

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

Volumen 2, Número 3, septiembre 2013

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

Artículos distinguidos

A - Importancia del diagnóstico molecular en la tuberculosis extrapulmonar
Guadalupe García Elorriaga, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Características Clínicas y Supervivencia en la Hipertensión Pulmonar Relacionada con Enfermedad Pulmonar Intersticial Vinculada con la Esclerosis Sistémica
Launay D, Humbert M, Hachulla E y col.
Chest 140(4):1016-1024, Oct 2011..... 8

2 - Mecanismos de las Enfermedades para el Clínico: Lupus Eritematoso Sistémico
Frieri M
Annals of Allergy Asthma & Immunology 110(4):228-232, Abr 2013..... 10

3 - Consecuencias de la Obesidad en la Evolución de los Pacientes Internados por Neumonía
King P, Mortensen E, Noël B y col.
European Respiratory Journal 41(4):929-934, Abr 2013..... 11

4 - Dilatación de la Arteria Pulmonar y Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Wells J, Washko G, Dransfield M y col.
New England Journal of Medicine 367(10):913-921, Sep 2012..... 14

5 - Vacunación Antineumocócica en los Adultos: ¿Es Eficaz?
Pitsiou G, Kioumis I
Respiratory Medicine 105(12):1776-1783, Dic 2011..... 16

Novedades seleccionadas

6 - Niveles de Óxido Nítrico en Distintos Compartimentos del Tracto Respiratorio en Niños con Discinesia Ciliar Primaria
Walker W, Liew A, Lucas J y col.
Respiratory Medicine 107(3):380-386, Mar 2013..... 19

7 - Identifican un Nuevo Fenotipo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Agusti A, Edwards L, Celli B y col.
PLoS One 7(5), 2012..... 20

8 - Eficacia y Seguridad del QVA149 en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
van Noord J, Buhl R, Overend T y col.
Thorax 65(12):1086-1091, Dic 2010..... 22

9 - El Omalizumab Es Eficaz y Seguro en los Niños y Adultos con Asma
Rodrigo G, Neffen H, Castro-Rodríguez J
Chest 139(1):28-35, Ene 2011..... 24

10 - Eficacia y Seguridad del Mepolizumab en los Pacientes con Asma Grave
Pavord I, Korn S, Chanez P y col.
Lancet 380(9842):651-659, Ago 2012..... 26

Contacto directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Alergia	4-6, 8-10
Anatomía Patológica	3, 6, 10
Atención Primaria	3-5, 7-9
Bioquímica	A, 1, 2, 6, 7, 9, 10
Cardiología	1, 3-5, 7, 9
Cuidados Intensivos	3
Dermatología	1, 2
Diabetología	3, 5
Diagnóstico por Imágenes	1, 3, 4, 6, 7
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 2, 6, 7, 9, 10
Educación Médica	5
Endocrinología y Metabolismo	3, 4, 7
Epidemiología	1, 3-5, 7, 9, 10
Farmacología	1-3, 5, 7-10
Gastroenterología	4
Genética Humana	6
Geriatría	3-5, 8
Hematología	5
Infectología	A, 3, 5, 6
Inmunología	1-3, 5, 7, 9
Medicina del Trabajo	4
Medicina Familiar	3-5, 7-9
Medicina Farmacéutica	1, 5, 8-10
Medicina Interna	A, 1-5, 7-10
Nefrología y Medio Interno	5
Neumonología	A, 1, 3-10
Otorrinolaringología	4-6, 9
Pediatría	5, 6, 9, 10
Reumatología	1, 2
Salud Pública	5, 7
Trasplantes	1
Toxicología	4, 7



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

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

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

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

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

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

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

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie

Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Ricardo del Olmo

Comité de expertos

(en actualización)

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

Fuentes científicas

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

Importance of molecular diagnosis in the extrapulmonary tuberculosis



Guadalupe García Elorriaga

Dra. en Ciencias, Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología, Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández, CMNR, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Guillermo del Rey Pineda, Dr. en Ciencias, INS, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

César González Bonilla, Dr. en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Guadalupe García Elorriaga, Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández, CMNR, IMSS, 02070, México DF, México
gelorriaga@webtelmex.net.mx

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

Abstract

Introduction: Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) represents a great diagnostic problem, since Ziehl-Neelsen (ZN) staining and culture are useful but cannot detect an important number of cases due to a paucity of bacilli on smears (paucibacillary). **Objective:** To determine the utility of the nested polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of the disease. **Material and methods:** From September 2002 to February 2008, 469 patients with suspected EPTB were studied. The clinical profile of the patients was evaluated and the corresponding biological samples were obtained. **After ZN staining and culture in Lowenstein-Jensen (LJ) were processed, mycobacterial DNA was isolated from specimens and the nested PCR was performed. Results of ZN, culture and PCR were compared. Results:** There were 183 confirmed EPTB patients, based on laboratory parameters (either culture isolation of *Mycobacterium tuberculosis* and ZN or any two, positive PCR), imaging studies and clinical response to therapy. **Conclusion:** PCR can be considered a valuable adjunct to ZN, culture techniques, imaging studies and response to therapy in the diagnosis of EPTB.

Key words: nested PCR, extrapulmonary tuberculosis

Resumen

Introducción: La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) representa un gran problema diagnóstico, ya que la tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) y el cultivo son útiles, pero no pueden detectar un importante número de casos debido a que son poco bacilíferos (paucibacilares). **Objetivo:** Determinar la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada en el diagnóstico de la enfermedad. **Material y métodos:** De septiembre 2002 a febrero 2008 se estudiaron 469 pacientes con sospecha de TBEP. Se consideró el perfil clínico de los pacientes y se tomaron las muestras biológicas correspondientes. Después de que se procesaron las tinciones de ZN y los cultivos en Lowenstein-Jensen (LJ), se extrajo el DNA y se hizo la PCR anidada. Al final se compararon los resultados de todas las pruebas. **Resultados:** Se confirmaron 183 pacientes con TBEP, en base a parámetros de laboratorio (ZN, cultivo, PCR positiva), imagenología y respuesta clínica al tratamiento. **Conclusión:** La PCR puede considerarse como una herramienta valiosa para el diagnóstico de TBEP, a la par con ZN, cultivo, imagenología y respuesta al tratamiento.

