

Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 3, Número 5, enero 2017

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

Artículos distinguidos

A - Pleurodesis química para el neumotórax espontáneo
Cheng-Hung How, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Recomendaciones Actualizadas para el Tratamiento de las Infecciones del Tracto Respiratorio Superior en Sudáfrica
Brink A, Cotton M, Zietsman I y col.
South African Medical Journal 105(5):344-352, Abr 2015 6

2 - Furoato de Fluticasona con Vilanterol: Revisión de su Uso en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
McKeage K
Drugs 74(13):1509-1522, Sep 2014 8

3 - Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio en Adultos: Diagnóstico y Tratamiento Fundamentados
Smoliga J, Weiss P, Rundell K
BMJ 352(6951), Ene 2016 11

4 - Revisión Sistemática de los Factores Asociados con la Prescripción de Antibióticos para las Infecciones del Tracto Respiratorio
McKay R, Mah A, Patrick D y col.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 60(7):4106-4118, Jul 2016..... 12

5 - Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada con Colagenopatía
Mathai S, Danoff S
BMJ 352:1-14, Mar 2016..... 14

6 - Aspiración Transbronquial con Aguja en Pacientes con Lesiones Pulmonares Periféricas: Revisión Sistemática y Metanálisis
Mondoni M, Sotgiu G, Centanni S y col.
European Respiratory Journal 48(1):196-204, Jul 2016 16

Novedades seleccionadas

7 - Eficacia y Seguridad de la Pirfenidona en los Enfermos con Fibrosis Pulmonar Idiopática
Noble P, Albera C, King Jr T y col.
European Respiratory Journal 47(1):243-253, Ene 2016 18

8 - Comparación de las Vías Oral e Intravenosa para el Tratamiento con Quinolonas en los Pacientes con Neumonía
Belforti R, Laqu T, Rothberg M y col.
Clinical Infectious Diseases 63(1):1-9, Jul 2016 20

9 - El Asma Aumenta las Exacerbaciones Clínicas en Pacientes con Bronquiectasias
Mao B, Yang J, Lu H, Xu J
European Respiratory Journal 47(6):1680-1686, Jun 2016 23

10 - Corticoides Inhalatorios y Microflora de la Laringe
Turan M, Ekin S, Çankaya H y col.
Acta Oto-Laryngologica 136(7-8):699-702, Jul 2016 24

11 - Vacunas Conjugadas contra el Neumococo
Galanis I, Lindstrand A, Henriques-Normark B y col.
European Respiratory Journal 47(4):1208-1218, Abr 2016..... 25

Más novedades seleccionadas 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 1
Alergia 1, 9, 10, 12
Anatomía Patológica 6, 7
Atención Primaria A, 1, 4, 11
Bioquímica 1, 10
Cardiología 5
Cirugía A
Diagnóstico por Imágenes 1, 5-7
Diagnóstico por Laboratorio A, 1, 5, 10
Educación Médica 1
Epidemiología 1
Farmacología 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10
Fisiatría 3
Geriatría A
Infectología 1, 4, 8, 10, 11
Inmunología 12
Medicina Deportiva 3
Medicina Familiar 1, 2, 4, 11
Medicina Farmacéutica 1, 7, 8, 10
Medicina Interna 2, 4, 6-9, 11, 12
Neumonología 2-7, 9, 10, 12
Neurología 11
Oncología 6
Otorrinolaringología 1, 10
Pediatría 1, 3, 4, 11
Reumatología 5
Salud Pública 1, 4, 11



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos 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.siic.salud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie

Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Prof. Dr. Domingo Palmero

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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

A - Pleurodesis química para el neumotórax espontáneo

Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax

Cheng-Hung How

MD, Department of Surgery, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwán

Jin-Shing Chen, MD, PhD, Department of Surgery, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwán

Hsao-Hsun Hsu, MD, PhD, Department of Surgery, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwán

Wei-Ling Hsiao, B. S., Department of Surgery, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwán

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

El neumotórax espontáneo se define como la presencia de aire en la cavidad pleural sin el antecedente de trauma torácico, y si existe enfermedad pulmonar preexistente o no, éste puede ser secundario o primario, respectivamente. El neumotórax espontáneo primario (NEP) es más frecuente en hombres jóvenes, altos y delgados, sin enfermedad pulmonar subyacente, y la forma de presentación más frecuente es la disnea o la sensación de opresión torácica leve. Por otra parte, la enfermedad secundaria es más habitual en sujetos mayores de 55 años con enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística; es mucho más grave y se asocia con mayor morbilidad y mortalidad que los cuadros primarios.

El tratamiento del neumotórax se basa en el alivio de los síntomas, la resolución de la pérdida de aire hacia la cavidad pleural y la prevención de la recidiva. Algunas alternativas terapéuticas son la conducta expectante, la aspiración simple y el drenaje intercostal o la cirugía (toracoscopia asistida por video o toracotomía abierta), que pueden incluir pleurodesis química o no. Las intervenciones quirúrgicas intensivas se asocian con mejores resultados en cuanto al cese de la pérdida de aire y las tasas de recidiva, pero muchos pacientes no las toleran y requieren tratamientos conservadores. La pleurodesis química es una alternativa adecuada en muchos de estos sujetos en la que se busca la sínfisis de las capas de la pleura mediante la inyección de compuestos esclerosantes en la cavidad pleural, lo que induce inflamación y fibrosis. Aún existen dudas sobre el agente ideal, pero es necesario que sea seguro y eficaz, que su administración sea fácil y que

esté ampliamente disponible y no sea costoso. Existen varios compuestos de este tipo, como el talco, la tetraciclina y sus derivados (doxiciclina o minociclina), los parches de sangre autóloga, la yodopovidona y el picibanilo.

Se considera que existe persistencia de la pérdida de aire si ésta no se resuelve en los cinco a siete días posteriores al drenaje intercostal, y en estos pacientes se debería considerar, en primer lugar, la intervención quirúrgica, para evitar la internación prolongada y la recidiva del neumotórax. La pérdida de aire persistente representa, a su vez, la complicación más frecuente de la toracoscopia por NEP, con una tasa del 7% al 14%, y en muchos de estos pacientes es eficaz el tratamiento esclerosante posterior, con tetraciclina o parches autólogos. La minociclina y el picibanilo también son compuestos útiles y no se asociaron con complicaciones graves. Se cree que los parches (sangre coagulada o hematomas), que son especialmente útiles para resolver este problema en las primeras 72 horas, actúan mediante la prevención directa de la pérdida de aire por el sellado del orificio pleural, con inducción de inflamación y formación de cicatriz y adherencias firmes. A diferencia de otros compuestos químicos irritantes usados para la pleurodesis, los parches de sangre no provocan reacciones inflamatorias sistémicas o dolor importante, pero su uso se asoció con empiema, derrame pleural lobulado y, en ocasiones, fracasa el cierre de la pérdida de aire. La complicación más grave informada relacionada con este tratamiento sería el neumotórax a tensión secundario al bloqueo del tubo de toracostomía por parte de un coágulo de sangre. Por otra parte, en estudios de pacientes sin neumotórax sometidos a resección pulmonar, la pleurodesis con talco parece ser otro método eficaz para tratar la pérdida prolongada de aire luego de este procedimiento.

El principal objetivo de la pleurodesis química es la prevención de la recidiva del neumotórax espontáneo, y el talco sería el compuesto más eficaz y más utilizado con este fin. La complicación más notoria asociada con su uso es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, pero es un evento poco frecuente y se relacionaría con el tamaño de las partículas y las dosis utilizadas. Las dosis

bajas (2 gramos) de partículas de talco de tamaño mediano (31.5 μm) serían seguras y eficaces para tratar el neumotórax (en la pleurodesis de los derrames pleurales malignos se usan 5 gramos de este compuesto); esta sustancia se insufla en la cavidad o es inyectada en suspensión. Los efectos adversos más frecuentes de la pleurodesis con talco son el dolor pleurítico de tórax y la fiebre. Tanto la yodopovidona como la minociclina y el picibanilo son otras alternativas eficaces para reducir la recidiva del neumotórax espontáneo.

La pleurodesis química estaría recomendada sólo para pacientes que rechazan o no pueden someterse a resolución quirúrgica del cuadro, puesto que las tasas de recidiva asociadas con la toracotomía abierta con pleurectomía son más bajas que los otros tratamientos (1%), si bien este procedimiento se vincula con mayor tiempo necesario para la recuperación y mayor dolor. La bullectomía con pleurectomía (o la abrasión pleural) por toracoscopia asistida por video es mejor tolerada que la toracotomía abierta, pero se relacionó con tasas de recidiva de hasta el 5%. Cualquier intervención quirúrgica es más eficaz que la pleurodesis química sola, pero ambas intervenciones pueden combinarse. Los efectos de la pleurodesis química junto con la bullectomía por toracoscopia serían sinérgicos en cuanto a la prevención de la recidiva; los

autores hallaron que la combinación de pleurodesis química con minociclina y toracoscopia asistida por video (con pleurodesis mecánica) se asociaba con una menor tasa de recidiva ipsilateral (2%), probablemente por el fenómeno sinérgico de inflamación pareja y amplia de la superficie pleural. Este efecto podría mejorar la curación de bullas que puedan haber sido omitidas durante la toracoscopia, y favorece la sínfisis de la pleura para reducir la recidiva del neumotórax. Si bien las guías sobre este tema no recomiendan la pleurodesis química como la primera alternativa terapéutica del primer episodio de NEP, los autores (que llevaron a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado) consideran que la pleurodesis con minociclina posterior a la aspiración simple con drenaje podría ser eficaz para reducir la recidiva del cuadro.

Los autores concluyen que la pleurodesis química es eficaz y segura para resolver la pérdida prolongada de aire y evitar la recidiva del neumotórax espontáneo, y consideran que no debería ser una alternativa únicamente para pacientes que no son candidatos para la resolución quirúrgica o la rechazan), sino que podría ser un tratamiento adyuvante de la cirugía. El momento adecuado para el tratamiento y la selección del compuesto ideal para la pleurodesis dependen del estado del paciente, la experiencia del médico y la disponibilidad de agentes esclerosantes.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Lista de abreviaturas y siglas

NEP, neumotórax espontáneo primario.

Autoevaluación del artículo

El neumotórax espontáneo es definido por la presencia de aire en la cavidad pleural sin trauma torácico previo.

¿Cuál de las siguientes características es más frecuente en el neumotórax espontáneo primario?

A, Edad mayor de 55 años; B, Mayor gravedad; C, Complexión delgada; D, Antecedente de enfisema; E, Sexo femenino.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php140797

Cómo citar este artículo

How CH, Chen JS, Hsu HH, Hsiao WL. Pleurodesis química para el neumotórax espontáneo. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3(5):4-5, Ene 2017.

How to cite this article

How CH, Chen JS, Hsu HH, Hsiao WL. Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3(5):4-5, Ene 2017.

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 - Recomendaciones Actualizadas para el Tratamiento de las Infecciones del Tracto Respiratorio Superior en Sudáfrica

Brink A, Cotton M, Zietsman I y colaboradores

Milpark Hospital, Parktown, Reino Unido

[Updated Recommendation for the Management of Upper Respiratory Tract Infections in South Africa]

South African Medical Journal 105(5):344-352, Abr 2015

El cumplimiento de las recomendaciones vigentes para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior permite un uso racional de los antibióticos, lo que reduce el riesgo de aparición de resistencia y la utilización innecesaria de estos fármacos. Los patrones locales de resistencia son uno de los factores que deben tenerse en cuenta en la selección del esquema antibacteriano óptimo para cada enfermo.

En 2004 y 2008 se actualizaron las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) para Sudáfrica; dichas normas fueron publicadas en *SAMJ* y en *South African Journal of Epidemiology and Infection*. En 2015 se incorporó un grupo de expertos de la *Infectious Diseases Society of Southern Africa* para la elaboración de una nueva guía.

La resistencia a los antibióticos ha aumentado en todo el mundo, tal vez como consecuencia del uso inapropiado de estos fármacos, sobre todo en las ITRS, frecuentemente causadas por virus. Es importante que los profesionales comprendan que la eliminación de secreciones nasales purulentas no siempre significa una infección bacteriana secundaria y que la tos es un síntoma normal en las infecciones virales.

Los gérmenes más involucrados en las ITRS de causa bacteriana son similares en todos los grupos de edad; sin embargo, la incidencia de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (anteriormente el microorganismo más común en la otitis media aguda [OMA] y en la sinusitis aguda) se redujo tras la introducción de las vacunas conjugadas polivalentes antineumocócicas (PCV, por su sigla en inglés), de modo que en la actualidad, *Haemophilus influenzae* es el patógeno más común. En 2009 y 2011 se introdujeron las vacunas PCV-7 y PCV-13 en Sudáfrica.

Las revisiones sistemáticas sugirieron que, en los países con recursos económicos altos, el beneficio del tratamiento antibacteriano en la faringoamigdalitis aguda, la OMA y la rinosinusitis aguda bacteriana es muy limitado. En cambio, se dispone de poca información para los países con recursos económicos intermedios y bajos, en los que la frecuencia de

fiebre reumática y de complicaciones supurativas, como la mastoiditis, es más elevada. El uso de antibióticos de espectro reducido disminuye el riesgo de complicaciones graves y de aparición de resistencia; por lo tanto, la penicilina y la amoxicilina siguen siendo los antibióticos de elección contra las ITRS. En la rinosinusitis aguda bacteriana y en la faringoamigdalitis aguda, el tratamiento debe mantenerse durante 5 y 10 días, respectivamente, en tanto que en la OMA, los antibióticos deben administrarse 5 o 7 días. Recientemente se sugirió que la utilización de esquemas de menor duración reduce el riesgo de aparición de patógenos resistentes; sin embargo, la duración siempre debe determinarse en función de la respuesta clínica. Incluso así, se considera que para la erradicación del estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHA), en los enfermos con faringoamigdalitis, es necesaria la administración de penicilina por vía oral durante 10 días.

El intervalo entre las dosis depende de la localización de la infección y de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la OMA, la administración de amoxicilina 2 veces por día tiene la misma eficacia que el tratamiento con 3 dosis diarias. La administración de dosis insuficientes es la causa más común de fracaso terapéutico y de aparición de resistencia; en aquellos ámbitos en los cuales la incidencia de resistencia es alta, por lo general son necesarias dosis más altas que las convencionales. En los niños, la dosis debe calcularse sobre la base del peso corporal.

Para la OMA y la rinosinusitis aguda bacteriana por *S. pneumoniae*, con índices altos de resistencia a los antibióticos betalactámicos, el aumento de la dosis de amoxicilina (90 mg/kg/día) es un abordaje apropiado.

El tratamiento con amoxicilina es eficaz en las infecciones por *H. influenzae* no productor de betalactamasas; los macrólidos, en cambio, se reservan para los enfermos con alergia grave a los betalactámicos. Sin embargo, en función de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, y los estudios de eficacia microbiológica, todos los macrólidos (también la azitromicina) son ineficaces para la erradicación de *H. influenzae*.

Faringoamigdalitis aguda

Los virus (adenovirus, virus Coxsackie A, virus influenza, virus parainfluenza y virus de Epstein-Barr [EBV]) son la causa más común de faringoamigdalitis. Las bacterias, especialmente EBHA, ocasionan del 5% al 30% de los casos de faringoamigdalitis aguda. El cultivo realizado de manera apropiada tiene una sensibilidad del 90% al 95% para la detección de EBHA. En la mayoría de los casos, la faringoamigdalitis

aguda bacteriana y la viral tienen un curso autolimitado, de modo que la principal indicación de antibióticos es la profilaxis de la fiebre reumática aguda. Sin embargo, debido a que en alrededor de las dos terceras partes de los enfermos con fiebre reumática aguda no hay antecedente de odinofagia, la utilidad de los antibióticos en la prevención de la fiebre reumática aguda es limitada. Los pacientes con enfermedad cardíaca reumática o con un primer episodio de fiebre reumática deberían recibir profilaxis secundaria con penicilina. La faringitis aguda, posiblemente atribuible a EBHA sobre la base de las manifestaciones clínicas e, incluso, en ausencia de los síntomas típicos, en los pacientes de 3 a 21 años, debe tratarse con antibióticos.

Tratamiento antibiótico recomendado contra la faringoamigdalitis estreptocócica

La penicilina reduce el riesgo de fiebre reumática aguda y produce un alivio sintomático en las infecciones por EBHA. La administración de una única dosis de penicilina benzatínica por vía intramuscular es una opción apropiada; la terapia por vía oral (2 o 3 veces por día) se prefiere cuando se supone que la adhesión al tratamiento será correcta. La penicilina por vía oral debe administrarse 30 minutos antes de las comidas, ya que los alimentos reducen la absorción del antibiótico; la terapia debe mantenerse durante 10 días. EBHA no desarrolla resistencia a la penicilina, pero sí a la eritromicina y otros macrólidos.

