo con VMNI-PN. En este último grupo también se comprobaron mejorías en la calidad de vida. Los autores recuerdan que los programas de entrenamiento físico, aunque pueden mejorar el rendimiento funcional, a menudo son mal tolerados por los enfermos. Sin embargo, mediante el agregado de VMNI-PN, todos los pacientes del ensayo toleraron el programa de rehabilitación pulmonar; más aún las diferencias observadas entre los grupos en la distancia de caminata (de aproximadamente 66 m) fueron más importantes que las referidas por otros grupos y superior a la diferencia mínima, considerada clínicamente relevante, de 54 m en los pacientes con EPOC y de 24 a 45 m para los enfermos con fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, el grupo de pacientes evaluado en esta ocasión fue heterogéneo, con compromiso pulmonar de diversa etiología, de modo tal que se requieren más estudios para determinar si las diferencias observadas en este caso son clínicamente relevantes.

En los sujetos con EPOC, la VMNI-PN reduce la carga para los músculos respiratorios y disminuye, así, la sensación de disnea; simultáneamente, la oxigenación de los músculos periféricos mejora, probablemente como consecuencia de la redistribución del volumen minuto hacia estos músculos. En conjunto estas modificaciones permiten que el enfermo tolere actividad física más intensa y por períodos más prolongados. Es posible, añaden los autores, que los beneficios de la VMNI-PN en los enfermos con EPR obedezcan a los mismos mecanismos.

El entrenamiento físico en combinación con la VMNI-PN se asoció con mejorías importantes del puntaje total y de casi todos los dominios del SGRQ; la sensación de disnea en reposo y después del ejercicio, valorada con la escala de Borg, también mejoró; la diferencia, sin embargo, no se vinculó con cambios en la saturación de oxígeno. El VEF₁ y la CVF mejoraron considerablemente después de las 12 semanas de intervención; más aún, el aumento de la CVF (del 2.5% del valor esperado) alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante, establecida para los pacientes con fibrosis pulmonar intersticial en quienes los incrementos del 2% al 6% se consideran relevantes desde el punto de vista clínico. No obstante, se requieren estudios a mayor escala para establecer conclusiones definitivas para los enfermos con EPR.

La ventilación asistida con presión negativa durante el entrenamiento físico es posible en los enfermos con EPR y compromiso funcional grave. En estos pacientes, el entrenamiento físico con VMNI-PN se asocia con mejor tolerancia para el ejercicio y con cambios favorables en la calidad de vida; en los pacientes con EPI, las modificaciones llegan a ser significativas. Por lo tanto, concluyen los autores, la VMNI-PN es una opción terapéutica válida para los enfermos con EPR grave que no toleran el entrenamiento

físico de intensidad adecuada. Es posible que en el futuro, este abordaje terapéutico pueda implementarse en otras situaciones, asociadas con intolerancia grave para el ejercicio.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/136057

9 - Comparan la Historia Natural del Asma en Relación con la Edad

Tsai C, Delclos G, Camargo Jr C y colaboradores

Annals of Allergy Asthma & Immunology 110(4):240-246, Abr 2013

Aunque el asma es una enfermedad muy frecuente en todos los grupos de edad, el asma en los sujetos de edad avanzada es un problema particularmente importante en términos de salud pública como consecuencia del incremento de la población senil. De hecho, añaden los autores, la población de 65 años o más se estima que aumentará considerablemente en las próximas décadas, al menos en los Estados Unidos. Aún así, la evolución del asma en este grupo poblacional todavía se conoce muy poco. En un trabajo epidemiológico se evaluó la historia natural de la enfermedad en pacientes de edad avanzada respecto de la población general pero no se comparó la evolución del asma en los enfermos más jóvenes y de más edad. Por su parte, ninguno de los estudios transversales en los que se compararon pacientes con asma de distintas edades tuvo un seguimiento prolongado. Por lo tanto, en el presente estudio longitudinal los autores tuvieron por finalidad analizar las diferencias en la evolución del asma, relacionadas con la edad, en una muestra representativa de la población norteamericana. Se trabajó bajo la hipótesis de que los sujetos asmáticos de más edad tendrían mayor morbilidad y mortalidad respecto de los pacientes más jóvenes.