Palabras clave: PCR anidada, tuberculosis extrapulmonar

A pesar de la disponibilidad de fármacos para curar la tuberculosis (TB) desde 1940, esta enfermedad producida por las micobacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. tuberculosis* subs. *canettii*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*) ocasiona dos millones de muertes al año en el mundo y se estima que cerca de un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo *M. tuberculosis*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 9.27 millones de nuevos casos de TB ocurrieron en 2007 (139/100 000) y que 1.37 millones (14.8%) fueron VIH positivos, comparado con 9.24 millones de nuevos casos (140/100 000) en 2006.¹

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) se presenta como consecuencia de la diseminación de *M. tuberculosis* a través de los vasos linfáticos o del torrente circulatorio a otros órganos; los que se afectan con mayor frecuencia

son: las meninges, la pleura, la piel, los ganglios linfáticos, el abdomen, el aparato genitourinario, los riñones, la piel, las articulaciones y los huesos.^{2,3}

Según las recomendaciones internacionales de la OMS, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedad Pulmonar (IUATLD, por sus siglas en inglés) y la guía de atención de la TB, existen diferentes criterios para el diagnóstico de la TBEP, como son el estudio clínico, el estudio histopatológico, el criterio epidemiológico y el bacteriológico. El aislamiento del microorganismo en el cultivo es uno de los factores más importantes, pero presenta inconvenientes, especialmente por la sensibilidad, que va del 50% al 81%,⁴⁻⁷ y por la espera en la identificación del microorganismo (6 a 12 semanas); este tiempo puede prolongarse debido a que las muestras clínicas de origen extrapulmonar al igual que la TB infantil son poco bacilíferas (paucibacilares), situación que va en contra del

pronóstico del paciente por la demora en la instauración del tratamiento adecuado.^{8,9}

En México existen pocos informes acerca del diagnóstico molecular de TBEP.¹⁰⁻¹² El desarrollo de pruebas rápidas basadas en biología molecular ha surgido como alternativa de ayuda para el diagnóstico de enfermedades infecciosas.¹³ Entre estas pruebas se encuentra la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se presenta como un método rápido de gran sensibilidad (1 ng/μl de ADN) y especificidad, entre 98% y 100% para micobacterias del complejo *M. tuberculosis*.¹⁴

Teniendo en cuenta lo anterior, nuestro grupo de trabajo utilizó la PCR para contribuir al diagnóstico de TB en muestras clínicas. El presente trabajo tuvo como objetivo utilizar la PCR anidada, con el fin de ayudar en la detección de TBEP, en pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Planteamiento

Debido a la lentitud de crecimiento del bacilo en medios de cultivo (6 a 12 semanas) y al hecho de que la gran mayoría de las formas extrapulmonares al igual que la TB infantil, son poco bacilíferas (paucibacilares) y por lo tanto negativas al extendido para visualización microscópica, generalmente éstas son tratadas con base en la sospecha clínica pues no pueden ser confirmadas oportunamente. El diagnóstico de la TB infantil también presenta dificultades, no sólo por la baja proporción con que se logra el aislamiento del bacilo, sino por la gran variedad de manifestaciones de la enfermedad y la no especificidad que las caracteriza. Las formas extrapulmonares de la enfermedad incluyen la TB pleural, la meníngea, la pericárdica y otras formas que habitualmente son de mayor gravedad que la TB pulmonar (TBP). Aunque las formas extrapulmonares no se consideran importantes en la transmisión de la TB por ser poco bacilíferas, estas formas y las pediátricas representan un problema de importancia en salud pública ya que generan la mayor parte de las muertes, producen altos costos sociales, secuelas y discapacidad, al igual que procedimientos de alto costo, mayores costos institucionales y de hospitalización. Por lo tanto, dadas las dificultades que presentan las muestras de origen extrapulmonar y aquellas obtenidas de niños, la PCR, como técnica de biología molecular, es un procedimiento sensible para el diagnóstico rápido de los casos de TBEP y pediátrica.

Material y métodos

Población y muestras

De septiembre de 2002 a febrero de 2008 se estudiaron 469 pacientes con sospecha de TBEP; de cada uno de ellos se obtuvo igual número de muestras clínicas (Tabla 1). Se recolectaron los datos de los pacientes sobre edad, sexo, informe de VIH e impresión diagnóstica. El diagnóstico se confirmó por tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) (excepto en orina), cultivo en Lowenstein-Jensen (LJ), o por ambas técnicas. El diagnóstico inicial de casos de TBEP en general se consideró cuando un paciente presentó síntomas órgano-específicos, además de tener los síntomas sistémicos (fiebre remitente de bajo grado, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de apetito, pérdida de peso, fatiga). Para confirmar el diagnóstico de TB se examinaron las muestras clínicas apropiadas para cada forma de TB, tales como líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, materiales de biopsia por microscopía, cultivo micobacteria-

Tabla 1. Características de los pacientes y relación de las muestras.

Muestra	Frecuencia n (%)	Informe de VIH		
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	Sin informe
Hombre n (%)	281 (60)			
Mujer n (%)	188 (40)			
Edad (media ± DE) Rango (años)	39 ± 18 1-87			
LCR	226 (48)	61 (27)	9 (4)	156 (69)
LBA	102 (22)	0	0	102
Orina	82 (17)	0	0	82
Biopsias	59 (13)	0	11 (18)	48 (82)
Subtotal		61	20	388
Total	469	469		

DE: desviación estándar; LBA: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 2. Descripción de los resultados de amplificación en las muestras clínicas.