La amoxicilina es una alternativa posible a la penicilina; no presenta restricciones con los alimentos. En los niños con infección por EBV pueden aparecer exantemas que motivan el diagnóstico incorrecto de alergia a la penicilina; las reacciones adversas cutáneas graves son mucho menos frecuentes. Se demostró que la incidencia de erupción cutánea es mucho menos común en el contexto del tratamiento con amoxicilina (riesgo de alrededor del 30% en los pacientes con infección confirmada por EBV), en comparación con la administración de ampicilina. Se comprobó la falta de inferioridad de la amoxicilina, una vez por día, respecto de la amoxicilina 2 veces por día o la terapia con penicilina V. La administración una única vez por día aumenta la adhesión al tratamiento.

Los cursos breves de terapia con cefalosporinas (cefuroxima, cefprozil, cefpodoxima) no son inferiores en eficacia, respecto de la administración de penicilina durante 10 días; sin embargo, su utilidad para reducir el riesgo de fiebre reumática aguda no se ha determinado. Las cefalosporinas son antibióticos de mayor espectro, en comparación con la penicilina y la amoxicilina, y exponen a mayor riesgo de aparición de resistencia. Por ende, se recomienda el tratamiento durante 10 días con amoxicilina o penicilina. La resistencia de EBHA a los macrólidos es un riesgo importante; por ello, estos agentes sólo deberían utilizarse en los pacientes con alergia a la penicilina.

Otitis media aguda

Se estima que el 75% de los niños tienen al menos un episodio de OMA antes de los 3 años. Las bacterias más

comúnmente involucradas son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis*. Sin embargo, desde la introducción de las vacunas antineumocócicas, la frecuencia de OMA por estos agentes se ha modificado y, en la actualidad, *H. influenzae* es el germen más común. En un estudio, el 12.2% de las cepas de *H. influenzae*, aisladas de pacientes de Sudáfrica con ITRS, fueron productoras de betalactamasas. Este fenómeno es más habitual todavía en los niños tratados recientemente con antibióticos. La OMA puede ser causa de sepsis en los recién nacidos.

Dado que en la mayoría de los casos la OMA es de etiología viral, el uso de antibióticos puede demorarse 48 horas, durante las cuales se debe indicar tratamiento sintomático; sin embargo, en los enfermos con abultamiento de la membrana timpánica o con fiebre > 38°C, y en los pacientes con síntomas persistentes o con agravamiento sintomático está indicado el tratamiento inmediato. En los niños de 2 años o más es posible entregar la prescripción de antibióticos a los padres e indicarles su uso sólo si los síntomas no se alivian después de 48 horas. En los ámbitos en los que el acceso a los centros de salud es complicado, se recomienda la indicación de tratamiento antibiótico en la primera consulta. El uso de antibióticos también está indicado en los enfermos con OMA recurrente, en los pacientes inmunosuprimidos, en los recién nacidos, en los enfermos con anomalías inmunitarias o alteraciones estructurales otorrinolaringológicas, en los niños con hipertermia > 38°C o con dolor de más de 48 horas y en los pacientes que concurren a guarderías.

La edad ≤ 2 años, la asistencia a guarderías (o ser hermano de un niño que asiste a alguna), la falta de vacunación con PCV, el antecedente de OMA en los 6 meses anteriores y el tratamiento con antibióticos en los 3 meses previos son factores de riesgo de infecciones por *S. pneumoniae* resistente.

OMA con tubos de timpanostomía (OMATT)

La OMA con otorrea, en los pacientes con tubos de timpanostomía, se considera una entidad clínica particular, es decir, una exacerbación aguda de un proceso crónico. La OMATT es un trastorno frecuente; en los cultivos suelen aislarse *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, además de los patógenos habituales. La aplicación tópica de ciprofloxacina representa una alternativa terapéutica eficaz. El tratamiento local tiene numerosas ventajas, entre ellas, una mayor concentración tisular, y un riesgo reducido de efectos adversos e inducción de resistencia.

El antibiótico de elección contra la OMA, excepto en los neonatos, es la amoxicilina o la combinación de amoxicilina más ácido clavulánico cuando se sospecha infección por *H. influenzae* resistente, cuando se utilizó amoxicilina en los 30 días previos y en los ámbitos en los cuales los índices de resistencia a la amoxicilina, por producción de betalactamasas, son elevados (≥ 15%). La dosis recomendada de amoxicilina es de 80 a 90 mg/kg/día, una dosis alta asociada con mejor erradicación de *H. influenzae* y neumococo resistente a la penicilina. Este esquema está particularmente indicado en los niños

de 2 años o menos, en los pacientes con antecedentes de OMA en los 6 meses previos y en los enfermos que recibieron antibióticos en los 30 días anteriores.

El agregado de ácido clavulánico (un inhibidor de betalactamasas) amplía el espectro de la amoxicilina; la combinación es eficaz en las infecciones por *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras de betalactamasas. Se utilizan dosis de amoxicilina y ácido clavulánico de 90 mg/kg y 6.4 mg/kg, respectivamente. Este esquema también es apto para la erradicación de *S. pneumoniae* sensible o con nivel alto de resistencia a la penicilina.

La cefuroxima y la cefpodoxima son las únicas cefalosporinas de uso oral que se asocian con niveles por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) en el oído medio; debido a la elevada prevalencia de resistencia a los betalactámicos en Sudáfrica, estas cefalosporinas deben indicarse en dosis altas.

La concentración de ceftriaxona en el derrame del oído medio supera la CIM de los patógenos involucrados en la OMA durante más de 50 horas, luego de la administración de una única dosis de 50 mg/kg por vía intramuscular. Sin embargo, la terapia por vía oral durante 3 días es más eficaz. El uso de este antibiótico debería limitarse a los enfermos que no responden al tratamiento con dosis altas de amoxicilina más ácido clavulánico, y a los pacientes con OMA grave.

La resistencia a los macrólidos no se resuelve con el aumento de la dosis de estos fármacos; por lo tanto, los macrólidos deberían utilizarse únicamente en los enfermos con alergia a los betalactámicos. Ningún macrólido es eficaz para la erradicación de *H. influenzae*.

En la mayoría de los casos de OMA no complicada, el tratamiento debe mantenerse durante 5 días; se requieren más estudios para definir la duración óptima de la terapia en los niños de menos de 2 años y en los enfermos que no responden; mientras tanto, en los pacientes de 2 años o menos, en los pacientes con OMA recurrente o crónica, y en los enfermos con OMA complicada, el tratamiento con antibióticos debe prolongarse durante 7 días. Los pacientes que no responden, de manera satisfactoria, después de 48 a 72 horas deben ser derivados al especialista para una eventual timpanocentesis y cultivo.

En la OMATT se indican preparados tópicos con ciprofloxacina al 0.3% y dexametasona al 0.1% (4 gotas 2 veces por día durante 7 días).

Rinosinusitis bacteriana aguda

La rinosinusitis bacteriana aguda suele ser precedida por ITRS virales; los gérmenes involucrados con mayor frecuencia son los mismos que ocasionan OMA. La terapia con antibióticos tiene por finalidad la erradicación de *S. pneumoniae*, la principal causa de complicaciones graves. En los enfermos con rinosinusitis crónica pueden aislarse patógenos atípicos; los hongos rara vez se asocian con sinusitis y, por lo general, se encuentran en los enfermos con sinusitis alérgica y en los pacientes inmunodeprimidos. En el momento de establecer la dosis del antibiótico debe tenerse especialmente en cuenta el antecedente de exposición

anterior a estos fármacos. La gravedad de la infección, el índice de progresión y los índices de resistencia son otros factores que deben considerarse para indicar el esquema antibacteriano óptimo, que debe mantenerse durante 10 días. La terapia con quinolonas, durante períodos más breves, sería igualmente eficaz. En los pacientes que no responden al tratamiento está indicada la tomografía computarizada de los senos paranasales, y la endoscopia con aspiración y cultivo

Alergia a los betalactámicos

Las reacciones alérgicas a los betalactámicos, de tipo 1 o mediadas por IgE, se manifiestan como anafilaxia, angioedema, urticaria y espasmo bronquial; cuando se confirman reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 debe evitarse el uso de todos los betalactámicos. Los enfermos con exantemas maculopapulares en el contexto del tratamiento con amoxicilina por lo general pueden ser tratados con cefalosporinas de segunda y tercera generación. Una alternativa posible al tratamiento con amoxicilina más ácido clavulánico o ceftriaxona consiste en el uso de levofloxacina. Este abordaje sólo está indicado en los niños con ITRS y diagnóstico confirmado de alergia a los betalactámicos, o con infecciones graves o complicadas, ya que la levofloxacina puede asociarse con complicaciones musculoesqueléticas.

Conclusión

Las recomendaciones señaladas podrían contribuir al uso racional de los antibióticos. La información debe actualizarse permanentemente a partir de los datos de los estudios clínicos controlados, y con la información sobre las etiologías y los patrones de sensibilidad en cada ámbito.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/153335

2 - Furoato de Fluticasona con Vilanterol: Revisión de su Uso en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

McKeage K

Springer, Auckland, Nueva Zelanda

[Fluticasona Furoate/Vilanterol: A Review of Its Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

Drugs 74(13):1509-1522, Sep 2014

El uso de la combinación de furoato de fluticasona y vilanterol una vez por día parece una estrategia eficaz y segura para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave, dado que se asocia con mejor función pulmonar. La tasa de efectos adversos, que suelen ser leves, es similar a la de sus componentes por separado.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un cuadro inflamatorio, que cursa con limitación del flujo de aire, generalmente en forma progresiva

y asociado con cambios estructurales de la vía aérea y alteración de la función mucociliar. Este trastorno se relaciona con morbimortalidad y una carga social y económica importante. Al momento del presente estudio era la cuarta causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial. El tratamiento farmacológico, que incluye broncodilatadores y corticoides inhalatorios, es fundamental para el control de los síntomas, pero muchas veces los pacientes no adhieren a la terapia y esto se relaciona con peores resultados clínicos y mayores costos para el sistema de salud. Se ha demostrado que la frecuencia de la dosificación se correlaciona con la adhesión terapéutica, por lo que las dosis únicas diarias mejorarían el tratamiento. La combinación fija de furoato de fluticasona (corticoide inhalatorio) y vilanterol (agonista beta₂-adrenérgico de acción prolongada) fue aprobada en varios países para el tratamiento de los pacientes adultos con EPOC, en una dosis diaria, y para el tratamiento del asma en los EE.UU.

El objetivo del presente artículo fue describir las características farmacológicas, de eficacia y de tolerabilidad de la combinación de furoato de fluticasona y vilanterol (FFV) en pacientes adultos con EPOC.

Farmacodinamia y farmacocinética

Los corticoides actúan en forma diferente de los beta agonistas de acción prolongada y, cuando se combinan, pueden producirse interacciones sinérgicas asociadas con mejores efectos clínicos que cuando se usan por separado. Las dosis de FFV administradas en cada inhalación son de 92 µg y 22 µg, respectivamente.

El furoato de fluticasona es un compuesto lipófilo sintético que actúa como agonista del receptor de glucocorticoides, con mayor afinidad en comparación con otros compuestos utilizados en la clínica, como la dexametasona, el propionato de fluticasona y el furoato de mometasona. Este agente elimina la hiperreactividad de la vía aérea y reduce el edema y la infiltración de las células inflamatorias. En estudios *in vitro* se demostró que es retenido en el pulmón, en condiciones de estabilidad, y no es modificado por las enzimas. Su actividad sobre diversas vías de glucocorticoides relacionadas con la síntesis de citoquinas inflamatorias parece potente, puesto que inhibe la activación de la vía del factor nuclear kappaB y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa; también, activa la vía del elemento de respuesta a glucocorticoides a niveles similares a los del furoato de mometasona y superiores a los de la budesonida y el propionato de fluticasona. Estos efectos provocan la inhibición de las citoquinas inflamatorias en las líneas celulares epiteliales, el epitelio bronquial primario y las líneas celulares de monocitos. Su acción no parece variar en presencia de estrés oxidativo. Ejerce un alto efecto de protección en modelos de lesión del epitelio pulmonar (mecánica o por elastasa), superior a otros glucocorticoides inhalatorios utilizados en la clínica. La duración de la acción del furoato de fluticasona es mayor que la del propionato de fluticasona o la budesonida.

El vilanterol es un agonista adrenérgico de acción prolongada, muy selectivo, que relaja el músculo liso, lo que provoca broncodilatación, en parte, por la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular. Además, este fármaco inhibe la acción de varias células proinflamatorias, como los mastocitos. En estudios *in vitro* se observó que la afinidad del vilanterol por los receptores beta₂ es similar a la del salmeterol, pero mayor que la del formoterol, el indacaterol o el olodaterol. También se verificó que es sumamente selectivo, como el salmeterol, con mayor actividad que el formoterol o el indacaterol. La eficacia intrínseca como beta₂ agonista es superior a la del salmeterol ($p < 0.0001$), pero menor que la del formoterol o el indacaterol ($p < 0.0001$). La duración del efecto del vilanterol es prolongada, a niveles superiores que el formoterol y, posiblemente, que el salmeterol, en tanto que su acción de broncodilatación es significativamente más rápida ($p < 0.0001$) que la del salmeterol. En pacientes con EPOC moderada a grave, el uso de 25 µg o 50 µg de vilanterol durante 28 días se asoció con la mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) en forma proporcional a la dosis ($p < 0.001$) y superior al placebo, con diferencias clínicamente sustanciales (≥ 130 ml). No se detectaron efectos significativos del vilanterol, en dosis de hasta 50 µg diarios, sobre el segmento QT corregido, pero sí cuando se probaron dosis de 100 µg en individuos sanos (aunque no habría efecto en pacientes con EPOC).

La biodisponibilidad absoluta posterior a la inhalación de FFV es del 15.2% y 27.3% para los dos fármacos que componen la combinación, respectivamente, mientras que la biodisponibilidad por vía oral es muy baja, del 1.26% y $< 2\%$, en ese orden, debido a un efecto de metabolismo inicial. La media de la duración de la absorción del furoato de fluticasona luego de su inhalación es de aproximadamente 7 horas y el 90% del fármaco es absorbido en las primeras 20 a 30 horas desde la administración de la dosis (la retención es mayor en comparación con el propionato de fluticasona). En dosis de 25 µg a 100 µg, el vilanterol es absorbido rápidamente, con un pico plasmático luego de 5 a 10 minutos, y se asocia con broncodilatación sostenida por aproximadamente 24 horas; una hora luego de administrada la dosis, no se detecta en plasma. Es poco probable que el uso de concomitante de inhibidores de la glucoproteína P se asocie con alteraciones en la farmacocinética de estos fármacos, si bien son sustratos de aquella; luego de 6 días de tratamiento, las concentraciones son estables. Ambos compuestos son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4, por lo que la combinación de estos con ketoconazol se asoció con el aumento del área bajo la curva de ambos (36% para la fluticasona y 65% para el vilanterol). Los metabolitos, en gran medida inactivos, son excretados en orina y heces, pero la farmacocinética no varía considerablemente en pacientes con insuficiencia renal grave. La insuficiencia hepática se asoció con concentraciones mayores de furoato de fluticasona, pero no de vilanterol, mientras

que en pacientes con insuficiencia moderada los efectos de este cambio fueron clínicamente graves. La edad no modifica la farmacocinética de la fluticasona, pero sí la del vilanterol (37% mayor área bajo la curva en pacientes de 41 a 84 años); esta diferencia no parece clínicamente importante, tampoco la observada entre las distintas etnias, dado que en pacientes asiáticos las concentraciones son mayores en comparación con personas caucásicas.