El ensayo se realizó en el contexto del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) de 1988 a 1994; los participantes fueron seguidos hasta 2006. Los enfermos completaron una entrevista y fueron sometidos a examen físico, espirometría y análisis bioquímico. A partir de los 33 994 sujetos del estudio original se seleccionaron pacientes de 17 años o más con asma diagnosticada por el profesional. Los 841 enfermos aptos para el presente análisis secundario fueron, por lo tanto, representativos de los 9 566 000 adultos con asma de los Estados Unidos.

Los pacientes asmáticos se clasificaron en dos grandes grupos por edad; de esta forma se pudo comparar la evolución de la enfermedad en los sujetos de 17 a 54 años (grupo A) y en los pacientes asmáticos de mayor edad (55 años o más, grupo B). Se tuvieron en cuenta el sexo, la raza, el nivel socioeconómico, el tabaquismo y la edad al momento del diagnóstico del asma. Se consideró la presencia de enfermedades intercurrentes tales como la diabetes, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y el cáncer. Se estimó la utilización de recursos en salud (consultas ambulatorias e internaciones) en los 12 meses previos y los fármacos utilizados. Los profesionales determinaron el estado general de salud en 5 categorías: excelente, muy buena, buena, regular y malo. Se consideró el índice de masa corporal (IMC) y la densidad mineral ósea, valorada con absorciometría por rayos X de energía dual. La osteoporosis se definió según la densidad mineral ósea de cuello femoral o cadera total, según las pautas del NHANES III. Se tuvo en cuenta el momento del año en el cual se tomaron las muestras para la determinación de la concentración de vitamina D; según los valores se estableció el diagnóstico de

estado vitamínico inadecuado (30 a 49 nmol/l) y deficiencia de la vitamina (< 30 nmol/l). Las pruebas funcionales respiratorias se efectuaron según las normativas de la *American Thoracic Society* de 1987. En presencia de un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) < 0.70 se estableció el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La obstrucción bronquial se consideró leve (VEF₁ ≥ 80% del valor esperado), moderada (VEF₁ 50 a < 80%) o grave (VEF₁ < 50%).

Los parámetros evolutivos consistieron en la utilización de recursos médicos, la funcionalidad respiratoria y la mortalidad por cualquier causa. El motivo del deceso se basó en la *International Classification of Diseases, Tenth Revision* (ICD-10).

Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de la *t*, de Mann-Whitney o de *chi* al cuadrado, según el caso. La supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias entre los grupos se determinaron con pruebas de orden logarítmico. Los factores asociados con la mortalidad se identificaron con modelos de Cox en los cuales se incluyeron diversos factores de confusión, por ejemplo la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, la duración del asma, el estado global de salud, el IMC, los niveles séricos de la vitamina D y la obstrucción de las vías aéreas, entre otros. Con la finalidad de reducir al máximo los errores diagnósticos asociados con el asma y la EPOC, los análisis se repitieron luego de la exclusión de todos los casos con obstrucción bronquial en la espirometría. En otros análisis de sensibilidad de evaluó el efecto del asma sobre la supervivencia, independientemente de la edad y otros factores.

El 27% de los sujetos con asma tenía 55 años o más. La distribución por sexo, origen étnico, nivel socioeconómico y lugar de residencia fue similar en los pacientes con asma de los grupos A y B. Sin embargo, en comparación con los enfermos asmáticos del grupo A, los pacientes del grupo B tuvieron menor nivel educativo, utilizaron más recursos en salud y más fármacos y refirieron un número levemente mayor de internaciones en el año previo.

Los enfermos del grupo B habitualmente no fumaban, recibieron el diagnóstico de asma en etapas avanzadas de la vida y tenían asma de mayor duración. La frecuencia de sibilancias, internaciones y consultas ambulatorias y la utilización de fármacos para el asma fueron similares en los dos grupos. Por lo general, los pacientes del grupo B refirieron más enfermedades intercurrentes. Estos enfermos caminaban menos, presentaron más trastornos de la marcha y tuvieron, con mayor frecuencia, un estado de salud desfavorable. Asimismo, fueron obesos y tuvieron osteoporosis más frecuentemente que sus pares más jóvenes. Los enfermos del grupo B presentaron niveles séricos más bajos de cotinina, 25(OH)D y proteína C-reactiva. Estos sujetos presentaron valores mucho más bajos de VEF₁ y obstrucción bronquial más grave en comparación con los enfermos de menos edad.