Muestra	PCR positiva n (%)	PCR negativa n (%)
LCR n = 226	86 (47)	140 (49)
LBA n = 102	42 (23)	60 (21)
Orina n = 82	31 (17)	51 (18)
Biopsias n = 59	24 (13)	35 (12)
Subtotal	183 (100)	286 (100)
Total	469	

LBA: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo.

no y prueba de PCR-TB. También se incluyeron muestras de lavado broncoalveolar (LBA), la mayoría de los cuales provenían de niños con TBP, ya que estos casos presentan dificultades para realizar el diagnóstico convencional, así como de algunos adultos con formas paucibacilares (ZN/cultivo negativos).

No se incluyó la identificación del paciente en la base de datos utilizada para el estudio. Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos de experimentación en seres humanos de la Declaración de Helsinki, y el protocolo de estudio se aprobó por el Comité Local de Ética del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Extracción de ADN genómico de micobacterias

El ADN se aisló con isotiocianato de guanidina y fenol, utilizando 500 μl del reactivo TRIzol (Gibco BRL), de acuerdo con el procedimiento descrito por Chomczynski.¹⁵ El ADN se resuspendió en 50 μl de agua destilada después de la precipitación con etanol al 75%. Esta solución se calentó a 55°C durante 20 min, se determinó su relación de absorbancia a 260/280 nm.

PCR

Se tomaron 5 μl para la amplificación por PCR de los genes que codifican para la proteína de 32-kDa,¹⁶ la proteína específica de especie MTP40¹⁷ y la secuencia de inserción IS6110.¹⁸ Las secuencias de los iniciadores utilizados para amplificar el gen específico de especie fueron: PT1 (5'CGG CAA CGC GCC GTC GGT GG) y PT2 (5'CCC CCC ACG GCA CCG CCG GG), con un fragmento resultante de 396 bp.¹⁹ Para la amplificación del elemento de inser-

ción IS6110, los iniciadores específicos del complejo MBT fueron: IS5 (5'CGG AGA CGG TGC GTA AGT GG) e IS6 (5'GAT GGA CCG CCA GGG CTT GC), con un fragmento de amplificación de 984 bp. Los iniciadores específicos para amplificar el gen que codifica para el antígeno α de 32-kDa presente en todas las micobacterias descritas (específico de género) fueron: MT1 (5'TTC CTG ACC AGC GAG CTG CCG) y MT2 (5'CCC CAG TAC TCC CAG CTG TGC), con un fragmento de amplificación de 506 bp.²⁰⁻²³ Todas las reacciones se llevaron a un volumen final de 50 μ l con 100 ng de ADN purificado, tanto de la cepa de referencia como de cada botella de cultivo con desarrollo y confirmado con tinción de ZN, *buffer* de reacción 1X, 2.5 U de Taq polimerasa, 0.2 mM de cada desoxinucleósido trifosfato y 20 pM de cada uno de los 3 pares de iniciadores. La reacción se llevó a cabo en un termociclador (Biometra). Los ciclos incluyeron desnaturalización inicial a 94°C por 5 min, seguida de 35 ciclos repetidos de desnaturalización a 94°C por 1 min, alineamiento a 71°C por 2 min y extensión a 72°C por 3 min. Después se llevó a cabo una extensión final a 72°C por 10 min.

Para incrementar la sensibilidad de la amplificación se realizó una PCR anidada, amplificando un segmento interno del gen específico de especie diseñado por Del Portillo;¹⁹ los iniciadores internos en la segunda PCR correspondieron a los nucleósidos 44 al 65 (PT3, 5'-CAC CAC GTT AGG GAT GCA CTG C-3') y 244 al 265 (PT4, 5'-CTG ATG GTC TCC GAC ACG TTC G-3'), que amplificaron una región interna de 223 bp.²⁴ Para este segundo paso, se tomaron 5 μ l del producto de PCR múltiple y se transfirieron a 45 μ l de una solución premezclada conteniendo los reactivos de PCR a la misma concentración previamente descrita.¹⁶ La amplificación se repitió por 30 ciclos con los mismos parámetros de tiempo y temperatura como ya se describió anteriormente, excepto para un alineamiento a 75°C por 2 min, una extensión a 72°C por 2 min y una extensión final a 72°C por 7 min.

Visualización de los productos amplificados

Después de la amplificación de los blancos genéticos, 1/10 de la mezcla de la PCR se analizó por electroforesis en agarosa al 1.5% conteniendo 0.5 μ g/ml de bromuro de etidio a 70 V/cm durante 45 min y se visualizaron con un transiluminador UV. Para determinar el tamaño molecular de los fragmentos de amplificación esperados se utilizó un marcador de peso molecular.

Control de calidad de la PCR

Cada una de las pruebas se procesó con un control positivo para la amplificación utilizando ADN de la cepa de referencia *M. tuberculosis* H37Rv, un control negativo de amplificación con agua ultrapura estéril para determinar la ausencia de contaminación en el laboratorio y un control de inhibidores que consistió en adicionar una alícuota de ADN de *M. tuberculosis* H37Rv a la extracción de ADN de la muestra clínica, para corroborar la ausencia de inhibidores en la muestra que no permitieran amplificar un posible ADN micobacteriano presente.²⁵

Emisión de resultados

Los resultados de la PCR para las muestras clínicas se informaron al Servicio solicitante. El médico tratante estableció el diagnóstico definitivo.

Análisis estadístico

Calculamos sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN); se com-

paró con el cultivo, considerando la prevalencia de TB en la población estudiada.