Eficacia terapéutica y tolerabilidad

En ensayos clínicos aleatorizados, en fase III, a doble ciego y multicéntricos se evaluó la eficacia de FFV en pacientes adultos con EPOC, en comparación con placebo u otros fármacos y en distintas dosis. En general, se incluyeron pacientes ≥ 40 años, fumadores, con escasa respuesta a las pruebas de broncodilatadores y dificultades en la marcha, secundarias a la falta de aire. En algunas investigaciones también se incluyeron pacientes con al menos una exacerbación previa de la EPOC en el año o los 3 años previos. Los resultados indicaron la mejoría significativa del VEF_1 cuando se utilizó FFV en dosis de 100 μg y 25 μg o de 50 μg y 25 μg , respectivamente, con una inhalación diaria, por la mañana, en comparación con placebo ($p < 0.001$). Se observó un efecto rápido y sostenido de la combinación después de 28 días de tratamiento. La combinación también fue más eficaz que el placebo o que 100 μg de furoato de fluticasona solos para mejorar la función pulmonar, evaluada mediante el VEF_1 ; no obstante, en algunos estudios no fue significativamente superior a la administración de 25 μg de vilanterol solos, si bien este fármaco fue superior al placebo y en otros ensayos clínicos fue inferior a FFV luego de varias semanas de terapia. Dos investigaciones concluyeron que la edad, el sexo, la reversibilidad del cuadro, el tabaquismo, el riesgo cardiovascular, la región geográfica y la etnia no afectaron significativamente la eficacia de FFV en cuanto a su impacto sobre el VEF_1 . En estudios de pacientes con EPOC moderada a grave, tratados durante 12 semanas, se halló que FFV (en dosis de 100 μg y 25 μg) fue superior al uso de propionato de fluticasona y salmeterol (en dosis de 250 μg y 50 μg , respectivamente, pero no cuando se usaron dosis de 500 μg y 50 μg), administrados dos veces por día, en cuanto a la mejoría del VEF_1 . La primera combinación se asoció con mejores valores numéricos del VEF_1 y acción más rápida el primer día de tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser replicados en otros ensayos clínicos.

En 2 investigaciones se evaluó la tasa de exacerbaciones en pacientes tratados con FFV en comparación con vilanterol solo. Los resultados no fueron concluyentes, pero en el análisis combinado de datos la primera estrategia se asoció con una tasa significativamente menor de exacerbaciones moderadas a graves, aunque no de las graves. En ambos estudios casi todos los participantes habían presentado al menos una exacerbación moderada a grave en el año previo, con una tasa anual de entre 1.6 y 1.7 exacerbaciones por persona. El tiempo transcurrido hasta la primera

exacerbación fue superior en los sujetos que recibieron FFV en comparación con vilanterol solo. El número necesario de pacientes a tratar para evitar una exacerbación moderada a grave por año fue de 3.3 y 5.6 en los sujetos que recibieron FFV en dosis de 100 μg y 25 μg , en comparación con 50 μg y 25 μg , respectivamente. Además, la combinación de FFV se asoció con mejoría significativamente superior en los síntomas diarios en comparación con placebo, incluidos la fatiga y el puntaje de los cuestionarios específicos sobre enfermedad pulmonar crónica (especialmente, cuando se usaron dosis de 100 μg y 25 μg). La disnea, la necesidad de terapia de rescate y los despertares nocturnos también mejoraron en los pacientes que recibieron FFV en cualquier dosis en comparación con 25 μg de vilanterol solo ($p < 0.0001$). Los resultados del *St. George's Respiratory Questionnaire* también favorecieron a la combinación de FFV en comparación con el propionato de fluticasona y el salmeterol.

En pacientes con EPOC moderada a grave o muy grave, el uso de FFV una vez por día en general fue bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentemente asociados con su uso fueron las cefaleas y la nasofaringitis. Si bien el número de efectos adversos fue mayor en comparación con placebo, fue similar al informado previamente para los componentes individuales. La incidencia es similar cuando se administran 100 μg y 25 μg de FFV o 500 μg y 50 μg de propionato de fluticasona y salmeterol, respectivamente, con tasas de efectos adversos de entre 26% y 27% (entre 7% y 8% de cefaleas y 3% a 5% de nasofaringitis). La tasa de abandono por efectos adversos es de entre 5.5% y 7.7% cuando se usa FFV o vilanterol solo. Las tasas de efectos adversos cardiovasculares son bajas y similares entre los grupos, excepto por un estudio que informó efectos superiores en los pacientes que recibieron FFV en comparación con propionato de fluticasona y salmeterol. Los efectos adversos locales relacionados con el corticoide son poco frecuentes, del 1%, incluso menores que cuando se administra propionato de fluticasona y salmeterol; lo mismo sucede con la neumonía ($\leq 2\%$, con un número necesario de pacientes a dañar de entre 23 y 27.5 para las dos dosis usadas de FFV). La incidencia de trastornos óseos, como fracturas, en los 6 primeros meses de tratamiento es baja ($\leq 2\%$), con tasas de entre 2.9% y 3% en el primer año.

Conclusiones

En Europa, la combinación de FFV se indica en pacientes adultos con EPOC, sintomáticos, en quienes el VEF_1 luego de la broncodilatación es $< 70\%$, con antecedentes de exacerbaciones a pesar del uso habitual de broncodilatadores, en tanto que en los EE.UU. se prescribe como agregado al tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de la vía aérea y la prevención de las exacerbaciones. La autora recomienda comenzar con dosis de 100 μg y 25 μg de esta combinación, con cautela cuando se utilizan, además, inhibidores de la CYP3A4 o en pacientes con

insuficiencia hepática moderada o grave. También sugiere individualizar los tratamientos y buscar el alivio de los síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud.

Los broncodilatadores de acción prolongada parecen superiores a los de acción corta, en tanto que la terapia inhalatoria es mejor tolerada y más eficaz que la vía oral. La combinación de compuestos con distinto mecanismo farmacológico de acción parece una estrategia eficaz y segura en comparación con el aumento de la dosis del mismo fármaco. Si los broncodilatadores no son eficaces se recomienda agregar corticoides inhalatorios y, si los síntomas persisten, se utilizan, además, anticolinérgicos u otros fármacos.

La autora concluye que el uso de FFV una vez por día parece una estrategia eficaz y segura para el tratamiento de la EPOC moderada a grave, dado que se asocia con mejores valores de VEF_1 . La tasa de efectos adversos, que suelen ser leves, es similar a la de sus componentes por separado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/153696

3 - Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio en Adultos: Diagnóstico y Tratamiento Fundamentados

Smoliga J, Weiss P, Rundell K

High Point University, High Point; Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[Exercise Induced Bronchoconstriction in Adults: Evidence Based Diagnosis and Management]

BMJ 352(6951), Ene 2016

La broncoconstricción inducida por el ejercicio se observa en presencia o ausencia de asma y se define por el estrechamiento transitorio de la vía aérea inferior luego del ejercicio. Resultan fundamentales su diagnóstico y tratamiento apropiados.

La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) generalmente se resuelve en forma espontánea luego de 60 minutos, pero puede incluir un período refractario de una a 3 horas durante el cual la repetición del ejercicio genera un nuevo episodio de broncoconstricción. La BIE también puede aparecer durante la actividad. Es más frecuente en individuos con asma, pero puede observarse en ausencia de esta enfermedad. La característica de la BIE es la disminución del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEF_1). En pacientes con asma, la inflamación de la vía aérea es persistente y los síntomas recurren a pesar de la ausencia de ejercicio.

Factores desencadenantes

En general, la BIE se observa luego del ejercicio aeróbico intenso, con un nivel elevado de ventilación que genera deshidratación de la mucosa respiratoria

y aumento de la osmolaridad de la vía aérea, activación de mastocitos, liberación de mediadores y broncoconstricción. El ambiente seco aumenta el riesgo de BIE, ya que la pérdida de humedad respiratoria es aun mayor. Asimismo, el aire frío exacerba los episodios porque contiene un nivel bajo de agua, al igual que la exposición a alérgenos e irritantes. Algunos individuos con atopia pueden presentar BIE con frecuencia estacional.

Población afectada, presentación clínica y diagnóstico

La BIE suele tener lugar en individuos de diferentes edades y con niveles variados de aptitud física. La exposición a concentraciones elevadas de partículas en el aire durante el ejercicio se asocia con una incidencia elevada de BIE. El cuadro clínico se caracteriza por falta de aire, sibilancias, tos y tensión torácica. Debido a que los síntomas no son específicos, muchas veces no se efectúa el diagnóstico. Además, no se cuenta con cuestionarios con sensibilidad y especificidad para evaluar y diagnosticar a los pacientes con BIE; no obstante, existen algoritmos diagnósticos. El diagnóstico definitivo requiere la realización de pruebas de provocación directas o indirectas junto con la evaluación mediante espirometría, con el fin de analizar el cambio del VEF_1 durante la prueba. La disminución mayor del 10% al 15% del VEF_1 en dos oportunidades consecutivas luego de la prueba de provocación indica BIE, aunque los criterios son heterogéneos. Debido a que los atletas con BIE pueden presentar resultados negativos al realizar la prueba de provocación, es necesario efectuar la prueba en dos oportunidades. Dado el riesgo de provocar reacciones graves de broncoconstricción, se recomienda realizar la prueba de provocación siempre que se cuente con broncodilatadores, oxígeno, equipos de resucitación y personal médico disponible para actuar de ser necesario. Se contraindica la realización de estas pruebas de provocación directas e indirectas en pacientes con trastornos basales del VEF_1 . Las pruebas indirectas brindan la ventaja de replicar la fisiopatología y las condiciones del entorno. Las más utilizadas son el ejercicio intenso y la hiperpnea eucápnica voluntaria en entornos con aire seco, con el fin de deshidratar la mucosa respiratoria.

El diagnóstico no estandarizado de la BIE puede generar falsos positivos y uso innecesario de broncodilatadores. Asimismo, los resultados falsos negativos generan tratamiento insuficiente y broncoconstricción reiterada ante el ejercicio. Es importante realizar el diagnóstico diferencial frente a otros cuadros, como la obstrucción laríngea inducida por el ejercicio y el asma.

Tratamiento de los pacientes con BIE

Los resultados de los estudios disponibles indicaron que el precalentamiento y los intervalos durante el ejercicio disminuyen el riesgo de disminución del VEF_1 . También se recomienda evitar el ejercicio en regiones secas, con alto nivel de polución y alérgenos. Siempre que el asma pueda controlarse, no se recomienda evitar el ejercicio en presencia de broncoconstricción. Esto se

debe a que el entrenamiento físico puede mejorar la calidad de vida, disminuir los síntomas de asma y los episodios de BIE, así como la reactividad bronquial y la reducción del VEF₁.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con BIE incluye la prescripción de broncodilatadores a demanda, como los agonistas beta adrenérgicos de acción corta. Las drogas de acción prolongada no se recomiendan debido al riesgo de exacerbaciones sintomáticas y muerte. Debe considerarse que los agonistas beta adrenérgicos de acción corta pueden generar tolerancia ante el uso diario. Si son necesarios diariamente, se recomienda administrar un antagonista de los receptores de leucotrienos, como el montelukast, o corticoides inhalatorios.

Los pacientes asmáticos con BIE deben recibir corticoides inhalatorios en forma diaria con el fin de disminuir la inflamación de la vía aérea. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos no revierten la broncoconstricción, sino que poseen un efecto preventivo. Estas últimas drogas se recomiendan en atletas de elite debido a la prohibición de utilizar ciertos agonistas beta adrenérgicos por parte del *International Olympic Committee* y la *World Anti-Doping Association*, entre otras entidades, aunque existen excepciones. Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento, es recomendable reevaluar el cumplimiento del esquema y las dosis y las técnicas de aplicación utilizadas. El análisis subjetivo y objetivo de la función respiratoria también puede ser de utilidad, aunque en ausencia de mejoría se aconseja una nueva evaluación diagnóstica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/153691

4 - Revisión Sistemática de los Factores Asociados con la Prescripción de Antibióticos para las Infecciones del Tracto Respiratorio

McKay R, Mah A, Patrick D y colaboradores

University of British Columbia, Kelowna, Canadá

[*Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections*]

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 60(7):4106-4118, Jul 2016

Diversos factores afectan la prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio; se deben reforzar los relacionados con el uso de signos y síntomas como indicadores únicos de la necesidad de antibiototerapia y la comunicación entre los pacientes y los médicos.

Se ha comprobado que el uso generalizado de antibióticos, muchas veces en forma incorrecta, se asocia con la resistencia a estos compuestos. La capacidad de los médicos para tratar muchas enfermedades infecciosas se ve afectada por la aparición y la expansión rápida de los gérmenes que resisten estos fármacos. Así, es importante

analizar en detalle las prácticas de prescripción de los antibióticos para optimizar su uso en situaciones en las que son indispensables. Por el momento, no existen revisiones sistemáticas sobre los factores que impactan directamente en la prescripción de antibióticos a partir de información de la práctica diaria, pero se considera que hay factores relacionados con el médico (miedo al fracaso, dudas sobre el diagnóstico o entrenamiento inadecuado), el paciente (alto riesgo o situaciones de vulnerabilidad) y el ambiente (regulaciones de prescripción y venta de fármacos y disponibilidad de recursos para el diagnóstico etiológico). En la mayoría de los estudios al respecto se simulaban situaciones, se interrogó a los médicos sobre la conducta clínica a seguir y se observó que el fenómeno más relacionado con la prescripción inadecuada de antibióticos fue el deseo de cumplir las expectativas del paciente o de sus padres y el miedo a las posibles complicaciones. Asimismo, la presencia de al menos un síntoma o signo, como fiebre, estertores patológicos o tos productiva, se asoció con la prescripción de antibióticos en muchos estudios.

Las consultas clínicas por infecciones del tracto respiratorio (ITR) frecuentemente concluyen con la prescripción de antibióticos, si bien la mayoría de las ITR de la vía superior son de origen viral y no mejoran con estos agentes. Dada la frecuencia de las ITR y que el uso de antibióticos debe limitarse a situaciones en las que la etiología sea probablemente bacteriana, se seleccionaron estas infecciones para revisar las prácticas de prescripción. Se analizaron los factores asociados con la indicación, con el fin de alertar a los médicos sobre su conducta clínica habitual y diseñar políticas y medidas para evitar la prescripción inadecuada. Así, se llevó a cabo una revisión sistemática de los factores relacionados con la prescripción de antibióticos en las ITR agudas en tratamiento ambulatorio.

Métodos

En la revisión se incluyeron estudios cuantitativos para analizar en detalle la fuerza de asociación de los factores relacionados con la prescripción. Se buscaron artículos en bases de datos informatizadas en los que se analizaran prácticas de países con sistemas similares de salud, con información real de las prácticas de prescripción por parte de los médicos. Se excluyó el consumo de fármacos comercializados sin receta. Se incluyeron investigaciones con diseños experimentales o de observación, en inglés, en las que se describieran factores relacionados con el uso o no de antibióticos en la consulta clínica, con análisis multivariado de las asociaciones. Fueron excluidos 11 estudios que evaluaron pacientes con neumonía, cuyos resultados no se separaron de los de individuos sin esta infección. Se analizaron los textos completos de los artículos y sus referencias, se extrajo la información importante y se calcularon los *odds ratio* (OR) ajustados para cada asociación entre factores y prescripción de antibióticos. No se hizo un metanálisis debido a que se predijo que habría heterogeneidad entre los estudios. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

De los 3435 artículos identificados inicialmente se analizaron 2848 no duplicados, se consideraron importantes 44 de estos y se excluyeron 16 por mala calidad metodológica (errores en el control de los factores de confusión, presentación inadecuada de resultados, falta de información sobre el tamaño de las muestras, uso de métodos o muestras con sesgo potencial) o nivel insuficiente de detalles. De los 28 artículos restantes con buena o alta calidad metodológica, 2 fueron excluidos del análisis general por informar riesgos relativos y no OR. Quince de los artículos incluidos eran estadounidenses; 3, canadienses; 2, holandeses; 2, alemanes y, el resto, de otros países europeos. En 8 de los estudios estadounidenses se usó la *National Ambulatory Medical Care Survey* o la *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* para evaluar los cuidados clínicos ambulatorios a nivel nacional; en 5 investigaciones se evaluó únicamente población pediátrica y en 10, sólo adultos. En un estudio se analizaron las prácticas de prescripción de médicos y enfermeras, pero en esta revisión sólo se incluyó la tarea de los médicos. Todos los artículos incluidos se enfocaron en las ITR agudas, pero se observaron diferencias en cuanto a los diagnósticos específicos incluidos o excluidos. Todos los estudios evaluaron la prescripción excesiva de antibióticos y, además, algunos informaron la prescripción insuficiente u otros aspectos del uso de estos fármacos, como la selección del compuesto adecuado.