En el transcurso de los 15 años de seguimiento se registraron 252 fallecimientos; las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte (35%); le siguieron en frecuencia los trastornos respiratorios (23%) y las enfermedades malignas (20%). Sólo el 4% de los fallecimientos (n = 10) se atribuyó al asma. En los modelos de variables múltiples, la mayor edad (≥ 55 respecto de < 55; *hazard ratio* [HR] ajustado de 6.77), el mal estado de salud general (HR ajustado de 10.07) y la deficiencia de la vitamina D (HR de 2.19) fueron factores predictivos de la mortalidad. En los modelos que consideraron la edad como una variable continua se comprobó un incremento exponencial de la mortalidad por encima de los 55 años. El sexo femenino (HR ajustado de 0.64) y el origen mejicano (HR ajustado de 0.31)

se asociaron con riesgo más bajo de mortalidad, en los adultos con asma.

En los análisis en los cuales se excluyeron los 278 enfermos (33%) con obstrucción de las vías aéreas, los pacientes con asma del grupo B refirieron más internaciones y más enfermedades concomitantes; más aún, en los modelos de variables múltiples para la mortalidad, todas las asociaciones significativas se tornaron más intensas. Sin embargo, el sexo femenino dejó de relacionarse con un menor riesgo de mortalidad (HR ajustado de 0.59). En los últimos modelos, el asma *per se* no ejerció efectos significativos sobre la mortalidad (HR ajustado de 1.28) después de considerar la edad y otros factores de confusión. En cambio, la edad avanzada siguió siendo un fuerte factor predictivo de la mortalidad (HR ajustado de 9.64).

En este estudio en una amplia cohorte representativa de la población adulta de los Estados Unidos se observaron diferencias importantes en las características basales del asma entre los enfermos de menos edad (hasta 54 años) y los pacientes de 55 años o más. Estos últimos debieron ser internados con mayor frecuencia en el año previo, presentaron más enfermedades intercurrentes y tuvieron parámetros de funcionalidad respiratoria más bajos. Igualmente, en la evaluación longitudinal presentaron 7 veces más riesgo de mortalidad en comparación con los adultos más jóvenes, independientemente de los diversos factores de confusión. La deficiencia de la vitamina D y el origen mejicano fueron otros factores asociados con la mortalidad.

En diversos estudios anteriores, los enfermos asmáticos de mayor edad tendieron a estar más sintomáticos, a tener menor control de la enfermedad y a presentar más afecciones intercurrentes. Además, por lo general no fueron correctamente asesorados acerca de las medidas a seguir ante la aparición de los primeros síntomas sugestivos de exacerbaciones agudas. Por este motivo suelen consultar tardíamente, un factor que sin duda, contribuye en la evolución clínica más desfavorable. Además de la edad, sin embargo, el VEF₁ más bajo obedecería a la enfermedad de mayor evolución.

Por el contrario, en el *Epidemiology and Natural History of Asthma Outcomes and Treatment Regimens*, los pacientes de mayor edad con asma presentaron mejor control de la enfermedad y mejor calidad de vida, posiblemente como consecuencia del tratamiento más agresivo. Igualmente, en la presente investigación aunque la función pulmonar fue más adversa en los sujetos de edad avanzada, el control del asma fue comparable en los dos grupos de edad, tal vez por el mejor nivel de atención de estos pacientes. Aun así, el número de internaciones por cualquier causa y de tratamientos en los sujetos seniles con asma fue elevado, una situación que pone de manifiesto la prevalencia alta de trastornos subyacentes y su influencia adversa sobre la evolución.

En coincidencia con los resultados de algunos trabajos previos, los pacientes de origen mejicano tuvieron los índices más bajos de mortalidad en comparación con otros grupos étnicos, por mecanismos que todavía no se conocen con precisión. En cambio, los sujetos de edad avanzada tuvieron con mayor frecuencia deficiencia de la vitamina D; el trastorno se asocia con evolución más adversa de la enfermedad respiratoria. Numerosos trabajos han sugerido el papel de la vitamina en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior y de la mortalidad por causa cardiovascular.