Resultados

Características de los pacientes en estudio

De los 469 pacientes, 281 (60%) fueron hombres y 188 (40%), mujeres. La proporción hombre-mujer fue 1.5 (Tabla 1). La mayoría de los pacientes (83%) nacieron en la Ciudad de México DF, el 17% restante fueron del Estado de México y del Estado de Hidalgo. La media de edad de los pacientes en estudio fue de 39 años (rango de 1 a 87 años). Algunos resúmenes clínicos no presentaban la información completa, especialmente el informe de la prueba de VIH.

Frecuencia de la distribución de los diferentes tipos de TBEP

De los 469 pacientes se confirmaron 183 casos con TBEP, sobre la base de parámetros de laboratorio (ZN, cultivo, PCR positiva), imagenología y sospecha clínica, incluyendo la respuesta al tratamiento.

El tipo más común fue TB meníngea (86 casos; 47%); seguido por TB genitourinaria (31 casos; 17%), una de las formas en las que se tiene mayores problemas para realizar un diagnóstico certero; TB pleural, linfática, cutánea, peritoneal y pericárdica (24 casos; 13%) y TBP detectada en LBA (42 casos; 23%) (Tabla 2).

Cultivo

Se obtuvieron únicamente 69 (37.5%) cultivos positivos, todos los cuales resultaron PCR positivos.

PCR

Ciento ochenta y tres de 469 muestras (39%) provenientes de pacientes con sospecha clínica de TBEP presentaron amplificación con los blancos genéticos, en las cuales se detectó la presencia de ADN de *M. tuberculosis*; 286/469 (61%) de las muestras fueron negativas y no presentaron amplificación (Tabla 2). Los 61 pacientes con muestra de LCR e informe positivo para VIH presentaron PCR positiva, lo que representa el 71% de los casos de TB meníngea (Tabla 1).

La sensibilidad y la especificidad de la PCR, considerando el cultivo como de referencia, fueron respectivamente 98% y 71%; el VPP y el VPN fueron 38% y 99%, en orden respectivo.

Discusión

En cuanto al manejo de la TBEP basado en evidencia, los problemas principales en el diagnóstico son cuadros clínicos atípicos que simulan otras enfermedades inflamatorias y neoplásicas, lo que resulta en la demora o la privación del tratamiento. Por lo tanto, un alto índice de sospecha es necesario para realizar un diagnóstico precoz.^{8,26}

Se presentó la PCR como una buena ayuda diagnóstica, específicamente por la obtención de resultados en un lapso de 3 días después de recibida la muestra; cuando se informaba una PCR positiva, se investigaba el diagnóstico médico de los pacientes; en los 183 casos positivos, la clínica confirmó el diagnóstico de TBEP, con lo que se corroboró la contribución de la prueba en el diagnóstico.

La obtención de resultados por PCR en un lapso de 72 horas, tiempo necesario para realizar la extracción, la amplificación y la detección del ADN micobacteriano, se presentó como una ventaja clínica para el tratamiento de los pacientes, teniendo en cuenta que aquellos en los que se sospechaba TB meníngea estaban hospitalizados y requerían de la pronta instauración del tratamiento.²⁷

En este estudio, la amplificación por PCR confirmó el estado de infección del paciente; el criterio clínico, el epidemiológico y los resultados de los apoyos diagnósticos son los que orientaron al médico sobre el curso de la enfermedad. Todas las muestras se procesaron con control positivo, negativo y de inhibidores, lo que permitió asegurar la ausencia de inhibidores (compuestos orgánicos e inorgánicos) en las muestras, que influyeran en la amplificación de un posible ADN micobacteriano presente.²⁵

En la actualidad se cuenta con pruebas como T-SPOT.TB en sangre, la cual es más sensible en formas crónicas de TBEP, como la linfática o la osteoarticular.²⁸ Otra prueba es Xpert MTB/RIF, la cual, por su facilidad de uso, hace que sea aplicable en países endémicos de TB.²⁹

Se ha desarrollado una gran cantidad de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos comerciales para detectar e identificar el complejo MTB en muestras respirato-

rias, pero existen pocos informes acerca de su utilidad en muestras extrapulmonares.^{9,30} Se sugiere continuar con este tipo de estudios y avanzar hacia la implementación de la PCR en tiempo real, la cual presenta una mayor sensibilidad en cuanto a la detección del número de copias del posible ADN micobacteriano que se encuentra en una muestra extrapulmonar,³¹ sin dejar de realizar la identificación microbiológica convencional (baciloscopia y cultivo) establecida por el Programa Nacional de TB.

Conclusiones

LA PCR puede considerarse como una herramienta valiosa para el diagnóstico de TBEP, ya que las muestras son paucibacilares y tanto la tinción de ZN como el cultivo son muy poco sensibles. Si es posible, debería realizarse a la par con ZN, cultivo, imagenología y respuesta al tratamiento.

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

Autoevaluaciones de la lectura en *siicisalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 57 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de las siguientes pruebas se considera como método definitivo para el diagnóstico microbiológico de tuberculosis?

A, Tinción de Ziehl-Neelsen; B, Cultivo; C, Reacción en cadena de la polimerasa; D, Radiografía de tórax.

Verifique su respuesta en: www.sicisalud.com/dato/evaluaciones.php/122907

Cómo citar este artículo: García Elorriaga G, del Rey Pineda G, González Bonilla C. Importancia del diagnóstico molecular en la tuberculosis extrapulmonar. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(3):4-7, Sep 2013.