Se discutieron 80 factores potencialmente relacionados con la prescripción de antibióticos; 29 se analizaron en 3 investigaciones o más y fueron los seleccionados para el presente análisis. También se clasificaron como fenómenos relacionados con el paciente (diagnóstico de bronquitis aguda, expectativas de recibir terapia con antibióticos, presencia de fiebre, esputo purulento, secreción nasal, exudado amigdalino o alteraciones en la membrana timpánica) o con el médico (especialidad y la percepción de las expectativas del paciente). Los factores más estudiados fueron la edad y el sexo del paciente: 10 investigaciones evaluaron el sexo y en sólo una se halló una asociación significativa entre el sexo masculino y la mayor probabilidad de prescripción de antibióticos, mientras que 19 estudios analizaron la edad y en 10 se sugirió mayor probabilidad de prescripción en sujetos mayores, en tanto que en otros 3 el riesgo fue superior en individuos más jóvenes. En 9 artículos se evaluaron las comorbilidades clínicas y en 7 no se halló asociación con la práctica de prescripción, pero en 2 se detectó una asociación positiva. En 6 investigaciones se analizó el diagnóstico de bronquitis y en todos se detectó una asociación estadística positiva con el riesgo de prescripción de antibióticos (OR: 2.9 a 15.9). Los resultados con respecto a los hallazgos del examen físico fueron muy heterogéneos, pero se detectó una tendencia a mayor riesgo de prescripción de antibióticos en presencia de signos positivos. En los 6 estudios en los que se analizaron las alteraciones en la evaluación respiratoria se detectó una asociación significativa

positiva con la prescripción de antibióticos (OR: 3.0 a 19.9). En 5 de 7 investigaciones en las que se analizó la relación entre este factor y la secreción nasal o el esputo purulento, la asociación también fue positiva. En varios estudios se evaluó la fiebre (en 2, en niños) y la asociación con la terapia con antibióticos fue baja en comparación con otros factores identificados; en muchas investigaciones se controlaron los resultados sobre este factor según los síntomas físicos o las comorbilidades. En varios estudios, el tamaño de las muestras o el número de casos fue relativamente pequeño, con intervalos amplios de confianza.

De los 4 artículos que analizaron las expectativas de los pacientes, en uno se detectó una asociación fuerte (OR: 9.9; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.1 a 31.4) con las prácticas de prescripción de antibióticos, mientras que en los restantes esta relación fue débil o no significativa. Fue difícil comparar las categorías de especialización de los médicos entre los distintos estudios, pero se observó que la probabilidad de prescripción de antibióticos fue menor en pediatras (OR: 0.1 a 0.6) en comparación con los médicos emergentólogos, generalistas o especialistas no pediátricos. En los estudios en los que se evaluaron adultos se observó que el OR de prescripción por parte de otros médicos fue de 3.9 a 7.9 en comparación con los otorrinolaringólogos; de 0.4 a 0.8 en los internos en comparación con los médicos generalistas o emergentólogos y de 0.9 (IC 95%: 0.7 a 1.2) en los internos en comparación con los médicos de familia. En 5 estudios se analizó la percepción de los médicos sobre las expectativas del paciente y en todos se detectaron asociaciones positivas con la prescripción de antibióticos (OR: 1.7 a 23.3). En algunos artículos estadounidenses se detectó menor probabilidad de prescripción en las regiones del sur y del oeste del país en comparación con el noreste. Lo mismo sucedió en países europeos, como Bélgica.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se analizaron los factores relacionados con la prescripción de antibióticos por ITR y se observaron diversos fenómenos, distintos del diagnóstico claro de etiología bacteriana asociados con esta práctica. En general, el uso de estos fármacos en las ITR es inadecuado y contribuye en el riesgo de efectos adversos y de resistencia antibiótica, por lo que la identificación de estos factores permite mejorar los programas de formación y las intervenciones destinadas a mejorar su utilización. El diagnóstico de bronquitis se asoció con mayor prescripción de antibióticos, si bien esta práctica no está avalada por las guías al respecto. Algunos hallazgos en el examen físico también se relacionaron con una mayor prescripción de antibióticos y, al igual que en la bronquitis, la causa de este fenómeno parece ser el diagnóstico presuntivo de enfermedad de origen bacteriano por parte del médico tratante. Los signos como la fiebre y los exudados amigdalinos y faríngeos en parches se relacionaron con la presencia de estreptococo del grupo A, pero esto debería motivar la toma de hisopados

para guiar el tratamiento adecuado y no la prescripción automática de antibióticos. La detección de alteraciones en la auscultación del tórax también podría indicar una infección bacteriana, pero se sugiere realizar radiografías para confirmar neumonía antes de iniciar la terapia con antibióticos.

Los pediatras parecen tener mejores prácticas de prescripción de antibióticos, dado que lo hacen menos frecuentemente en pacientes con ITR en comparación con otros profesionales, mientras que los médicos generalistas o los emergentólogos prescribirían estos compuestos de manera más habitual, posiblemente por su entrenamiento o el contexto laboral, que dificulta el seguimiento de los pacientes y la posibilidad de optimizar el diagnóstico. La percepción de las expectativas de los pacientes por parte de los médicos es un predictor importante de la prescripción de antibióticos, posiblemente relacionado con la intención de evitar confrontaciones, incluso superior a las expectativas mismas de los pacientes, fenómeno que podría evitarse si se mejora la comunicación con los médicos.

Los autores concluyen que se detectaron diversos factores que afectan las prácticas de prescripción de antibióticos en las ITR, por lo que se deben reforzar los relacionados con el uso de signos y síntomas como indicadores únicos de la necesidad de terapia con antibióticos y la comunicación entre los pacientes y los médicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153690

5 - Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada con Colagenopatía

Mathai S, Danoff S

Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU.

[Management of Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease]

BMJ 352:1-14, Mar 2016

La enfermedad pulmonar es una complicación frecuente de las colagenopatías. Su diagnóstico certero es difícil y está basado en datos clínicos, fisiológicos, radiográficos, hemodinámicos, patológicos y de laboratorio. La inmunosupresión y el tratamiento de las comorbilidades son esenciales.

Con frecuencia, los pulmones son unos de los órganos comprometidos en las colagenopatías sistémicas. El compromiso pulmonar asume varias formas: la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión pulmonar (HP) son las más comunes. El compromiso pulmonar en las colagenopatías puede ser tardío o formar parte de la presentación inicial de la enfermedad. Los pacientes con EPI deben ser cuidadosamente evaluados para determinar la presencia de colagenopatía.

La EPI suele estar presente en la mayoría de las formas de colagenopatías, como la artritis reumatoidea

(AR), la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico (LES), la polimiositis, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Asimismo, la EPI puede aparecer como una complicación del tratamiento de una colagenopatía. Por su parte, la HP suele presentarse como una vasculopatía primaria o en asociación con la EPI.

Los autores de esta revisión describieron diferentes estrategias para efectuar el diagnóstico de la EPI y la HP asociadas con colagenopatías y actualizaron los tratamientos disponibles, que deben complementarse para el cuidado integral de estos pacientes. Se realizó una búsqueda de artículos relevantes en inglés, entre 1966 y 2015, en las bases PubMed, Medline y la *Cochrane Library*. La información obtenida de estudios controlados y aleatorizados se consideró la de mayor relevancia, seguida por los estudios prospectivos de cohorte y las series retrospectivas de casos.

EPI en pacientes con enfermedades autoinmunes conocidas

La EPI es común en esta población, aunque la prevalencia varía. Una consideración adicional en el paciente con EPI y colagenopatía conocida es el tratamiento recibido para esta última enfermedad, ya que varios de los fármacos utilizados se asociaron con EPI, entre ellos, el metotrexato, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (influximab, abatacept, rituximab), los compuestos de oro, la penicilamina, la leflunomida y la sulfonamida.

La EPI aparece en el 10% al 20% de los pacientes con AR y aumenta significativamente la mortalidad. La prevalencia varía según los métodos diagnósticos utilizados (pruebas de función pulmonar, tomografía axial computarizada [TAC], biopsia pulmonar). La TAC torácica de alta resolución es el método más sensible e identifica la presencia de EPI en el 20% de los pacientes con AR y en el 60% al 80% de aquellos con AR y síntomas respiratorios. Los hallazgos radiológicos más comunes en la TAC incluyen el pulmón "en panal de abeja", las opacidades "en vidrio esmerilado", las bronquiectasias y las condensaciones. La biopsia de tejido pulmonar confirma el diagnóstico.

El compromiso pulmonar en la esclerodermia es aun más frecuente que en la AR. Las autopsias de pacientes con esclerodermia mostraron EPI en más del 70% de los casos y de HP, entre el 8% y 12%. La enfermedad pulmonar asociada es la causa de muerte más común en los pacientes con esclerodermia, aunque los diagnósticos más precoces y la creación de tratamientos específicos para la HP disminuyeron la mortalidad de manera sustancial. La coexistencia de EPI y de HP en los pacientes con esclerodermia empeora significativamente el pronóstico. La presencia del anticuerpo contra la antitopoisomerasa I, la dismotilidad esofágica y el reflujo gastroesofágico se correlacionan con la gravedad de la enfermedad pulmonar.

El compromiso pulmonar está presente en el 33% al 50% de los pacientes con LES. Sin embargo, la EPI no es la forma más frecuente de enfermedad pulmonar, que afecta del 1% al 15% de los pacientes.

En el LES, la enfermedad pulmonar puede involucrar la pleura, el parénquima, la vía aérea y la vasculatura e incluye infecciones, neumonitis lúpica, hemorragia alveolar difusa, síndrome del "pulmón encogido" y cáncer. Los factores de riesgo incluyen una duración de la enfermedad mayor de 10 años, la edad avanzada, el fenómeno de Raynaud, los anticuerpos antirribonucleoproteína U-1, la esclerodactilia y la alteración de los capilares en el lecho ungueal. El síndrome del "pulmón encogido" es un proceso restrictivo que no afecta al parénquima pulmonar y parece originarse en la disfunción diafragmática.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas incluyen la polimiositis, la dermatomiositis y la dermatomiositis amiofática. Cada una de estas formas clínicas se asocia con compromiso pulmonar. La prevalencia de la EPI en las miopatías varía entre el 20% y 78%, constituye un factor negativo de pronóstico y se asocia con una mortalidad de entre el 16% y 37%.

La prevalencia del compromiso pulmonar en el síndrome de Sjögren es difícil de estimar, porque los criterios diagnósticos variaron con el tiempo, pero se estima que está entre el 9% y 24%, aunque algunas investigaciones señalaron valores más altos. En general, las complicaciones respiratorias se presentan en las fases tardías de la enfermedad. Las formas clínicas que asume el compromiso pulmonar incluyen la bronquiolitis folicular, la neumonitis intersticial linfocítica y la neumonitis intersticial inespecífica.

La EMTC aún es una enfermedad debatida, sin criterios diagnósticos uniformes, que se define por la presencia de anticuerpos RNP U-1. El compromiso pulmonar (EPI, fibrosis pulmonar, pleuritis, HP) es frecuente, con un rango entre el 47% y 87%. El anticuerpo anti-Ro52 se asocia con la gravedad de la fibrosis.

EPI en ausencia de colagenopatías

Cada vez se reconoce con mayor frecuencia que la EPI puede ser la primera manifestación de una colagenopatía subyacente. La EPI aparece de manera brusca o se presenta en forma subaguda. La EPI de comienzo agudo generalmente sucede en pacientes jóvenes, previamente sanos, precedida por semanas o meses de disnea creciente. Es frecuente el diagnóstico inicial de insuficiencia respiratoria hipoxémica, con imágenes pulmonares en "vidrio esmerilado". Se efectúa lavado broncoalveolar y evaluación serológica, aunque a veces es necesario comenzar el tratamiento antes de disponer de los resultados definitivos. El estudio ecocardiográfico puede ayudar a descartar la presencia de tromboembolismo pulmonar y de HP.

El diagnóstico de la presentación subaguda de la EPI en pacientes sin colagenopatía conocida sigue un algoritmo que culmina con la biopsia pulmonar. Los antecedentes clínicos, como el fenómeno de Raynaud, los exantemas, la alopecia, el dolor y la debilidad muscular, el reflujo gastroesofágico, la artralgia y la inflamación articular son elementos clave para el diagnóstico. El papel de la biopsia pulmonar aún es cuestionado y sus complicaciones son difíciles de

solucionar (neumotórax persistente, tromboembolismo pulmonar, agravamiento de la EPI luego de la biopsia).

En el algoritmo diagnóstico pueden aparecer dos situaciones: por un lado, el paciente con un resultado positivo para un autoanticuerpo conocido no cumple los criterios para el diagnóstico de colagenopatía. La incorporación reciente de técnicas para medir anticuerpos "específicos de miositis" (antisintetasa, anti-Jo-1) puede ayudar a definir el diagnóstico. Por el otro lado, el paciente tiene las características clínicas de una colagenopatía, pero los anticuerpos específicos son negativos. Un ejemplo habitual es el fenómeno de Raynaud con anticuerpos negativos.

Tratamiento de la EPI asociada con colagenopatías

Se ha aceptado que no existe una estrategia única para todas las situaciones clínicas, dada la variabilidad de las manifestaciones de la enfermedad pulmonar en los trastornos autoinmunes. Los pacientes con enfermedad leve y estable en ocasiones no requieren tratamiento. Las intervenciones para aquellos con exacerbaciones de la EPI incluyen la administración de antibióticos de amplio espectro, el tratamiento para *Pneumocystis jirovecii* y hongos, la interrupción de los agentes causantes (farmacotoxicidad) y el empleo de dosis altas de metilprednisolona (1 g diario por vía intravenosa, por 3 días). También se tratan los factores de riesgo asociados con exacerbaciones de la EPI, como el reflujo gastroesofágico y la exposición a contaminantes ambientales. Asimismo, se consideran la gammaglobulina por vía intravenosa y la ciclofosfamida.

Los corticoides aún constituyen la base del tratamiento de la EPI asociada con colagenopatías. Las dosis, las vías de administración, la duración del tratamiento y el descenso progresivo de la dosis de estos fármacos en general son determinados por el cuadro clínico.

La azatioprina es un análogo de las purinas que se usa en combinación con corticoides para el tratamiento de varias formas de EPI. La eficacia de la combinación de azatioprina y corticoides en el tratamiento de la EPI no se demostró en estudios controlados. También se utilizó la ciclofosfamida, sola o asociada con corticoides o con tacrolimús. Solamente en estudios de observación se informó acerca de la eficacia de la EPI. El metotrexato se utiliza únicamente en casos excepcionales de EPI, debido a la toxicidad pulmonar que ocasiona.

El micofenolato mofetilo fue estudiado en pacientes con EPI asociada con colagenopatías; generalmente, con resultados favorables. Se informó la mejoría sostenida del cuadro clínico y la reducción en el requerimiento de corticoides. Aunque en general el fármaco es bien tolerado, se informaron efectos adversos, como hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal creado para el tratamiento de ciertas leucemias y algunos linfomas, también se utilizó en la EPI. Los estudios disponibles hasta el momento son pequeños, pero indicaron resultados favorables. Está en marcha un estudio clínico aleatorizado de comparación entre el rituximab

y la ciclofosfamida. El imatinib, un agente biológico involucrado en la fosforilación proteica, se utilizó en la EPI de la esclerodermia, con resultados inconstantes y problemas de tolerabilidad. Otros agentes biológicos, como el tocilizumab, el eculizumab y el alemtuzumab, pueden desempeñar un papel en el futuro en el tratamiento de la EPI asociada con colagenopatías.

Tratamiento de las comorbilidades en la EPI asociada con colagenopatías

La HP es una enfermedad crónica de la vasculatura pulmonar, caracterizada por lesión y remodelación de los vasos pulmonares, que lleva al aumento de la resistencia vascular pulmonar, la insuficiencia ventricular derecha y la muerte. La HP se define por una presión ≥ 25 mm Hg en la arteria pulmonar, por lo que el diagnóstico certero requiere el cateterismo cardíaco derecho. Con frecuencia, la HP complica la EPI de las colagenopatías, especialmente en los pacientes con esclerodermia. La prevalencia real es difícil de estimar, ya que son escasos los estudios de pacientes evaluados sistemáticamente con cateterismo cardíaco. La influencia de la HP sobre la supervivencia del paciente es significativa. La HP de las EPI asociadas con las colagenopatías no responde bien a los vasodilatadores pulmonares. Algunos estudios pequeños informaron beneficios con la infusión continua de treprostinil, un análogo de la prostacilina.

Los trastornos respiratorios durante el sueño también pueden complicar la evolución de la EPI. El insomnio y la interrupción del sueño debido a la tos, la hipoxia y el mayor esfuerzo respiratorio son manifestaciones comunes. El síndrome de piernas inquietas puede afectar hasta al 30% de los pacientes con esclerodermia y EPI. Se estima que la prevalencia de apnea obstructiva del sueño es alta, aunque no hay estudios sistemáticos al respecto. El cuadro no parece asociarse con somnolencia diurna excesiva o con obesidad, pero puede identificarse por polisomnografía. La hipoventilación nocturna y la apnea obstructiva del sueño mejoran con la utilización de presión positiva continua en la vía aérea. El uso de opiáceos en dosis bajas y de ansiolíticos mejora la disnea, la depresión, la ansiedad y la calidad de vida. La tos refractaria en el paciente con EPI asociada con colagenopatía parece estar asociada con otros trastornos, como reflujo gastroesofágico, sequedad faríngea (síndrome de Sjögren), secreciones en *cavum* posterior y los efectos de algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El tratamiento específico de estos trastornos puede aliviar la tos refractaria en esta población.