La principal limitación del presente estudio tuvo que ver con la falta de información acerca del diagnóstico preciso de enfermedad pulmonar, es decir asma o EPOC, un factor que debió ser considerado en análisis específicos de sensibilidad. Tampoco fue posible clasificar el asma en intermitente o persistente. A pesar de estas limitaciones, los resultados

sugieren diferencias en el fenotipo del asma entre los adultos, según la edad. El reconocimiento de estas diferencias es fundamental a la hora de optimizar los abordajes terapéuticos y los recursos en salud, concluyen los autores.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136071

10 - Actualización acerca de la Repercusión del Ejercicio en la Función Inmunitaria en Pacientes con Fibrosis Quística

van de Weert-van Leeuwen P, Aret H, Beekman J y colaboradores

Respiratory Research 14(32):1-10, Mar 2013

La capacidad física se correlaciona con la expectativa de vida en personas sanas o enfermas. Se considera al ejercicio regular como un parámetro importante en términos de la preservación de la fuerza y la función muscular, así como de la capacidad cardiorrespiratoria y la calidad de vida. Se recomienda en individuos adultos la práctica de un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio aeróbico de moderada intensidad por 5 días a la semana, o bien un mínimo de 20 minutos diarios de ejercicio aeróbico intenso con modalidad trisemanal. El ejercicio aeróbico moderado se define como aquel que incrementa en forma acentuada la frecuencia cardíaca y requiere el consumo de 3 a 6 equivalentes metabólicos (MET); el ejercicio aeróbico intenso involucra más de 6 MET y desencadena taquipnea e incremento destacado de la frecuencia cardíaca.

El ejercicio modifica la incidencia de algunas enfermedades como consecuencia de la modulación del sistema inmunitario, si bien los mecanismos subyacentes de esta asociación no se conocen con exactitud. La respuesta inflamatoria parece depender de la duración y la intensidad del ejercicio. En sujetos sanos, el ejercicio aeróbico de moderada intensidad y duración se asocia con menor incidencia de afecciones metabólicas, infecciosas, neoplásicas y musculoesqueléticas, así como con limitación del componente inflamatorio en aquellas enfermedades relacionadas con inflamación de bajo grado (obesidad, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, diabetes).

Los individuos con fibrosis quística (FQ) se caracterizan por infecciones crónicas e inflamación grave, las cuales inducen enfermedad pulmonar progresiva. La FQ se atribuye a mutaciones en el gen *CFTR*, el cual codifica un canal iónico regulado por adenosina trifosfato. En estos enfermos se reconoce una reducción de la capacidad para el ejercicio, determinada por la función pulmonar, el estado nutricional y la inflamación crónica. Se advierte que no se dispone de tratamientos curativos de la FQ, por lo cual las infecciones y la inflamación son controladas mediante el uso de antibióticos y, en algunos casos, de inmunosupresores.

En este ensayo, se describe una revisión acerca de la asociación entre el ejercicio, la inflamación y la susceptibilidad a las infecciones en estos enfermos.

Una única sesión de ejercicio físico se asocia con la activación del sistema inmunitario. Se verifica leucocitosis por movilización de las reservas marginales de glóbulos blancos presentes en el bazo, los ganglios linfáticos y la pared vascular. Esta respuesta se asocia con un mayor porcentaje de monocitos inflamatorios CD14 y CD16 positivos, linfocitos T activados, células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Se describe además liberación de péptidos moduladores, entre los que sobresale la interleuquina (IL) 6 y, en menor medida,

la IL-10, la IL-8 y el antagonista de los receptores de IL-1. Estos productos son sintetizados por las células del sistema inmunitario, los adipocitos, el hígado y las células del músculo esquelético (mioquinas). Estos procesos podrían vincularse con repercusiones sobre la función inmunitaria, por activación directa o indirecta de la modulación de la expresión de ciertos genes.

Los niveles de leucocitos y citoquinas se normalizan a las pocas horas de la finalización del ejercicio. En esta etapa de resolución, el umbral para la activación del sistema inmunitario parece elevarse; este fenómeno de tolerancia inmunitaria ha sido descrito también después de otros mecanismos de activación sistémica, como el trauma, la sepsis o las cirugías. Se postula la participación de mediadores como las catecolaminas. Esta forma de respuesta fisiológica parece relevante para limitar la inflamación excesiva, si bien podría resultar deletérea para los mecanismos de defensa del hospedero.

Se presume que el ejercicio físico regular induce minimización de la respuesta inmunitaria, dado que las células del sistema inmunitario, la grasa visceral y el músculo esquelético se adaptan al estímulo del ejercicio para producir pequeñas proporciones de moduladores proinflamatorios y mayor síntesis de productos antiinflamatorios. Estas adaptaciones parecen participar en la limitación de la expresión clínica de las enfermedades asociadas con inflamación.