How to cite this article: García Elorriaga G, del Rey Pineda G, González Bonilla C. Importance of molecular diagnosis in the extrapulmonary tuberculosis. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(3):4-7, Sep 2013.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- WHO, editor. Global tuberculosis control 2009: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2009. pp. 1-303.
- Morse S, Butel J, Brooks G. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 19ª edición. Ciudad de México: El Manual Moderno; 2008.
- Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos: tétanos neonatal y tuberculosis. *Boletín Epidemiológico* 2000; 21. [Consultado: 04-08-11]. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/sha/be_v21n1-casos.htm.
- World Health Organization (WHO). Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes, 3rd ed. WHO/CDS/TB 2003.313. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Management of tuberculosis: a guide for low-income countries. 5th ed. Paris: IUATLD; 2000.
- Ministerio de Salud. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogotá: Ministerio de Salud; 2002.
- Vásquez-Velásquez J, Corral-Londoño H. La evaluación económica y el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. *Rev Gerenc Polit Salud Bogotá (Colombia)* 7:115-130, 2008.
- Wiener RS, Della-Latta P, Schluger NW. Effect of nucleic acid amplification for Mycobacterium tuberculosis on clinical decision making in suspected extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 128:102-7, 2005.
- Piersimoni C, Bornigia S, Gherardi G. Performance of a commercial nucleic acid amplification test with extrapulmonary specimens for the diagnosis of tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:287-93, 2012.
- Maeda MK, Bobadilla del Valle M, Martínez Gamboa A et al. Efficacy and impact of polymerase chain reaction in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Rev Invest Clin* 54(6):509-14, 2002.
- García-Elorriaga G, Gracida-Osorno C, Carrillo-Montes G, González-Bonilla C. Clinical usefulness of the nested polymerase chain reaction in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Salud Pública Mex* 51(3):240-5, 2009.
- Alvarado-Esquivel C, Nora García-Corral N, Carrero-Domínguez D et al. Molecular analysis of Mycobacterium isolates from extrapulmonary specimens obtained from patients in Mexico. *BMC Clinical Pathology* 2009, 9:1 doi:10.1186/1472-6890-9-1. This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/9/1>
- Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 11:189-94, 2005.
- Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in clinical samples. *J Clin Microbiol* 41:5355-65, 2003.
- Chomczynski, P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Biotechniques* 15:532-537, 1993.
- Borremans, M, de Wit L, Volckaert G et al. Cloning, sequence determination, and expression of a 32-kilodalton-protein gene of Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 57:3123-3130, 1989.
- Parra CA, Londoño LP, Del Portillo P, Patarroyo ME. Isolation, characterization, and molecular cloning of a specific Mycobacterium tuberculosis antigen gene: identification of a species-specific sequence. *Infect Immun* 59:3411-3417, 1991.
- Thierry D, Brisson-Noel A, Vincent-Levy-Frebault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B. Characterization of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *J Clin Microbiol* 28:2668-2673, 1990.
- Del Portillo P, Murillo LA, Patarroyo ME. Amplification of a species-specific DNA fragment of Mycobacterium tuberculosis and its possible use in diagnosis. *J Clin Microbiol* 29:2163-2168, 1991.
- Kitaura H, Ohara N, Matsuo T, Tasaka H, Kobayashi K, Yamada T. Cloning, sequencing and expression of the gene for alpha antigen from Mycobacterium intracellulare and use of PCR for the rapid identification of Mycobacterium intracellulare. *Biochem Biophys Res Commun* 196:1466-1473, 1993.
- Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Terasaka K, Yamada T. Cloning and expression of the gene for the cross-reactive alpha antigen of Mycobacterium kansasii. *Infect Immun* 58:550-556, 1990.
- Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Yamada T. Cloning and expression of the Mycobacterium bovis BCG gene for extracellular alpha antigen. *J Bacteriol* 170:3847-3854, 1988.
- Ohara N, Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Yamada T. Cloning and sequencing of the gene for alpha antigen from Mycobacterium avium and mapping of B-cell epitopes. *Infect Immun* 61:1173-1179, 1993.
- Gori A, Franzetti F, Marchetti G, Catozzi L, Corbellino M. Specific detection of Mycobacterium tuberculosis by mtp40 nested PCR. *J Clin Microbiol* 34:2866-2867, 1996.
- Chakravorty S, Sen MK, Tyagi JS. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by smear, culture, and PCR using universal sample processing technology. *J Clin Microbiol* 43:4357-62, 2005.
- American Thoracic Society Workshop. Medical Section of the American Lung Association. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* 155(5):1804-14, 1997.
- Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest* 119:1737-41, 2001.
- Cho OH, Park KH, Kim SM et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *J Infect* 63:362-9, 2011.
- Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF, a new pillar in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol* 49:2540-5, 2011.
- Sharma M, Sethi S, Mishra AK, Chatterjee SS, Wanchu A, Nijhawan R. Efficacy of an in-house polymerase chain reaction assay for rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in patients with tubercular lymphadenitis: Comparison with fine needle aspiration cytology and conventional techniques. *Indian J Pathol Microbiol* 53(4):714-717, 2010.
- Parashar D, Chauhan D, Sharma V, Katoh V. Applications of real-time PCR technology to mycobacterial research. *Ind J Med Res* 124:385-398, 2006.

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2013) 8-18

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

1 - Características Clínicas y Supervivencia en la Hipertensión Pulmonar Relacionada con Enfermedad Pulmonar Intersticial Vinculada con la Esclerosis Sistémica

Launay D, Humbert M, Hachulla E y colaboradores

CHRU Lille, Lille, Francia

[Clinical Characteristics and Survival in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease]

Chest 140(4):1016-1024, Oct 2011

Las características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar intersticial difieren de las que se observan en los enfermos con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar. En el primer grupo, el pronóstico es más desfavorable.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) aislada y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) son las dos manifestaciones pulmonares más frecuentes en los enfermos con esclerosis sistémica (ES). La hipertensión pulmonar (HP) en los enfermos con EPI significativa, caracterizada por un patrón restrictivo en las pruebas pulmonares funcionales, se incluye en el grupo 3 de la clasificación de HP, es decir HP atribuible a enfermedades pulmonares o hipoxia. En este caso se establece el diagnóstico de HP asociada con EPI (HP-EPI) a pesar de la presencia de una enfermedad del tejido conectivo. Ocasionalmente, en estos pacientes la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) puede aumentar en forma muy importante, a más de 35 mm Hg. Por lo general, sin embargo, el incremento es leve (PAPm de 25 a 35 mm Hg).