Otros tratamientos

En pacientes con esclerodermia se estudió el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en comparación con la ciclofosfamida por vía intravenosa, por 12 meses. Los resultados indicaron que el trasplante no cura, pero puede mejorar la supervivencia a largo plazo o empeorarla, a corto plazo, en algunos casos.

Los resultados del trasplante de pulmón en los pacientes con EPI asociada con colagenopatías parecen similares a los de otras causas, pero se requiere mayor número de intervenciones para confirmarlo.

Diversas investigaciones sostuvieron que los programas de cuidados paliativos ofrecen beneficios a los pacientes con EPI y mejoran su calidad de vida.

Conclusiones

La enfermedad pulmonar es una complicación frecuente en todas las formas de colagenopatías. El diagnóstico certero de la EPI es difícil y está basado en datos clínicos, fisiológicos, radiológicos, hemodinámicos, patológicos y de laboratorio. La inmunosupresión es el recurso central de tratamiento, aunque no hay consenso sobre los fármacos específicos. El tratamiento de las comorbilidades, como la HP y la apnea del sueño, produce mejoría en los pacientes.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/153683

6 - Aspiración Transbronquial con Aguja en Pacientes con Lesiones Pulmonares Periféricas: Revisión Sistemática y Metaanálisis

Mondoni M, Sotgiu G, Centanni S y colaboradores

Universita degli Studi di Milano, Milán, Italia

[*Transbronchial Needle Aspiration in Peripheral Pulmonary Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis*]

European Respiratory Journal 48(1):196-204, Jul 2016

La aspiración transbronquial con aguja guiada con fluoroscopia es un método diagnóstico útil y seguro en pacientes con lesiones pulmonares periféricas; no obstante, su uso no es tan frecuente en comparación con otros métodos diagnósticos.

Las lesiones pulmonares periféricas (LPP) son opacidades focales, verificadas por radiografía, que se detectan frecuentemente y no pueden observarse mediante broncoscopia flexible. Su presencia indica la necesidad de descartar lesiones malignas que requieran tratamiento quirúrgico y evitar intervenciones innecesarias. De hecho, hasta el 60% de los nódulos resecaados son benignos. Las estrategias diagnósticas mínimamente invasivas son técnicas diagnósticas de elección, aunque no están disponibles en todos los contextos de atención. Entre estas estrategias se incluye la aspiración transbronquial con aguja guiada con fluoroscopia, aunque su utilidad diagnóstica en presencia de LPP fue evaluada en escasos estudios y los hallazgos disponibles son heterogéneos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el alcance diagnóstico de la aspiración transbronquial con aguja y los factores predictivos relacionados con la obtención de resultados positivos según el cuadro clínico.

Métodos

Los autores realizaron una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los estudios incluidos se seleccionaron mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed y Embase. Sólo se incluyeron estudios de observación o intervencionistas sobre la precisión o los predictores diagnósticos relacionados con la aspiración transbronquial con aguja guiada con fluoroscopia convencional. La calidad metodológica de los estudios se analizó mediante la escala *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). El análisis estadístico se realizó con los programas Stata 13.0 y StatsDirect 2.8.0, versión 1.4.

Resultados

Se analizaron 18 estudios, en su mayoría prospectivos y de cohortes, realizados en 1687 pacientes residentes en 10 países, con una media de edad de 60.4 ± 5.8 años. Se informó el diagnóstico de enfermedades malignas y benignas en el 55.6% y 16.7% de los estudios, respectivamente. Las complicaciones del procedimiento se comunicaron en el 22.2% de los trabajos e incluyeron el neumotórax, la hemorragia moderada y la hemorragia intensa en 7, 8 y 4 pacientes, respectivamente. El alcance diagnóstico de la aspiración transbronquial con aguja fue mayor en caso de lesiones malignas en comparación con lo observado en pacientes con lesiones benignas, en aquellos con lesiones visualizadas mediante tomografía computarizada y ante la aplicación de métodos de evaluación rápida en sala. Además, el diagnóstico tuvo mayor alcance en presencia de lesiones mayores de 3 cm y al comparar la aspiración transbronquial con aguja frente a la biopsia transbronquial. Los resultados de la aplicación de la escala QUADAS-2 indicaron una baja calidad metodológica.

Discusión

Los resultados obtenidos permitieron indicar que la aspiración transbronquial con aguja guiada mediante fluoroscopia es una herramienta diagnóstica adecuada. La sensibilidad diagnóstica fue mayor en presencia de hallazgos positivos mediante tomografía computarizada, lesiones malignas y mayores de 3 cm de diámetro y aplicación de métodos de evaluación rápida en sala. La comparación frente a la biopsia transbronquial indicó la superioridad significativa de la aspiración transbronquial con aguja. A pesar de lo antedicho, la biopsia transbronquial es utilizada con mayor frecuencia que la aspiración transbronquial con aguja.

Más allá de los factores asociados con el aumento de la sensibilidad diagnóstica, la aspiración transbronquial con aguja es una herramienta que brinda buenos resultados porque, entre otras cuestiones, permite acceder a las lesiones con crecimiento peribronquial. Además, los resultados de la aspiración transbronquial con aguja fueron más adecuados en presencia de masas periféricas que respecto de los nódulos. Lo

antedicho indica la utilidad de efectuar la aspiración transbronquial con aguja convencional durante la primera evaluación por broncoscopia de los pacientes con una lesión pulmonar periférica visible mediante fluoroscopia. Esto evitará la realización de procedimientos diagnósticos más riesgosos en una proporción considerable de pacientes. Finalmente, la aspiración transbronquial con aguja resultó segura y generó escasos efectos adversos, principalmente neumotórax y hemorragias.

Entre las limitaciones del presente análisis, los autores destacaron la heterogeneidad de los estudios incluidos y la presencia de factores de confusión, como el desempeño de los operadores que realizaron la prueba diagnóstica en cada caso; de hecho, en general, no se evaluó la habilidad de los operadores o las características del equipamiento utilizado. Por último, la ausencia de una prueba estandarizada de referencia para descartar lesiones malignas en presencia de resultados negativos fue una limitación adicional.

Conclusión

La aspiración transbronquial con aguja guiada por fluoroscopia es una técnica diagnóstica útil y segura para emplear en pacientes con lesiones pulmonares periféricas. No obstante, la precisión de los hallazgos se relaciona con factores clínicos y del procedimiento. Es necesario contar con algoritmos diagnósticos secuenciales que incluyan a la aspiración transbronquial con aguja guiada por fluoroscopia como primer paso debido a su alto nivel de sensibilidad y seguridad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/153692

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

7 - Eficacia y Seguridad de la Pirfenidona en los Enfermos con Fibrosis Pulmonar Idiopática

Noble P, Albera C, King Jr T y colaboradores

European Respiratory Journal 47(1):243-253, Ene 2016

En 3 estudios internacionales de fase III y de diseño similar se evaluó la eficacia de la pirfenidona, un antifibrótico de uso por vía oral para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En los estudios CAPACITY (004 y 006) se analizaron la eficacia y la seguridad de la pirfenidona, administrada durante 72 semanas como mínimo, mientras que en el ASCEND (estudio 016) se evaluaron los efectos del tratamiento durante 52 semanas. En las 3 investigaciones, el criterio principal de valoración fue el cambio en la capacidad vital forzada (CVF), como porcentaje del valor esperado (CVF%), en comparación con los valores basales.

En el estudio CAPACITY 004, no así en el CAPACITY 006, el tratamiento con pirfenidona redujo considerablemente la declinación de la CVF% en la semana 72; la discrepancia motivó la realización del estudio ASCEND, destinado a confirmar los efectos del fármaco en pacientes con FPI. En este trabajo, la terapia con pirfenidona redujo significativamente la declinación de la CVF% en la semana 52, respecto de los registros basales, y mejoró la supervivencia sin progresión de la enfermedad. En 2 estudios previos realizados en Japón y en un metanálisis independiente de los datos de los estudios CAPACITY y de los ensayos japoneses, los resultados fueron los mismos. La evaluación al año, en cada uno de los 3 estudios internacionales, confirmó la eficacia de la pirfenidona sobre la progresión de la enfermedad, incluidas la CVF%, la distancia de la prueba de la caminata en 6 minutos (DPC6M) y la supervivencia sin progresión.

El objetivo del presente análisis exploratorio con los datos agrupados de los estudios ASCEND y CAPACITY fue determinar la magnitud del efecto asociado con el tratamiento de la pirfenidona en la totalidad de pacientes con FPI, como también en subgrupos particulares de enfermos. Los criterios de valoración se analizaron después de un año de tratamiento con pirfenidona (duración de la terapia en el estudio ASCEND), de modo que el seguimiento fuera similar en todos los ensayos. Sin embargo, también se calculó la magnitud del efecto más allá del año de terapia, en la semana 52 en el estudio ASCEND y en la semana 72 en el CAPACITY.

En los 3 estudios, los pacientes fueron asignados a placebo o a tratamiento con pirfenidona, en dosis de 2403 mg por día. En los estudios CAPACITY se incluyeron enfermos con diagnóstico clínico de FPI, CVF% $\geq 50\%$, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, por su sigla en inglés), como porcentaje del valor esperado (DLCO%) de 35% o más alta, CVF% o DLCO% $\leq 90\%$, cociente entre el volumen

espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y CVF ≥ 0.70 y DPC6M ≥ 150 m. Para el estudio ASCEND fue requisito que los enfermos tuvieran diagnóstico de FPI, confirmado según los criterios radiológicos e histopatológicos establecidos por la *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association*, CVF% $\geq 50\%$ y $\leq 90\%$, DLCO% entre $\geq 30\%$ y $\leq 90\%$, cociente VEF₁/CVF ≥ 0.80 y DPC6M ≥ 150 m.

El criterio principal de valoración del análisis fue estimar, lo más precisamente posible, la magnitud del efecto del tratamiento con pirfenidona en enfermos con FPI y en subgrupos de pacientes, sobre la base de las características demográficas y clínicas iniciales.

Los pacientes asignados al grupo al tratamiento activo recibieron 2403 mg por día de pirfenidona, en 3 dosis; la dosis máxima se alcanzó gradualmente en el transcurso de las primeras 2 semanas del estudio. Los parámetros clínicos de eficacia se determinaron cada 12 semanas en los estudios CAPACITY y cada 13 semanas en el estudio ASCEND. En el análisis conjunto de los datos, la eficacia clínica se determinó a intervalos de 3 meses, desde el comienzo hasta el año de tratamiento. La seguridad de la terapia se analizó con los datos obtenidos en los 3 estudios, en la semana 52.

Se aplicó la metodología estadística utilizada en el estudio ASCEND; en ese estudio, el criterio principal de valoración fue la modificación en la semana 52, respecto de los valores basales, en la CVF% en la población con intención de tratamiento, para lo cual se aplicaron análisis de covarianza (ANCOVA). La magnitud del efecto de la terapia se analizó en los enfermos asignados a placebo o a pirfenidona, con umbrales clínicamente relevantes: declinación absoluta del 10% en la CVF% o la mortalidad, y ausencia de disminución de la CVF%.

Los cambios al año de terapia en la DPC6M, en la disnea (valorada con el *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* [UCSD SOBQ]) y en la supervivencia sin progresión, es decir, el intervalo hasta el deceso o la progresión de la enfermedad, definida en presencia de una declinación de la CVF% del 10% o más, o de una disminución de la DPC6M de 50 m o más, fueron criterios secundarios de valoración. El efecto global del tratamiento, a partir de los distintos estudios, se conoció por medio de la estimación del riesgo relativo o del *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para cada criterio clínico de eficacia en la totalidad de la población. Los efectos adversos se clasificaron según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, versión 11.0.

El presente análisis se realizó en 1247 pacientes, 623 de los cuales fueron tratados con pirfenidona, en dosis de 2403 mg por día, y 624 fueron asignados a placebo. Las características demográficas y clínicas basales estuvieron bien equilibradas entre los estudios y los grupos de tratamiento. La mediana de los valores basales de la CVF% y de la DLCO% fue levemente más

baja, y la mediana del intervalo desde el diagnóstico ligeramente más prolongada en los enfermos del estudio ASCEND en comparación con los pacientes de los estudios CAPACITY. Sin embargo, se constató una superposición importante en las variables clínicas basales.

El 90% de los enfermos (n = 1122) completaron 12 meses de tratamiento (90.9% en el grupo de tratamiento activo y 89.1% en el grupo placebo). El protocolo se interrumpió de manera prematura en el 15.6% y el 13% de los pacientes, respectivamente.

Al año de seguimiento, la terapia con pirfenidona redujo considerablemente el porcentaje de pacientes con declinación de la CVF% $\geq 10\%$ o de los enfermos fallecidos en 43.8% (IC 95%: 29.3 a 55.4), e incrementó la proporción de sujetos sin declinación de la CVF% en 59.3% (IC 95%: 29 a 96.8), respecto del placebo (p < 0.001). El beneficio del tratamiento con pirfenidona se comprobó en todos los momentos de valoración a partir del tercer mes. El análisis de la distribución acumulada de cambio de la CVF%, respecto de los valores basales, favoreció al tratamiento con pirfenidona en comparación con el placebo. El cambio absoluto promedio al año en la CVF fue de -216 ml en el grupo de tratamiento activo y de -363 ml en el grupo placebo, con una diferencia absoluta de 148 ml (diferencia relativa de 40.7%; p < 0.001). El beneficio se observó a partir del tercer mes y se mantuvo durante todo el período de observación. Las ventajas de la pirfenidona se comprobaron en todos los subgrupos de enfermos; ningún indicio sugirió una interacción significativa entre el tratamiento y las características demográficas basales o los parámetros del estado inicial de la enfermedad.

En el análisis global del cambio de la DPC6M al año, la pirfenidona redujo el porcentaje de pacientes con declinación de 50 m o más o el índice de mortalidad un 28.7% (IC 95%: 15.1 a 40.2) respecto del placebo. Ciento cincuenta y tres pacientes asignados a pirfenidona (24.8%) tuvieron un descenso de 50 m o más en la DPC6M o murieron, en comparación con 214 sujetos del grupo placebo (34.8%; p < 0.001). La terapia con pirfenidona disminuyó el riesgo de mortalidad y de progresión de la enfermedad al año un 38% en comparación con el placebo (HR 0.62; IC 95%: 0.51 a 0.75; p < 0.001). Un menor número de enfermos asignados a pirfenidona presentaron un evento definitorio para cada componente del parámetro combinado de valoración, incluso, una disminución confirmada de la CVF% $\geq 10\%$ (6.7%, respecto de 13.6%), una declinación confirmada ≥ 50 m de la DPC6M (16.9%, en comparación con 20.7%) y una reducción de la mortalidad (3% y 5.1%, respectivamente). Un menor número de pacientes tratados con pirfenidona murieron o presentaron un aumento ≥ 20 en el puntaje de disnea UCSD SOBQ (24% en el grupo de tratamiento activo y 31.4% en el grupo placebo, con una diferencia relativa de 23.7%; IC 95%: 8.4 a 36.4; p = 0.047).

Las estimaciones puntuales y los IC 95% para el riesgo relativo/HR favorecieron a la pirfenidona,

respecto del placebo, y excluyeron la falta de efecto del tratamiento para cada variable clínica de eficacia; los beneficios asociados con la terapia con pirfenidona fueron similares en los 3 trabajos clínicos analizados en conjunto.

La magnitud del efecto del tratamiento hasta por 72 semanas fue semejante a la del efecto observado al año. El riesgo de declinación de la CVF% $\geq 10\%$ o de mortalidad se redujo un 52% en el grupo de tratamiento activo (HR = 0.48; IC 95%: 0.37 a 0.63; p < 0.001), en tanto que el riesgo de mortalidad o de progresión de la enfermedad disminuyó 38% (HR = 0.62; IC 95%: 0.52 a 0.75; p < 0.001); el riesgo de disminución ≥ 50 m en la DPC6M se redujo 34% (HR = 0.66; IC 95%: 0.54 a 0.82; p < 0.001) en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo placebo. Los beneficios, en cuanto a la disnea, fueron menos pronunciados: al valorar el criterio principal de eficacia se comprobó una reducción del 25% en la probabilidad de agravamiento de la disnea (aumento ≥ 20 en el puntaje del UCSD-SOBQ) o de mortalidad, en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo de control (HR = 0.75; IC 95%: 0.60 a 0.93; p = 0.007).

Casi todos los enfermos, en ambos grupos, refirieron al menos un efecto adverso durante el año de observación (98.7% en el grupo de pirfenidona y 96.5% en el grupo placebo). Más pacientes asignados a pirfenidona abandonaron el protocolo de manera prematura por efectos adversos (11.9% y 8.7%, respectivamente); sin embargo, ocurrieron menos efectos adversos graves (20.5% y 22.3% en el mismo orden) y se produjeron menos muertes asociadas con el tratamiento en el grupo de tratamiento activo respecto del grupo placebo (2.2% y 5.1%, respectivamente).