Por el contrario, el ejercicio físico vigoroso ha sido relacionado con una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias, por presunta inflamación mecánica de la vía aérea. El ejercicio físico regular reduce la susceptibilidad a las infecciones, en contrapartida a lo informado en sujetos sedentarios o que practican ejercicio vigoroso. La actividad física motiva la activación del sistema simpático y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, con liberación de mediadores pleiotrópicos (catecolaminas, glucocorticoides, citoquinas, quimioquinas). En forma conjunta, estos productos regulan los cambios metabólicos correspondientes al ejercicio.

Las infecciones pulmonares son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con FQ. *Pseudomonas aeruginosa* constituye el patógeno bacteriano más frecuente en estos casos. Se postula que la respuesta inflamatoria excesiva y crónica descrita en estos enfermos es causada por múltiples factores, como la estimulación continua del sistema inmunitario y la reducción de la capacidad bactericida de las células con deficiencia de CFTR. Incluso se comprueba persistencia de un perfil inflamatorio en los sujetos con formas estables de la enfermedad, en quienes se verifica una expresión de citoquinas similar a la correspondiente a otras afecciones crónicas.

Los pacientes con FQ se caracterizan por atrofia muscular e intolerancia al ejercicio. Se recomienda la práctica de actividad física regular en estos enfermos, dado que la capacidad para el ejercicio se define como un marcador independiente de la morbimortalidad. Sin embargo, se dispone de escasos estudios acerca de los beneficios del ejercicio en estos enfermos, con resultados no congruentes. La variabilidad de los protocolos de entrenamiento y de la adhesión de los pacientes podría contribuir a estas conclusiones contradictorias. Se hace énfasis en la potencial utilidad de los programas individualizados de ejercicios para los sujetos con FQ, en función de las características como la función pulmonar inicial, la actividad física habitual y la presencia de inflamación e infecciones, entre otras variables.

En comparación con la respuesta descrita en individuos sanos, el ejercicio aeróbico regular también se ha vinculado con reducción de la inflamación en pacientes obesos y con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. En

cambio, en ciertas afecciones como la esclerosis múltiple, los resultados han sido contradictorios. Se dispone de escasos datos para los pacientes con FQ; se ha señalado que la modulación inmunitaria en estos enfermos permite evitar las lesiones inmunomediadas del parénquima pulmonar, con preservación de la actividad antimicrobiana. Se ha sugerido que, a largo plazo, el ejercicio de moderada duración e intensidad podría reducir la susceptibilidad a las infecciones virales en modelos con animales y en voluntarios sanos. Sin embargo, en sujetos con FQ, el ejercicio moderado podría provocar una respuesta fisiológica inmunitaria comparable a la descrita para el ejercicio físico vigoroso, con variabilidad entre los individuos. Por consiguiente, se destaca la importancia de la vigilancia adecuada de los programas de ejercicios en los pacientes con FQ.

El ejercicio físico regular tiene efectos beneficiosos en los pacientes con FQ, en relación con la preservación o mejoría de la función pulmonar, la calidad de vida y la morbimortalidad. En individuos sanos y en sujetos con enfermedades inflamatorias crónicas, el ejercicio modula la función inmunitaria. Sin embargo, no se ha definido si la respuesta al ejercicio regular es comparable en los pacientes con FQ. Por consiguiente, se hace énfasis en la necesidad de disponer de mayor información para definir los parámetros inmunológicos y las vías reguladas por el ejercicio en estos enfermos, así como su vínculo con la susceptibilidad a las infecciones. Este mejor conocimiento podría aplicarse en la personalización de programas de ejercicios para mejorar la modulación inmunitaria inducida por el ejercicio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136059