Dos estudios revelaron una frecuencia de HP de hasta 22% en los enfermos con ES y EPI y se ha sugerido que la EPI representa un factor predictivo de pronóstico desfavorable en los sujetos con ES e HP. No obstante, debido a que los enfermos con estas características suelen ser sistemáticamente excluidos de los estudios de tratamiento de la HAP, la evolución de la HP-EPI todavía se conoce muy poco. En el presente trabajo, los autores evaluaron las características clínicas, funcionales y hemodinámicas y la supervivencia de enfermos con ES e HP-EPI.

Pacientes y métodos

En forma retrospectiva se identificaron los enfermos con ES e HP asistidos en 6 centros de Francia entre 2001 y 2006. Todos los pacientes presentaban PAPm

≥ 25 mm Hg en reposo y presión de enclavamiento en los capilares pulmonares ≤ 15 mm Hg en el cateterismo del corazón derecho. La ES se definió según los criterios del *American College of Rheumatology*.

Se tuvieron en cuenta la edad al momento del diagnóstico de la ES y la extensión cutánea de la enfermedad según el sistema de LeRoy, es decir enfermedad cutánea limitada o difusa. Otros factores analizados incluyeron la presencia de anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa. Todos los enfermos realizaron pruebas funcionales respiratorias mediante las cuales se conocieron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad pulmonar total (CPT); se valoró la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}). En todos los enfermos se realizó tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en la cual se evaluaron los signos característicos de la EPI asociada con la ES: opacidades subpleurales en vidrio esmerilado o patrón reticular intersticial, ocasionalmente en combinación con bronquiectasias o imagen en panal de abejas, en al menos el 5% del parénquima pulmonar. La valoración funcional de la HP se basó en los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), según la Organización Mundial de la Salud. La HP-EPI se estableció en los enfermos que reunieron los siguientes criterios: compromiso pulmonar intersticial en la TCAR y patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias: CPT < 70% o CVF < 70%. En los sujetos sin enfermedad intersticial en la TCAR o con CPT o CVF ≥ 70% se diagnosticó HAP. Se excluyeron los enfermos con VEF₁/CVF ≤ 70%; la HP leve y moderada a grave se diagnosticó en presencia de PAPm ≤ 35 mm Hg y > 35 mm Hg en reposo, respectivamente.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher; mediante curvas de Kaplan-Meier se determinaron los intervalos entre el diagnóstico de HAP o HP-EPI y la mortalidad. Los modelos de regresión permitieron identificar los factores predictivos de la mortalidad.

Resultados

La muestra para el presente estudio abarcó 47 enfermos con ES e HP-EPI y 50 enfermos con ES e HAP. El primer grupo incluyó más hombres, más pacientes con ES difusa y menos enfermos con anticuerpos anticentrómero, en comparación con el grupo de ES e HAP. Además, los sujetos con HP-EPI tendieron a ser más jóvenes al momento del diagnóstico de la HP y con mayor frecuencia presentaron anticuerpos antitopoisomerasa 1. El índice cardíaco fue más



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

favorable en los enfermos con HP-EPI respecto de los sujetos con HAP (3.0 ± 0.9 l/min/m² y 2.6 ± 0.7 l/min/m²; $p = 0.02$). La DL_{CO} fue similar en los dos grupos; sin embargo, el cociente entre la CVF y la DL_{CO} fue más alto en los enfermos con HAP (2.3 ± 0.7 respecto de 1.8 ± 1.0 ; $p = 0.01$). Los sujetos con HP-EPI presentaron hipoxia más importante y, con frecuencia, recibieron terapia con oxígeno al momento del diagnóstico de la HP, en comparación con los sujetos con HAP (42% y 20%, respectivamente; $p = 0.02$).

Al comparar los enfermos con HAP, EPI y CVF o CPT entre 70% y 80% ($n = 8$), respecto del resto de los enfermos ($n = 42$), en el primer grupo se comprobó una mayor frecuencia de anticuerpos antitopoisomerasa (50% respecto de 10%; $p = 0.016$) y un menor índice cardíaco (2.02 ± 0.57 l/min/m² en comparación con 2.68 ± 0.62 l/min/m²; $p = 0.007$).

En los pacientes con HP-EPI no se encontraron diferencias importantes entre los sujetos con HP leve (PAPm ≤ 35 mm Hg; $n = 15$) y los enfermos con HP moderada a grave (PAPm > 35 mm Hg; $n = 32$). Sin embargo, la DL_{CO} fue más baja en estos últimos pacientes (37% en comparación con 49%; $p = 0.04$).

Los fármacos de primera línea utilizados en los 15 enfermos con HP-EPI leve fueron el bosentano (un antagonista de los receptores de la endotelina, $n = 10$) y sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa; $n = 1$); 4 enfermos no recibieron tratamiento farmacológico. Un total de 27 de los 32 pacientes con HP-EPI moderada a grave recibieron terapia de primera línea, esencialmente con bosentano ($n = 22$), iloprost por vía inhalatoria ($n = 3$), epoprostenol en infusión continua ($n = 1$) o sildenafil ($n = 1$). Veintiún enfermos habían recibido tratamiento para la EPI (ciclofosfamida, $n = 16$ y mofetil micofenolato, $n = 5$).