Los efectos adversos gastrointestinales y cutáneos fueron más frecuentes en los enfermos asignados a pirfenidona; estas manifestaciones, por lo general, fueron de intensidad leve a moderada y, con poca frecuencia, motivaron la interrupción prematura del protocolo.

El 3.2% de los enfermos tratados con pirfenidona, en comparación con el 0.6% de los sujetos del grupo asignado a placebo, presentaron aumentos de los niveles séricos de las transaminasas ≥ 3 veces por encima del límite superior de la normalidad; en un paciente tratado con pirfenidona también aumentaron los niveles séricos de bilirrubina ≥ 2 veces por encima de ese límite. Todas las alteraciones fueron reversibles.

Los pacientes con compromiso fisiológico basal más grave, en los 2 grupos, tuvieron mayor riesgo de sufrir efectos adversos de grado 3 o 4, eventos adversos graves y efectos adversos que motivaron la interrupción del protocolo.

Dado que la FPI es una enfermedad heterogénea, con índices variables de progresión, la estimación de la magnitud del efecto del tratamiento con diversos fármacos suele ser complicada. En este contexto, el análisis conjunto de los datos aportados por diferentes estudios con diseños, poblaciones y criterios de valoración similares brinda una excelente oportunidad para estimar el beneficio de una

determinada intervención. Mediante este abordaje, el análisis conjunto de los resultados de los estudios CAPACITY y del estudio ASCEND confirma la utilidad de la pirfenidona en los pacientes con FPI y también en distintos subgrupos de enfermos. Los efectos adversos fueron los esperables para la pirfenidona; en general, fueron de intensidad leve a moderada y solo ocasionalmente motivaron la interrupción prematura del protocolo. La principal limitación del trabajo tuvo que ver con la inclusión solo de pacientes con compromiso fisiológico leve a moderado, de modo que los hallazgos podrían no ser aplicables a los enfermos con deterioro más importante o con otras enfermedades concomitantes.

En conclusión, el análisis conjunto de los datos de 3 estudios clínicos de fase III con pirfenidona confirma los beneficios de la terapia en pacientes con FPI y brinda estimaciones más precisas acerca de la magnitud del efecto de la terapia para múltiples mediciones de progresión de la enfermedad. El tratamiento con pirfenidona se asocia con un perfil aceptable de seguridad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153334

8 - Comparación de las Vías Oral e Intravenosa para el Tratamiento con Quinolonas en los Pacientes con Neumonía

Belforti R, Laqu T, Rothberg M y colaboradores

Clinical Infectious Diseases 63(1):1-9, Jul 2016

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se trata de una enfermedad con morbilidad y mortalidad importantes, que requiere de internación en el 20% de los casos. Según las recomendaciones internacionales, los pacientes con NAC internados fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI) deben recibir tratamiento antibiótico con una quinolona, o con un betalactámico más un macrólido. Según las normas de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), en la mayoría de los pacientes la vía de suministro de los antibióticos debe ser intravenosa (IV), aunque algunos enfermos sin factores de riesgo pueden ser candidatos para recibirlos por vía oral (VO). Sin embargo, no están claras las razones por las cuales los pacientes con posibilidad de ingerir por VO deberían recibir tratamiento IV, ya que las quinolonas poseen la misma biodisponibilidad por las dos vías, mientras que la IV podría traer más complicaciones. Las recomendaciones de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* también reconocen que algunos pacientes internados pueden ser tratados por VO. Estas recomendaciones se basan en un metanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados, según el cual no se observó un aumento de la mortalidad con el tratamiento oral. Sin embargo, algunos de los estudios tenidos en cuenta tienen más de 20 años. La mayoría de los médicos continúa recetando antibióticos IV a los pacientes con NAC

internados, a pesar de que no se sabe si esto es más eficaz. En este trabajo, los autores analizaron de manera retrospectiva los datos de más de 36 000 internaciones por NAC en hospitales de los EE.UU., con el fin de comparar el tratamiento con quinolonas por VO contra la terapia IV.

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando los datos provistos por 340 hospitales para una base de datos voluntaria sobre calidad de atención y utilización de recursos. En ella existen entradas sobre todas las facturaciones, con fecha exacta, incluidos las medicaciones y los servicios de laboratorio, los diagnósticos y las terapias. Toda la información de la base es anónima, por lo cual no se consideró el trabajo como de investigación en seres humanos.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años internados por NAC desde el 1 de julio de 2007 hasta el 30 de junio de 2010. Se requirió que como diagnóstico principal de ingreso, según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), figurara la neumonía o que lo hiciera como diagnóstico secundario junto con uno principal de insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis o influenza. Los sujetos debían tener una radiografía de tórax y haber recibido levofloxacina o moxifloxacina en el departamento de emergencias o en el primer día de internación. Se excluyeron quienes hubieran sido trasladados desde una UCI, estuvieron internados menos de un día y quienes no podían recibir medicación por VO. También se excluyeron los sujetos que recibieron otros antibióticos durante el primer día de internación, los cuales presentaron neumonía asociada con los cuidados de la salud, aquellos que tenían linfoma o fibrosis quística y los pacientes críticos.

Se obtuvieron datos sobre edad, sexo, etnia, estado civil, cobertura médica y especialidad del médico tratante. También se registraron las comorbilidades, los fármacos, las pruebas diagnósticas y los tratamientos recibidos.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad intrahospitalaria. Como criterios secundarios de valoración se evaluaron la necesidad posterior de ventilación invasiva, el ingreso a una UCI, el inicio de vasopresores, el escalamiento de antibióticos, el requerimiento de agregar un segundo antibiótico y los costos hospitalarios.

Para el análisis estadístico se desarrolló una serie de modelos de regresión multivariada jerárquicos, con el fin de evaluar el efecto independiente de la vía de suministro del antibiótico sobre los criterios de valoración, luego de ajustar por las características demográficas, las comorbilidades, los tratamientos iniciales y las características hospitalarias. Se construyó un índice de propensión incluyendo a todas las características de los pacientes y de los hospitales, y se lo integró como covariable a los modelos de regresión utilizados. Además, se llevó a cabo un análisis de los pacientes con tratamiento VO contra IV emparejados por índice de propensión. Se estableció como nivel de significación estadística un valor de $p < 0.05$.

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

Se identificó un total de 36 405 pacientes de 340 hospitales. La media de edad fue de 71 años, el 54% fueron mujeres, el 71% de etnia caucásica y el 64% tenía cobertura médica social. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes. La mayoría de los hospitales eran urbanos y no universitarios. La mortalidad en promedio fue del 2%, con una duración de internación de 4.9 días, un requerimiento de internación en UCI del 4.2% y un costo de US\$7115.

El 94% de los pacientes recibió inicialmente una quinolona por vía IV y el 6% restante por VO. Los enfermos que la recibieron por VO presentaron una menor edad (67 contra 71 años, $p < 0.001$), eran más frecuentemente afroamericanos (13.5% contra 11.0%, $p < 0.001$) u obesos (11.2% contra 9.9%, $p < 0.001$). Además, fue menos común que tuvieran sepsis como diagnóstico principal (6.8% contra 9.7%, $p < 0.001$) y que les obtuvieran muestras para cultivo de esputo (8.8% contra 13.9%, $p = 0.0004$), cultivo de sangre (74.2% contra 88.4%, $p < 0.001$) o para determinación de ácido láctico (4.5% contra 8.0%, $p < 0.001$).

Las tasas de indicación inicial de quinolonas por VO entre los hospitales variaron ampliamente, desde el 0% hasta el 60%. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos se comenzó por vía IV. En un 15% de los hospitales no se utilizó la VO, y en la mitad el uso estuvo por debajo del 4%. Los hospitales con tasas de uso de la VO por encima del 10% tuvieron una tendencia a ser los de mayor tamaño (más de 400 camas), y no existieron diferencias en cuanto a ser universitarios o a la localización. De los pacientes que comenzaron el tratamiento IV, sólo el 55.2% lo continuaron por esta vía. El cambio a la VO ocurrió en el 30.7% de los sujetos. Entre los individuos que comenzaron el tratamiento por VO, el 53.7% lo continuó por esta vía, mientras que el 33.9% pasó a ser tratado por vía IV.

Antes del análisis ajustado, los que iniciaron el tratamiento por VO presentaron una mortalidad menor (1.4% contra 2.5%, $p = 0.002$), un requerimiento de escalamiento de antibióticos menor (16.9% contra 19.3%, $p = 0.003$) y una duración de la internación más corta (4.7 días contra 4.9 días, $p = 0.5$). No hubo diferencias en cuando al ingreso a UCI ni al uso de vasopresores. Los pacientes que cambiaron su tratamiento de VO a IV tuvieron una mayor mortalidad, aunque similar a los que comenzaron por vía IV (2.2% contra 2.5%, $p = 0.58$).

El modelo de propensión construido presentó un estadístico C de 0.82, y se logró emparejar al 93.6% de los pacientes que iniciaron el tratamiento por VO con sujetos que comenzaron por vía IV. Al ajustar por las características basales de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, duración de la internación, costos, internación en UCI o uso de vasopresores. Los enfermos que comenzaron el tratamiento por VO presentaron un menor requerimiento de escalamiento del antibiótico.

Las quinolonas presentan la misma biodisponibilidad por VO que por vía IV. Por esta razón, en los pacientes

que pueden ingerir por boca, el tratamiento VO debería ser suficiente. No obstante, en esta cohorte de gran tamaño se puso de manifiesto que la gran mayoría de los pacientes son tratados inicialmente por vía IV, aunque con una variabilidad importante entre los hospitales. También se halló que la mayoría de los sujetos que iniciaron el tratamiento IV continuaron por esa vía durante toda su internación. Los enfermos que iniciaron por VO fueron más jóvenes y menos graves, aunque en el análisis ajustado no se encontraron diferencias en la mortalidad, el empeoramiento clínico, los costos o la duración de la estadía hospitalaria.

Existen pocos trabajos aleatorizados que compararon el tratamiento por VO contra el IV. En un metanálisis de 7 de estos estudios se encontró que no existieron diferencias importantes en cuanto a los resultados de estas dos vías de suministro de antibióticos. También existen varios estudios observacionales que demostraron lo mismo. En este trabajo, los autores extendieron estos hallazgos a una población contemporánea de gran tamaño, confirmando que el inicio del tratamiento por VO no empeora los resultados.

Podría esperarse que iniciar el tratamiento por VO reduzca la estancia hospitalaria. En un estudio previo se encontró que logró reducirla en 1.3 días, pero en este trabajo no se encontraron diferencias significativas entre las vías de tratamiento.

En cuanto a los costos, en estudios previos se describió que el tratamiento por VO reducía el gasto en antibióticos, pero no hubo cambios en el costo hospitalario total. En esta investigación no pudo discriminarse el costo específico por antibióticos, pero tampoco se encontraron diferencias con respecto al costo total. Esto podría deberse a que la mayor parte del costo de la internación está dado por otros factores, sobre todo por el alojamiento de los pacientes.

La razón por la cual tantos médicos indican iniciar el tratamiento por vía IV se desconoce. En parte, esto podría deberse a las recomendaciones de la IDSA de utilizar la vía IV, excepto en casos seleccionados, sin aclarar cuáles son los criterios de selección de candidatos a la VO. El hecho de que los pacientes más graves reciban en general tratamiento IV probablemente haya difundido la creencia que por esta vía el antibiótico es más potente. Además, los médicos pueden sentir que el tratamiento IV es necesario para justificar la internación.

Este estudio presenta varias limitaciones. Su naturaleza observacional hace que pueda estar sujeto a sesgos de selección, aunque se intentó ajustar de manera rigurosa y se obtuvo un índice de propensión con un estadístico C elevado. Por otro lado, sólo se obtuvo información administrativa, lo cual puede haber introducido sesgos debidos a las variaciones de documentación y codificación entre los hospitales. Para evitar esto, se tomaron medidas para asegurar que los pacientes presentaran un diagnóstico correcto de neumonía, con el requerimiento de una radiografía de tórax y con la exclusión de los que recibieron tratamiento antibiótico por menos de 3 días. Otra limitación está dada por la falta de seguimiento a

largo plazo y la ausencia de muchos datos clínicos. También se encontró una mortalidad global muy baja, por lo cual lograr mostrar una diferencia sólo por la vía de suministro del antibiótico sería dificultoso. Tampoco pudieron evaluarse en la base de datos las complicaciones por la colocación de una vía IV, como las infecciones o las trombosis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152793

9 - El Asma Aumenta las Exacerbaciones Clínicas en Pacientes con Bronquiectasias

Mao B, Yang J, Lu H, Xu J

European Respiratory Journal 47(6):1680-1686, Jun 2016

Las bronquiectasias son dilataciones bronquiales cuyo diagnóstico es cada vez más frecuente debido a la disponibilidad de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Este cuadro es considerado una enfermedad respiratoria importante y se asocia con la producción crónica de esputo, la colonización bacteriana del tracto respiratorio inferior, la inflamación y las exacerbaciones, con la consiguiente necesidad de internación. A su vez, el asma es una enfermedad caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción, hipersensibilidad e inflamación de la vía aérea. Dichos episodios son desencadenados por el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, los cambios climáticos y las infecciones respiratorias. Muchos pacientes presentan asma en comorbilidad con bronquiectasias. No obstante, no se cuenta con estudios suficientes sobre la asociación entre ambos trastornos.

La presente investigación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características clínicas y los efectos del asma en pacientes con bronquiectasias. Los autores prestaron especial atención al efecto del asma sobre la exacerbación de las bronquiectasias.

Los autores evaluaron la información correspondiente a pacientes internados en el *Shanghai Pulmonary Hospital* con diagnóstico de bronquiectasias, en comorbilidad con asma o no. El diagnóstico de las bronquiectasias tuvo lugar mediante TCAR. La exacerbación se definió ante cambios en la producción de esputo, disnea, tos, fiebre, sibilancias, intolerancia al ejercicio y fatiga, entre otros parámetros. Las bronquiectasias también fueron clasificadas según su morfología.

El diagnóstico de asma tuvo lugar de acuerdo con las recomendaciones de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) en pacientes con síntomas episódicos como disnea, sibilancias, tos, opresión torácica y hallazgos compatibles en la espirometría y en las pruebas de reactividad bronquial. También se evaluó el control de los síntomas según las recomendaciones mencionadas.

Otras variables de interés incluyeron los datos antropométricos, clínicos y de laboratorio, las pruebas de función pulmonar y los análisis microbiológicos

de las muestras de esputo. Las exacerbaciones de las bronquiectasias fueron registradas durante el período de un año posterior al alta hospitalaria. El análisis estadístico y la elaboración de gráficos fueron realizados mediante los programas SPSS y GraphPad, respectivamente. Las variables cuantitativas fueron analizadas en términos de media \pm desviación estándar, en tanto que las variables cualitativas fueron evaluadas como números y porcentajes absolutos.

Los autores analizaron la información correspondiente a 249 pacientes con bronquiectasias y 214 enfermos con bronquiectasias y asma. La evaluación de seguimiento fue completa en 102 y 77 pacientes con dichos cuadros, respectivamente. Un total de 97 sujetos presentaron al menos una exacerbación de las bronquiectasias durante el año de seguimiento. Los grupos difirieron al evaluar la edad, la duración de los síntomas, el antecedente de rinitis alérgica, los tipos de bronquiectasias, los indicadores bioquímicos, el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y los niveles de IgE, entre otros factores.

La edad se asoció con la duración de los síntomas y la mayoría de los pacientes con asma presentaron bronquiectasias cilíndricas. La gravedad de los síntomas en pacientes con bronquiectasias cilíndricas fue moderada en comparación con la gravedad de los síntomas en enfermos con bronquiectasias cilíndricas o mixtas. Además, los grupos difirieron significativamente al evaluar la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), el flujo espiratorio forzado en el 25% de la CVF y la relación entre el VEF₁ y la CVF. Concretamente, los pacientes con asma en comorbilidad con bronquiectasias presentaron menor función respiratoria que los pacientes sin asma.

Los sujetos con exacerbaciones tuvieron mayor edad y síntomas más duraderos, así como una prevalencia más elevada de asma, resultados más desfavorables en las pruebas de función pulmonar y una afectación más generalizada de los lóbulos pulmonares. Los factores de riesgo independientes de la exacerbación de las bronquiectasias incluyeron la edad, la duración de los síntomas, el VEF₁ menor del 50%, la extensión de las lesiones en más de 2 lóbulos, el aislamiento de *P. aeruginosa* en el esputo y la presencia de asma.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la exacerbación clínica en pacientes con bronquiectasias se asocia con la edad, la duración de los síntomas, el VEF₁, la extensión de las lesiones, la presencia de *P. aeruginosa* en el esputo y la comorbilidad con el asma. Los resultados mencionados coincidieron con lo hallado en otras investigaciones.