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

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.siic.salud.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	La ventilación no invasiva con presión...	● Dr. N. Ambrosino. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Dipartimento Cardio-Toracico, U. O. Pneumologia, 56124, Pisa, Italia
B	Obesidad y asma: consecuencias...	● Dr. H. Ghiani. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, La Plata, Buenos Aires, Argentina
1	Características Clínicas y Tratamiento...	● Dr. K. Jeon. Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 135-710, Seúl, Corea del Sur
2	Factores Asociados con la Presencia...	● Dr. M. A. Martínez García. Unidad de Neumología, Hospital General Requena, Valencia, España
3	Efectos de los Glucocorticoides Inhalatorios...	● Dr. H. W. Kelly. University of New Mexico, Albuquerque, Nuevo México, EE.UU.
4	Consecuencias de la Apnea Obstruktiva...	● Dr. S. Andreas. Department of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen, 34376, Göttingen, Alemania
5	Factores Pronósticos en los Enfermos...	● Dr. Y. C. Wu. Division of Thoracic Surgery, Dep. of Surgery, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwán
6	Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad...	● Dr. A. Macchia. Epidemiology Section, Department of Internal Medicine, CEMIC, Buenos Aires, Argentina
7	Establecen los Posibles Fenotipos de Asma...	● Dr. R. M. de Carvalho-Pinto. Pulmonary Department, Heart Institute, School of Medicine, São Paulo University, San Pablo, Brasil
8	Utilidad del Entrenamiento Físico...	● Dr. K. Y. Lee. Department of Thoracic Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Linkou, Taiwán
9	Comparan la Historia Natural del Asma...	● Dr. C. L. Tsai. Division of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Sciences, University of Texas, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
10	Actualización acerca de la Repercusión...	● Dr. P. B. van de Weert-van Leeuwen. Department of Paediatric Pulmonology, Cystic Fibrosis Centre, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos

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
A	¿Cuál de estas ventajas caracteriza al uso de ventilación mecánica no invasiva en sujetos con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) El menor riesgo de neumonía asociada con la ventilación mecánica. B) La menor necesidad de monitorización invasiva. C) La reducción de la necesidad de sedantes. D) Todas son correctas.
B	¿Cuáles es el tipo celular del tejido adiposo que se considera de mayor importancia desde el punto de vista inmunitario?	A) Los macrófagos. B) Las células endoteliales. C) Los timocitos. D) Todas son correctas.
1	¿Cuál sería el tratamiento de elección para la neumonía aguda eosinofílica (NAE)?	A) La administración de corticoides durante 6 semanas. B) La administración de corticoides durante 4 semanas. C) La administración de corticoides durante 2 semanas. D) Depende de la intensidad de la disnea.
2	¿Cuáles son los factores que predicen la presencia de bronquiectasias en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?	A) La obstrucción bronquial más grave. B) El aislamiento de microorganismos potencialmente patógenos en el esputo. C) El antecedente de exacerbaciones agudas en el año previo. D) Todos ellos.
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para el tratamiento con corticoides inhalatorios (CI) en los niños con asma?	A) Los CI reducen la talla en los 2 primeros años de tratamiento. B) La deficiencia de la talla persiste hasta la edad adulta. C) La deficiencia de la talla es mayor en las niñas. D) Todos los enunciados son correctos.
4	¿Cuál de los siguientes factores predicen, en forma independiente, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo?	A) El índice de apnea e hipopnea. B) El volumen de la aurícula izquierda. C) El índice de masa del ventrículo izquierdo. D) Todos se asocian con valor predictivo.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
A	Todas son correctas.	La ventilación mecánica no invasiva reduce el riesgo de la neumonía asociada con la ventilación mecánica, al preservar los mecanismos de defensa de la vía aérea y disminuir la necesidad de monitoreo invasivo. Esta modalidad es más cómoda para el paciente y le permite comer, beber, toser, usar tratamientos inhalatorios y hablar, lo que evita y reduce la necesidad de sedación.	D
B	Los macrófagos.	Si bien está constituido por distintos tipos celulares, desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio los más importantes son los macrófagos y los adipocitos.	A
1	La administración de corticoides durante 2 semanas.	Un estudio reciente sugirió que en los pacientes con NAE e indicación de tratamiento con corticoides, la administración durante 2 semanas se asocia con la misma evolución que la terapia por 4 semanas, independientemente de la presencia de insuficiencia respiratoria.	C
2	Todos ellos.	En los pacientes con EPOC, las bronquiectasias se asocian con mayor obstrucción bronquial, mayor colonización bacteriana y riesgo más alto de exacerbaciones agudas.	D
3	Todos los enunciados son correctos.	El seguimiento prolongado de los participantes del <i>Childhood Asthma Management Program</i> demostró que la disminución inicial de la talla relacionada con el tratamiento con CI persiste en la edad adulta. La deficiencia de la talla final es más importante en las mujeres.	D
4	El índice de apnea e hipopnea.	En un estudio reciente en enfermos con factores de riesgo de disfunción diastólica, la presencia de apnea obstructiva del sueño moderada a grave se asoció en forma independiente con la función diastólica del ventrículo izquierdo.	A