La duración promedio del seguimiento fue de 36 meses; el 40% ($n = 6$) y el 47% ($n = 15$) de los enfermos con HP-EPI leve y moderada a grave, respectivamente, fallecieron. Igualmente, el 8% ($n = 1$) y el 32% ($n = 12$) de los pacientes con HAP leve y moderada a grave, en ese orden, fallecieron. Los índices de supervivencia a los 36 meses fueron del 47% en los enfermos con HP-EPI y del 71% en los sujetos con HAP ($p = 0.07$). Los índices estimados de supervivencia a los 36 meses fueron del 92% para los enfermos con HAP leve, del 63% para los pacientes con HAP moderada a grave, del 48% en los individuos con HP-EPI leve y del 45% en los pacientes con HP-EPI moderada a grave (p [prueba de orden logarítmico] = 0.08).

El deceso obedeció fundamentalmente a trastornos pulmonares (insuficiencia cardíaca [IC] del corazón derecho en el grupo de HAP e hipoxemia refractaria e IC en el grupo de HP-EPI).

Tres de los 15 enfermos con HP-EPI leve recibieron un trasplante de pulmón; dos de ellos fallecieron en el transcurso de los 2 meses posteriores al trasplante en tanto que el tercer enfermo estaba vivo a los 18 meses del trasplante. Dos de los 32 pacientes con HP-EPI moderada a grave fueron sometidos a trasplante de pulmón; un enfermo falleció en los dos primeros meses

posteriores al trasplante y el otro paciente permaneció con vida a los 7 años de la intervención.

En los pacientes con HP-EPI, la menor DL_{CO} y el derrame pleural fueron los únicos factores significativamente asociados con la mortalidad en los análisis de variables únicas (*hazard ratio* [HR] de 0.96; $p = 0.01$ y HR de 2.44, $p = 0.04$, respectivamente). La disminución de la DL_{CO} en un 10% (como porcentaje del valor esperado) se asoció con un aumento del 63% del riesgo relativo de mortalidad. Ambos parámetros permanecieron significativamente vinculados con la evolución, en los modelos de variables múltiples (HR de 3.96, $p = 0.004$ para el derrame pericárdico y HR de 0.95, $p = 0.002$ para la DL_{CO}). Si bien el cociente CVF/DL_{CO} se vinculó con la supervivencia, no fue independiente de la DL_{CO} (HR de 1.004; $p = 0.003$). El umbral de la DL_{CO} del 30% se asoció con sensibilidad y especificidad del 55% y 83%, respectivamente, en la predicción de la mortalidad.

Discusión

En los pacientes con ES, la HP puede aparecer en forma aislada (HAP) o como HP asociada con EPI (HP-EPI). Sin embargo, los autores advierten que la ES a menudo se asocia con EPI y enfermedad vascular, de modo tal que por lo general es difícil establecer si el enfermo presenta HP-EPI, HAP independiente de la EPI o HP-EPI y vasculopatía. Por lo general, el primer grupo se define en presencia de un patrón de compromiso pulmonar restrictivo (CVF o CPT $< 60\%$ a 70% con VEF₁/CVF $> 70\%$). En cambio, en los enfermos con HAP, la CVF y la CPT superan al 70% (o 60%). Al aplicar estas definiciones es posible identificar dos fenotipos particulares de compromiso pulmonar en los enfermos con ES; los pacientes con HP-EPI suelen ser de menos edad, por lo general presentan ES difusa y habitualmente tienen anticuerpos contra la topoisomerasa 1 en tanto que los anticuerpos anticentrómero son mucho menos frecuentes, en comparación con los sujetos con HAP.

Los enfermos con HP-EPI y CVF o CPT del 70% al 80% tuvieron valores similares de PAPm, índice cardíaco más bajo y el mismo pronóstico que los pacientes con HAP. La HP, pero no la EPI, fue la principal causa de mortalidad. La EPI leve o moderada no modificó sustancialmente el pronóstico. En los pacientes con ES y signos sugestivos de HP debe solicitarse el cateterismo del corazón derecho. En este contexto, el cociente entre la CVF y la DL_{CO} > 1.6 a 1.8 sería un marcador importante de vasculopatía pulmonar. Tanto en la EPI como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la PAPm > 35 mm Hg (desproporcionadamente alta) se asocia con peor pronóstico; estos sujetos deberían ser derivados a centros especializados.

En conclusión, los enfermos con HP-EPI presentan características específicas en comparación con los pacientes con HAP. Sin embargo, los únicos factores que predijeron en forma significativa la mortalidad entre los sujetos con HP-EPI fueron el derrame pleural y la DL_{CO}; el valor de DL_{CO} del 30% permitiría discriminar bastante bien los enfermos con pronóstico más adverso.

Además, señalan por último los expertos, el pronóstico de los pacientes con HP-EPI leve fue similar al de los enfermos con HP-EPI moderada a grave; por ende, la PAPm no sería un parámetro predictivo útil de la supervivencia.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137250

2 - Mecanismos de las Enfermedades para el Clínico: Lupus Eritematoso Sistémico

Frieri M

Nassau University Medical Center, East Meadow, EE.UU.

[Mechanisms of Disease for the Clinician: Systemic Lupus Erythematosus]

Annals of Allergy Asthma & Immunology 110(4):228-232, Abr 2013

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico es complejo, ya que numerosas afecciones pueden asemejarse en términos de su presentación clínica. Los síntomas varían entre los distintos enfermos y pueden resultar intermitentes o con diversos niveles de gravedad. La interacción con los especialistas en reumatología se considera de utilidad para el diagnóstico y tratamiento.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja en la cual participan factores genéticos, ambientales, hormonales, infecciosos, farmacológicos e inmunitarios. Se advierte que el LES constituye una afección variable en términos de los síntomas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento. Entre las manifestaciones se incluyen la fiebre, la astenia, la alopecia, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad, el eritema en alas de mariposa, el dolor articular y muscular, la pleuritis, la pericarditis y distintas manifestaciones cutáneas. La incidencia es mayor en las mujeres y en los individuos de origen afroamericano, asiático o hispano. Se señala que los varones jóvenes de etnia negra se caracterizan por una peor evolución, vinculada con insuficiencia renal grave.