La asociación entre las bronquiectasias, la diátesis alérgica y el asma se verificó en diferentes estudios. Por ejemplo, se informó que el asma es frecuente en pacientes internados debido a la presencia de bronquiectasias. Más aún, se sugirió que el asma puede ser consecuencia de las bronquiectasias. No obstante, la prevalencia de asma en pacientes con bronquiectasias es variable según el estudio considerado. En la presente investigación, los pacientes con asma presentaron

una probabilidad 2.6 veces mayor de exacerbaciones, en comparación con aquellos sin asma. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer la asociación entre el asma y el pronóstico vinculado con las bronquiectasias.

Entre las limitaciones del presente ensayo, los autores mencionan el riesgo de sesgos de selección debido al diseño retrospectivo. En segundo lugar, no se aplicaron cuestionarios para evaluar las consecuencias psicológicas de la enfermedad. Tampoco se analizó el tratamiento aplicado y su relación con los resultados del análisis. Es necesario contar con más estudios con el fin de confirmar el valor pronóstico del asma en pacientes con bronquiectasias no asociadas con la fibrosis quística.

El asma se asocia con un aumento del riesgo de exacerbaciones clínicas en pacientes con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/153693

10 - Corticoides Inhalatorios y Microflora de la Laringe

Turan M, Ekin S, Çankaya H y colaboradores

Acta Oto-Laryngologica 136(7-8):699-702, Jul 2016

La obstrucción reversible de las vías aéreas es el hallazgo que define el asma, una enfermedad inflamatoria crónica de los bronquios; sin embargo, en algunos enfermos la obstrucción puede ser incompleta. La inflamación bronquial es la causa de la obstrucción intermitente de las vías aéreas. Si bien en la actualidad se dispone de numerosas alternativas terapéuticas para el control del asma, muchos enfermos continúan sintomáticos y en riesgo de presentar exacerbaciones agudas; en este contexto, el tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalatorios (CI) constituye la opción terapéutica de primera línea. Los CI se asocian con menos efectos adversos en comparación con los corticoides por vía oral. La candidiasis y la disfonía son los efectos adversos más comunes de la terapia con CI. En los enfermos con disfonía grave, una complicación que aparece en el 8% al 58% de los pacientes, la terapia con CI debe interrumpirse.

Hasta la fecha se dispone de muy poca información acerca de los efectos de los CI sobre la microflora de la laringe. El objetivo del presente estudio fue determinar las modificaciones de la microflora laríngea, en asociación con el tratamiento con CI, para lo cual se compararon los resultados de los cultivos de las muestras obtenidas en enfermos tratados con CI y controles. Asimismo, se compararon los hallazgos microbiológicos de la laringe, respecto de los obtenidos en las muestras de la valécula y la faringe.

La investigación tuvo un diseño prospectivo y se llevó a cabo entre marzo de 2013 y enero de 2014. Se incluyeron 39 pacientes asmáticos, de 45.56 años en promedio, tratados con CI durante un año como mínimo. El grupo control estuvo integrado por 27

sujetos, de 43.07 años en promedio, sin alteraciones en la laringoscopia, realizada como consecuencia de ronquera o molestias en la faringe. Los controles no tuvieron antecedentes de enfermedades crónicas ni utilizaban tratamientos de manera regular. Los pacientes recibían CI mediante distintos inhaladores de polvo seco, sin espaciadores. En los participantes se indicó el uso correcto de los CI y fueron asesorados acerca de la importancia de la higiene bucal luego de la aplicación de la medicación. Fueron excluidos los pacientes que habían utilizado antibióticos en el mes previo al estudio y aquellos que habían estado internados en los últimos 30 días; tampoco se incluyeron individuos fumadores y personas tratadas con corticoides por vía oral o drogas inmunosupresoras en los 3 meses previos, entre otros criterios de exclusión.

Las muestras para los cultivos se obtuvieron de la pared posterior de la faringe, la valécula y la superficie laríngea de la epiglotis en la región supraglótica de la laringe. Las muestras de la faringe se obtuvieron con hisopos estériles, en tanto que las muestras de la valécula y de la superficie laríngea de la epiglotis se obtuvieron por biopsia. Se utilizaron medios convencionales para el cultivo de bacterias y hongos.

Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con modelos de varianza ANOVA; las relaciones entre las variables categóricas se conocieron con pruebas de chi al cuadrado. El nivel de significado estadístico se estableció en 5%.

Los grupos fueron similares en términos de la edad y el sexo. El aislamiento de estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus viridans* y *Candida albicans* fue más frecuente en los pacientes, respecto de los controles, en las tres localizaciones anatómicas. En cambio, en los controles fue más común el aislamiento de especies de *Neisseria*, *Bacillus* y estreptococos alfa hemolíticos *non-viridans*, en todas las regiones anatómicas. El crecimiento de especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Delftia acidovorans*, especies de enterococos y *C. parapsilosis* fue semejante en los dos grupos. No se registraron diferencias entre las distintas regiones anatómicas en las muestras de los pacientes.

En general, las infecciones de los tejidos blandos de las vías aéreas superiores no son frecuentes; sin embargo, las bacterias bucales endógenas pueden causar infección, especialmente en los pacientes con compromiso del sistema inmunológico. Asimismo, la infección o la colonización bacteriana persistente pueden influir en la cronicidad o la gravedad de las enfermedades crónicas de las vías aéreas, como el asma. En un estudio previo, el índice de crecimiento bacteriano en las vías aéreas distales fue del 25%. En los pacientes tratados con CI, la infección de la laringe puede representar un problema clínico grave, de difícil diagnóstico y tratamiento.

Los CI se asocian con efectos antiinflamatorios locales en la mucosa del tracto respiratorio. Esta forma de tratamiento se asocia con cambios de la microflora, por su interacción con el sistema inmunológico

local. Estas modificaciones permiten la colonización mucosa por gérmenes oportunistas. Los estreptococos alfa hemolíticos *non-viridans* se consideran los microorganismos normales de la microflora de la orofaringe. El aislamiento de este germen fue sustancialmente más común en los controles, respecto de los pacientes, en las tres localizaciones anatómicas.

Diversos estudios sugirieron que el tratamiento crónico con CI se asocia con cambios de la microflora de la orofaringe. El aislamiento de bacterias y *Candida* en la laringe (un órgano estéril) de los pacientes tratados con CI merece atención especial.

Los estafilococos coagulasa negativos se consideran patógenos intrahospitalarios, especialmente relacionados con infecciones en los pacientes inmunosuprimidos. Asimismo, en grupos determinados, los estreptococos *viridans* pueden ocasionar enfermedad invasiva, como endocarditis, infección intraabdominal y *shock*. La proliferación de estos gérmenes podría ser secundaria a los efectos de los CI sobre la inmunidad local y la inflamación en el tracto respiratorio superior. También, estos microorganismos podrían aumentar la proliferación y la patogenicidad de *Candida*, por efectos sinérgicos.

En el contexto de la vía aérea unificada, el sistema respiratorio se considera una unidad funcional. Los trastornos que afectan los segmentos superiores del tracto respiratorio podrían originar alteraciones similares en la totalidad de las vías aéreas. Los mecanismos reflejos protectores de la laringe evitan la contaminación con gérmenes que colonizan la orofaringe. Sin embargo, la presión positiva y la inspiración forzada, necesarias durante la aplicación de los CI, podrían favorecer la contaminación de la laringe por la microflora de la orofaringe; los efectos de los CI sobre la mucosa de la laringe afectarían aun más los mecanismos protectores a este nivel.

La obtención de muestras para comprobar la colonización laríngea no es un procedimiento sencillo. No obstante, debido a que las vías aéreas representan una unidad funcional, en presencia de colonización orofaríngea debe considerarse la colonización de la laringe por las mismas especies bacterianas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/153687

11 - Vacunas Conjugadas contra el Neumococo

Galanis I, Lindstrand A, Henriques-Normark B y colaboradores

European Respiratory Journal 47(4):1208-1218, Abr 2016

Streptococcus pneumoniae ejerce un impacto importante en la morbimortalidad a nivel mundial, puesto que es la causa principal de neumonía adquirida en la comunidad, con < 15% de bacteriemia en los adultos con esta infección. El neumococo también es capaz de provocar meningitis, que se asocia con alto riesgo de secuelas y letalidad, con una tasa alta de colonización de este patógeno en el tracto respiratorio

superior de los niños. Los niños pequeños, los ancianos, los pacientes con inmunodeficiencias, aquellos con infecciones previas por el virus de la influenza y los que presentan comorbilidades, como enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, cáncer o diabetes, son algunos de los grupos de riesgo para las afecciones relacionadas con el neumococo.

Se describieron 97 serotipos de neumococo y en la actualidad hay 4 vacunas disponibles contra este patógeno: una basada en polisacáridos, eficaz contra 23 serotipos, y 3 conjugadas con proteínas, útiles contra 7 (PCV7 [*protein-conjugated vaccine*]), 10 o 13 (PCV13) serotipos. La PCV7 es utilizada en los EE.UU. desde 2000 y, desde el inicio, con su aplicación se observó en niños la reducción considerable en las tasas de enfermedad invasiva por neumococo (EIN), con efecto, incluso, en otros grupos etarios por inmunidad comunitaria. Sin embargo, posteriormente aumentó la frecuencia de neumococos de otros serotipos, algunos incluso con resistencia a antibióticos (como el 19A). Entre 2009 y 2011, la vacuna fue reemplazada por aquella contra 10 o 13 serotipos, pero existen dudas sobre los resultados clínicos y los efectos de PCV7 y PCV13 sobre la diversidad de serotipos y los clones de cepas que provocan EIN en todos los grupos etarios, además de las tasas de portación en las mismas áreas geográficas.

En Suecia, la EIN debe denunciarse obligatoriamente. En Estocolmo, la PCV7 fue incluida en el programa pediátrico de vacunación de 2007 y luego fue reemplazada por la PCV13 en 2010 (la tasa de cobertura para niños de 2 años es del 97%).

El presente estudio poblacional describe los efectos del uso de estas vacunas, las tasas de EIN, la portación de neumococo, los resultados clínicos, la distribución de clones y serotipos y la resistencia a antibióticos.

Se analizaron 2336 (93% de los 2519 casos informados) muestras con neumococo de pacientes de Estocolmo, de 0 a 1, 2 a 17, 18 a 64, 65 a 79 y de 80 años o más, con EIN por este germen, identificado en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo u otros sitios estériles. Se evaluaron 260 muestras de portación de neumococo antes del inicio de la vacunación, tomadas por hisopados nasofaríngeos de 719 niños sanos, de entre 1 y 5 años (media de 3 años), en 2004, mientras que entre 2011 y 2013 se tomaron muestras similares de 2161 niños, de entre 0 y 5 años (media de un año), atendidos en consultas de rutina, con 647 resultados positivos. Entre 2005 y 2014 se registraron los datos clínicos de 161 niños < 18 años, en forma retrospectiva, por el análisis de las historias clínicas, que presentaban EIN. Entre 2007 y 2013 fueron analizados mediante cuestionarios clínicos 986 sujetos, \geq 18 años, con este cuadro. Las muestras se serotipificaron mediante métodos estandarizados; se usó electroforesis en gel y secuenciación para la tipificación molecular. Se analizó la susceptibilidad a antibióticos.

Para el análisis estadístico se compararon las tasas de EIN antes o después del inicio de la vacunación con PCV7 y PCV13, se usó la prueba de Poisson, la de *chi* al cuadrado y la de Wilcoxon, además del

método de Holm. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

En 2007, el inicio de la vacunación con PCV7 se asoció con una reducción leve de la incidencia de EIN en la población general (18% menor incidencia; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8% a 27%), con mayor reducción luego del comienzo del uso de PCV13 en 2010 (11% más; IC 95%: 1% a 21%). La incidencia total fue de 16 casos cada 100 000 individuos en 2005 y de 9 cada 100 000 personas en 2014, especialmente debido a la reducción considerable de casos debidos a las cepas incluidas en PCV7. Cuando se analizaron por separado distintos grupos etarios se observó que en pacientes menores de 2 años se produjo una reducción significativa luego del uso de PCV7 y PCV13, en comparación con el período previo a la vacunación, pero no entre el tiempo posterior al uso de la segunda vacuna y luego del inicio de la primera. Las tasas de infección por los 6 serotipos adicionales incluidos en PCV13 fueron menores luego del inicio de esta intervención; no hubo casos secundarios de EIN a ninguno de los 13 serotipos en los últimos 2 años de la investigación. Luego de la distribución de PCV13 se duplicó la incidencia de infección por cepas no incluidas en esta vacuna. Las tasas de EIN en niños de 2 a 17 años fueron bajas aun antes de la vacunación, pero se detectó un efecto beneficioso asociado con su implementación. En 2011 no se informaron casos de enfermedad invasiva por serotipos incluidos en PCV7. En pacientes de 18 a 64 años disminuyó la incidencia de EIN luego del inicio de PCV7, fenómeno más marcado tras la implementación de PCV13. No obstante, no se detectó una reducción significativa de la incidencia de EIN en sujetos ≥ 65 años luego de la vacunación, porque a pesar de que la incidencia de infección por los serotipos incluidos en las vacunas se redujo, esto fue contrarrestado por la expansión considerable de las cepas no incluidas, tanto luego del inicio de PCV7 como cuando se implementó PCV13 (los 6 serotipos adicionales de esta última aumentaron en frecuencia luego del uso de PCV7, pero después de comenzar a emplear PCV13 se redujeron considerablemente). La presencia de serotipos no incluidos en PCV13 fue más frecuente en pacientes ≥ 80 años, en comparación con los de 65 a 79 años.

La frecuencia de la infección por la mayoría de los serotipos incluidos en PCV7 se redujo considerablemente luego del inicio de la vacunación, excepto por los serotipos 4 y 18C, pero estos se redujeron luego de comenzado el uso de PCV13. De los 6 serotipos adicionales incluidos en esta vacuna, solo la infección por 7F se redujo significativamente luego de su distribución, con tendencia a una disminución considerable, pero no significativa, de la infección por los serotipos 6A y 19A. La presencia del serotipo 3 aumentó de manera sustancial luego del inicio de PCV7. La frecuencia del serotipo 22F, no incluido en PCV13, aumentó significativamente luego de la aplicación de PCV7, en tanto que la de los serotipos 10A y 23A aumentó después de la difusión de PCV13. Se detectó una mayor frecuencia de muchos otros serotipos,

menos habituales, no incluidos en PCV13, luego de la implementación de esta vacuna. Las tasas de portación de neumococos en niños sanos, antes y luego del inicio de la vacuna, fueron del 36% y 30%, respectivamente ($p = 0.002$). Antes de la vacunación, los serotipos no incluidos en PCV7 o en PCV13 representaban el 38% y 18% de los hallazgos en las muestras, en ese orden; estos porcentajes fueron del 95% y 89%, en forma respectiva, luego de la distribución de las vacunas. Los serotipos 19F y 6B (incluidos en PCV7) y 6A (incluido en PCV13) predominaban antes de la utilización las vacunas, mientras que luego de estas los más frecuentes fueron 11A, 35F, 23A, 21, 15B y 23B (no incluidos en PCV13). La frecuencia de los serotipos incluidos en PCV7 y los 6A y 3 (incluidos en PCV13) se redujo considerablemente luego de la vacunación con PCV13, pero se expandieron otros serotipos menores (la diversidad, evaluada mediante el índice de Simpson, fue mayor luego de la distribución de PCV13). Los hallazgos en pacientes con EIN fueron similares a los de los individuos sanos luego de la vacunación; no obstante, en los primeros, los serotipos 3 y 19A (incluidos en PCV13) y 22F y 23A (no incluidos en PCV13) fueron más frecuentes, en comparación con 11A y 35F en portadores sanos. La edad de los pacientes con EIN, infectados por el serotipo 11A, fue significativamente mayor en comparación con los afectados por los serotipos 1, 4, 7F, 8, 9V, 14 o 18C. El índice de Simpson de diversidad fue significativamente mayor luego de la vacunación, con un pico en 2011, luego de la distribución de PCV13.

El aumento inesperado de la frecuencia del serotipo 3 luego de la implementación de PCV7 y PCV13 se debió a la expansión de 2 líneas celulares genéticamente diferentes, CC180 y CC378, que en 2012 representaban el 72% y 18% de las muestras del serotipo 3, respectivamente. Antes de la vacunación no se detectaron casos de portación del serotipo 22F (no incluido en PCV13) y solo pocos casos de EIN por este serotipo. Luego de la aparición de la vacuna se detectó mayor incidencia, debido a la expansión de la línea celular CC433. La mayor frecuencia del serotipo 11A en niños portadores (también se detectó en EIN) se debió, principalmente, a la expansión del clon CC62. No se hallaron diferencias significativas en la susceptibilidad a la penicilina G de los distintos serotipos en pacientes con EIN antes o después de la vacunación con PCV7 (4.4% contra 4.8%, respectivamente) o luego de la administración de PCV13 (6.0%). Sin embargo, de los serotipos incluidos en PCV7, el 5.5%, 7.1% y 26.1% de las muestras identificadas antes de la vacuna, luego de la distribución de PCV7 y posterior al uso de PCV13, en ese orden, fueron menos susceptibles a este antibiótico ($p < 0.001$). No se observaron diferencias en la susceptibilidad en serotipos no incluidos en PCV13 como causa de EIN entre los distintos períodos analizados.

Al comparar la presentación clínica de la EIN en niños menores de 2 años se detectó que las tasas de incidencia de rinosinusitis, meningitis y septicemia fueron significativamente menores luego del inicio de la

vacunación, mientras que no se modificó la incidencia de neumonía como causa de EIN. La proporción de niños afectados con comorbilidades aumentó del 40% a 43% luego de la distribución de la vacuna, especialmente por enfermedad pulmonar crónica y trastornos neurológicos. El porcentaje de pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos, el número de días de internación y los signos clínicos, como fiebre, frecuencia cardíaca, tasa respiratoria, proteína C-reactiva, hemoglobina y número de leucocitos, en pacientes con EIN no se modificaron significativamente luego de la vacunación. La media de edad fue de 1.04 año en los niños más jóvenes con EIN, antes de la vacuna; luego de esta, fue de 0.88 ($p = 0.18$). El 56% de los pacientes afectados por EIN antes de la vacuna eran varones, mientras que la proporción fue del 65% luego de esta medida ($p = 0.53$). En niños de entre 2 y 4 años, la proporción de casos afectados con comorbilidades fue estable, antes y después de la vacuna (entre el 73% y 75%). En el grupo de 5 a 17 años, este porcentaje aumentó de 69% a 80% (especialmente, por enfermedades neurológicas y cáncer); la neumonía se redujo en ambos grupos. En el grupo de 65 a 79 años, la tasa de septicemia fue menor luego de la vacuna.

En el presente estudio poblacional se evaluó el impacto de la implementación de la vacuna PCV7 en 2007 y la de la vacuna PCV13 en 2010, en Estocolmo. En niños de menos de 2 años, la incidencia de EIN fue significativamente menor luego de la primera vacuna; además, ningún caso de EIN se debió a los serotipos incluidos en PCV13 al final del estudio. Se detectó una tendencia a la disminución de la edad en niños con EIN luego de la vacunación, en tanto que el riesgo de internación por neumonía fue 19% menor en comparación con la etapa previa a esta medida. La incidencia de EIN en pacientes ancianos no se redujo significativamente luego del inicio de la vacunación, pero en todos los demás grupos etarios hubo un beneficio leve luego de la implementación de PCV13, principalmente por la reducción del impacto de los 6 serotipos adicionales incluidos, con baja incidencia de serotipos no incluidos, entre los 2 y los 64 años. En los individuos de menor o mayor edad se halló menor beneficio sobre la incidencia de EIN; en parte, por la expansión de serotipos no incluidos en PCV13. En pacientes ancianos con EIN, la frecuencia de los 6 serotipos adicionales incluidos en PCV13 siguió siendo alta luego de la distribución de la vacuna; en este grupo, el 68% de los casos de EIN se debió a cepas no incluidas en PCV13 luego de 5 años de la aplicación de la vacuna. Algunos clones específicos, como CC433 del serotipo 22F, se asociaron con alto potencial de enfermedad invasiva. La tasa de portación de cepas no incluidas en PCV13 (y de EIN, debido a éstas) fue alta luego de la vacunación, especialmente por el serotipo 11A, que parece afectar especialmente a individuos de mayor edad.

Los autores concluyen que la implementación de la vacuna modificó considerablemente la población de neumococos presentes en la comunidad, en tanto

que la frecuencia relativa de cepas no incluidas en esta vacuna y la diversidad de serotipos aumentaron, lo que debe considerarse en futuras estrategias terapéuticas y de prevención de las infecciones por estos gérmenes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153694

12 - Utilidad Diagnóstica de la Pentraxina 3 en Pacientes con Enfermedades Respiratorias Obstructivas

Schwengel F, Pizzichini E, Pizzichini M y colaboradores

Annals of Allergy Asthma & Immunology 115(5):485-489, Nov 2015

Las enfermedades crónicas más prevalentes de la vía aérea son el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ambos cuadros se asocian con la obstrucción del flujo y la inflamación en la vía aérea y pueden coexistir. Además, el asma y la EPOC tienen características en común desde el punto de vista funcional e inflamatorio. La mayoría de los pacientes asmáticos presentan infiltración eosinofílica de la vía aérea asociada con la presencia de linfocitos T *helper* tipo 2 (Th2) y con una obstrucción reversible. En cambio, la EPOC se caracteriza por la infiltración neutrofílica asociada con la presencia de células Th2, la obstrucción irreversible de la vía aérea y la colonización bacteriana crónica.

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa y es clave en los procesos de iniciación, activación y adaptación de la inmunidad adaptativa. Las respuestas innatas se asocian con la presencia de diferentes componentes en los líquidos corporales, entre los cuales se incluye la pentraxina 3 (PTX3), compuesto proteico que pertenece a la misma familia que la proteína C-reactiva. La PTX3 puede ser sintetizada por diferentes células, aunque la fuente principal son las células dendríticas y los macrófagos, en tanto que los neutrófilos pueden acumularla y secretarla. En cambio, no se expresa en los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos. De acuerdo con lo antedicho, la PTX3 sería un biomarcador específico de las respuestas innatas y podría asociarse con la EPOC. No obstante, los datos disponibles al respecto son limitados.

El presente estudio transversal se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si el nivel de PTX3 es mayor en el esputo de los pacientes con EPOC, en comparación con los sujetos con asma y los individuos sanos. En segundo lugar, se evaluó la correlación entre los niveles de PTX3 en el esputo y la gravedad de la EPOC.

Participaron 68 pacientes con asma o EPOC atendidos en una clínica universitaria de medicina respiratoria. Los diagnósticos fueron confirmados mediante pruebas de función respiratoria. Mientras que los casos de EPOC se relacionaron con el tabaquismo, sólo una proporción de los pacientes asmáticos tenían antecedentes de

tabaquismo. También se incluyó un grupo control integrado por 16 individuos sanos.

Al inicio del estudio se registró el tratamiento que recibían los pacientes y la presencia de atopia. Las características de los participantes fueron evaluadas mediante un cuestionario estructurado. Además, se llevaron a cabo evaluaciones mediante espirometría, antes de la inhalación de 400 mg de salbutamol y después de ésta. La inducción del esputo tuvo lugar mediante nebulizaciones con el fin de obtener las muestras a analizar. Las variables de interés incluyeron la cantidad de células no escamosas, la viabilidad celular y la presencia de una cantidad significativa de eosinófilos o neutrófilos. El nivel de PTX3 fue analizado mediante inmunoabsorción ligada a enzimas.

La población evaluada fue descrita mediante estadísticas estandarizadas. Las diferencias entre los grupos se valoraron mediante las pruebas de *chi* al cuadrado o de Mann-Whitney, en tanto que la correlación entre los biomarcadores fue calculada mediante el coeficiente de Spearman. La asociación entre la PTX3, la celularidad del esputo y la EPOC fue evaluada de acuerdo con los resultados de un análisis de regresión logística, en tanto que la relación entre lo biomarcadores y las variables clínicas se valoró mediante un análisis de regresión lineal. Para analizar los datos se utilizó el programa SPSS.

Los pacientes con EPOC tuvieron mayor edad y una función pulmonar significativamente inferior en comparación con los individuos con asma y los del grupo control. Asimismo, la EPOC se asoció con una frecuencia de tabaquismo significativamente mayor, en comparación con los demás grupos. Tanto los individuos sanos como los pacientes con EPOC presentaron un recuento celular total y una proporción de neutrófilos significativamente superior al analizar el esputo, en comparación con los pacientes asmáticos. En cambio, estos últimos tuvieron una proporción significativamente superior de eosinófilos.

La PTX3 fue detectada en el 88.9% de los pacientes con EPOC, en el 56% de los individuos con asma y en el 18.8% de los controles sanos. Dicho resultado permitió diferenciar a los pacientes con EPOC de los grupos restantes. Además, el nivel de PTX3 fue significativamente superior entre los sujetos con EPOC y neutrofilia en el esputo, en comparación con lo observado en ausencia de neutrofilia. Es decir, los niveles de neutrófilos en el esputo tuvieron un valor discriminador. En cambio, en los pacientes con asma y neutrofilia en el esputo, los niveles de PTX3 no difirieron frente a lo observado en individuos sin neutrofilia. Los niveles de PTX3 no fueron modificados por la presencia de eosinofilia. Tanto el nivel de PTX3 como el recuento de neutrófilos en el esputo se asociaron en forma independiente con la EPOC. Finalmente, la realización de un análisis de regresión lineal permitió observar la influencia del nivel de tabaquismo y de PTX3 sobre la gravedad de la EPOC.

Los resultados obtenidos permiten indicar que los niveles de PTX3 en el esputo en un marcador potencial de inflamación de la vía aérea en pacientes

con EPOC. Concretamente, los niveles de PTX3 fueron significativamente superiores en individuos con EPOC, en comparación con los pacientes con asma o los sujetos sanos. Además, dichos niveles se asociaron con la neutrofilia en el esputo y se correlacionaron en forma inversa con el nivel de obstrucción de la vía aérea en pacientes con EPOC.

La información disponible sobre el papel de la PTX3 en individuos con enfermedades inflamatorias como la EPOC o el asma es limitada. Asimismo, los escasos datos disponibles son heterogéneos. Las diferencias entre la información disponible podrían relacionarse con la presencia de infecciones, el lugar y las células implicadas en la síntesis de PTX3 y el método de medición. De todos modos, los hallazgos obtenidos permiten indicar que la PTX3 es un marcador de presencia y gravedad de la EPOC.

En individuos sanos, los niveles de PTX3 son casi indetectables pero aumentan rápidamente en presencia de estímulos inflamatorios. Ninguno de los participantes del presente estudio había manifestado una exacerbación reciente de su enfermedad. En consecuencia, los niveles de PTX3 hallados en pacientes con EPOC no se habrían relacionado con una infección. De todos modos, es posible que el aumento del nivel de PTX3 en sujetos con EPOC se haya vinculado con el microbioma local. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto. Los autores destacaron que la PTX3 se asoció en forma relativamente específica con la inflamación pulmonar, en comparación con lo observado en pacientes asmáticos o en individuos sanos.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores señalaron que el diseño transversal no permite inferir causalidad. Además, no pudo evaluarse la evolución temporal del nivel de PTX3 y la progresión de la enfermedad. Tampoco fue posible excluir un efecto del tratamiento sobre los niveles de PTX3. Finalmente, la edad de los pacientes con EPOC fue mayor que la del resto de los participantes.

El nivel de PTX3 en el esputo fue significativamente elevado en pacientes con EPOC y permitió diferenciarlos de los individuos con asma y los sujetos sanos. En consecuencia, el nivel de PTX3 podría tener un valor en la caracterización de los pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas.



+ Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/153697



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2017) 29

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. 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	Pleurodesis química para el neumotórax espontáneo	● Dr. J. S. Chen. Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)
1	Recomendaciones Actualizadas para el Tratamiento...	● Dr. A. J. Brink. Ampath National Laboratory Services, Parktown, Johannesburg, Reino Unido.
2	Furoato de Fluticasona con Vilanterol: Revisión...	● Dra. K. McKeage. Springer, Private Bag 65901, Mairangi Bay 0754, Auckland, Nueva Zelanda
3	Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio...	● Dr. J. M. Smoliga. Department of Physical Therapy, High Point University, High Point, Carolina del Norte, EE.UU.
4	Revisión Sistemática de los Factores Asociados...	● Dra. R. McKay. School of Population and Public Health, University of British Columbia, Kelowna, Okanagan, Canadá
5	Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial...	● Dr. S. C. Mathai. Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, EE.UU.
6	Aspiración Transbronquial con Aguja en Pacientes...	● Dr. M. Mondoni. Respiratory Unit, San Paolo Hospital, Department of Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia
7	Eficacia y Seguridad de la Pirfenidona en los Enfermos...	● Dr. P. W. Noble. Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles, California, EE.UU.
8	Comparación de las Vías Oral e Intravenosa...	● Dra. R. K. Belforti. Division of General Medicine and Community Health, Baystate Medical Center, Springfield Tufts University School of Medicine, Boston, EE.UU.
9	El Asma Aumenta las Exacerbaciones Clínicas...	● Dr. J. F. Xu. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China
10	Corticoides Inhalatorios y Microflora de la Laringe	● Dr. M. Turan. Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Yuzuncu Yil University, Van, Turquía
11	Vacunas Conjugadas contra el Neumococo	● Dr. I. Galanis. Public Health Agency of Sweden, Solna, Suecia
12	Utilidad Diagnóstica de la Pentraxina 3 en Pacientes...	● Dr. E. Pizzichini. Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2017) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior?	A) La penicilina representa el tratamiento de elección contra la faringoamigdalitis. B) La amoxicilina representa el tratamiento de elección contra la otitis media aguda y la rinosinusitis bacteriana aguda. C) Las respuestas A y B son correctas. D) Los macrólidos son los antibióticos de elección en todas estas situaciones.
2	¿Cuáles de los siguientes hallazgos histopatológicos se observan en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) Cambios estructurales de la vía aérea. B) Infiltración de neutrófilos en la faringe. C) Alteraciones de la función mucociliar. D) Las respuestas A y C son correctas.
3	¿Cuál es la primera opción terapéutica para los pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio?	A) Agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada. B) Agonistas de los receptores de leucotrienos. C) Agonistas beta adrenérgicos de acción corta. D) Antagonistas de los receptores de leucotrienos.
4	¿Cuál de los factores siguientes se relaciona con la prescripción de antibióticos?	A) Relacionados con el médico. B) Asociados con el paciente. C) Vinculados con el ambiente de trabajo. D) Todos los anteriores.
5	¿Cuáles de los factores siguientes aumentan la sensibilidad de la aspiración transbronquial con aguja en pacientes con lesiones pulmonares periféricas?	A) Los hallazgos positivos mediante tomografía computarizada. B) Las lesiones malignas. C) Las lesiones mayores de 3 cm de diámetro. D) Todas las respuestas son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes es una causa no pulmonar de tos refractaria en el paciente con colagenopatía?	A) Hipertensión pulmonar. B) Gastritis hipertrófica. C) Efecto adverso de fármacos. D) Leucoplaquia.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ambos enunciados son correctos.	En los casos de faringoamigdalitis, otitis media aguda y rinosinusitis aguda con indicación de terapia con antibióticos, estos son los esquemas recomendados.	C
2	Las respuestas A y C son correctas.	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un cuadro inflamatorio que cursa con limitación del flujo de aire, generalmente en forma progresiva y asociado con cambios estructurales de la vía aérea, además de alteraciones de la función mucociliar.	D
3	Agonistas beta adrenérgicos de acción corta.	El tratamiento de los pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio incluye el uso de agonistas beta adrenérgicos de acción corta. Las drogas de acción prolongada no se recomiendan debido al riesgo de exacerbaciones sintomáticas y muerte. Si los agonistas beta son necesarios en forma diaria, se recomienda administrar un antagonista de los receptores de leucotrienos, como el montelukast, o corticoides inhalatorios.	C
4	Todos los anteriores.	Se considera que la prescripción de antibióticos se asocia con diversos factores: relacionados con el médico (miedo al fracaso, dudas sobre el diagnóstico o entrenamiento inadecuado), el paciente (alto riesgo o situaciones de vulnerabilidad) y el ambiente (regulaciones de prescripción y venta de fármacos y disponibilidad de recursos para el diagnóstico etiológico).	D
5	Todas las respuestas son correctas.	La sensibilidad diagnóstica de la aspiración transbronquial con aguja guiada por fluoroscopia es mayor en presencia de hallazgos positivos mediante tomografía computarizada, lesiones malignas y mayores de 3 cm de diámetro y aplicación de métodos de evaluación rápida en sala.	D
6	Efecto adverso de fármacos.	La tos refractaria en el paciente con colagenopatía puede estar relacionada con trastornos no pulmonares, como el reflujo gastroesofágico, el síndrome de Sjögren, las secreciones en el cava posterior y los efectos de algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	C