De acuerdo con datos epidemiológicos, los factores étnicos y genéticos interactúan con variables relacionadas con el estilo de vida y el medioambiente (aspectos socioeconómicos, infecciones, contaminantes, niveles de vitamina D). En este contexto, se reconoce que el LES podría ser determinado, en forma parcial, por parámetros genéticos. Se ha descrito que la aplicación de técnicas de asociación amplificada del genoma y métodos de secuenciación de última generación resultarían de utilidad para la identificación de algunos *loci* adicionales y mejorar la comprensión de la patogenia del LES. Se postula que la investigación de la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias puede rastrearse hasta la susceptibilidad genética y las modificaciones epigenéticas que se originan ante la exposición a parámetros ambientales.



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

Mecanismos asociados con la enfermedad

El LES se vincula con diversas anomalías, entre las que se citan la hiperactividad de los linfocitos, con activación policlonal de los linfocitos B, hipergammaglobulinemia, producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes. La presencia de niveles elevados de interleuquinas (IL) 6 y 10 podría estimular la actividad aberrante de los linfocitos B, si bien estos resultados no han sido similares en todos los grupos étnicos. Mientras que los linfocitos T CD4 positivos de tipo T_H1 permiten reconocer patógenos intracelulares y alteraciones en los autoantígenos mediante la interacción con el complejo mayor de histocompatibilidad y la síntesis de citoquinas, los linfocitos T_H1 interactúan con los linfocitos B para la producción de anticuerpos y citoquinas como la IL-4, con el fin de estimular la proliferación y diferenciación de estas células. Asimismo, el papel más importante de los linfocitos T_H17 consiste en el reconocimiento y eliminación de patógenos extracelulares; este subgrupo de linfocitos se caracteriza por la síntesis específica de IL-17. En cuanto a los linfocitos T de regulación (T_{REG}), estas células parecen asociarse con la modulación de otras subpoblaciones de linfocitos CD4+. Se admite que los procesos de interacción entre los distintos fenotipos de linfocitos T son complejos, con actividades de regulación que impresionan recíprocas.

En este contexto, la presencia de hiperactividad de los linfocitos T_H2 en afecciones como el LES se vincula con un aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral y del recuento de linfocitos T_H17 , con el objetivo de regular en descenso la acción de las células de tipo T_H2 . Además, pueden detectarse concentraciones elevadas de IL-6 e IL-10 secretadas por los linfocitos T_H2 con actividad excesiva, si bien estos biomarcadores también podrían incrementarse con la meta de contrarregulación de otras citoquinas. En este marco, los linfocitos T_H17 han sido vinculados con la patogenia del LES, dado que, a pesar de su diferenciación con respecto a los linfocitos T_H1 y T_H2 , los linfocitos T_H2 ejercen actividades sobre las respuestas inmunes adaptativas, entre las que se incluye la autoinmunidad.

Se ha sugerido que otros factores parecen asociarse con la patogenia del LES, entre los cuales se destacan una posible infección viral latente o la participación de los estrógenos mediante la modulación de la expresión de IL-2 en los linfocitos. En relación con los T_{REG} , se señala que su función se altera en los pacientes con LES, con imposibilidad de impedir la actividad de los linfocitos T autorreactivos. Los linfocitos T_H17 se acumulan a nivel de los órganos, con mayor producción local de IL-17 y eventual lesión tisular. Sobre la base de esta información, se presume que la creación de terapias dirigidas a modificar la interacción entre los T_{REG} y los linfocitos T_H17 podría constituir un potencial tratamiento del LES en el futuro. Asimismo, las alteraciones en los niveles de IL-2 e IL-17 podrían ser apropiadas para modular la autoinmunidad asociada al LES y su repercusión sobre las lesiones tisulares inflamatorias.

Complejos inmunes

Uno de los parámetros más destacados en el LES consiste en la formación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos propios nucleares y citoplasmáticos. Estos anticuerpos autorreactivos se detectan en la circulación y pueden formar complejos inmunes con sus respectivos antígenos. Estos complejos pueden depositarse en los tejidos, a predominio de la región subendotelial de los capilares renales. La estimulación crónica de los linfocitos provocada con estos complejos se asocia con inflamación crónica o episódica.

Se acota que la activación de los receptores tipo *toll* (TLR) participa de la respuesta inmunitaria normal. Se señala que la activación específica de ciertos TLR en la superficie de las células dendríticas desencadena la liberación de citoquinas, con posterior activación de los linfocitos T y diferenciación hacia una subpoblación (T_H1 , T_H2 , T_H9 , T_H17 , T_{REG}). Se ha descrito que los complejos inmunes presentes en los pacientes con LES pueden activar a los TLR-7 y TLR-9, con ruptura de la activación y homeostasis normal del sistema inmunitario.

Diagnóstico

La detección de anticuerpos antinucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia indirecta se considera un método sensible para el diagnóstico del LES. Se reconoce, de todos modos, una gran variabilidad técnica en relación con la interpretación de los resultados, así como una elevada proporción de falsos positivos. Con el fin de mejorar tanto la especificidad como la sensibilidad, algunos especialistas combinan la determinación de los ANA por medio de fluorescencia y enzimoimmunoensayo. En cambio, la medición de anticuerpos anti-Smith representa una estrategia de muy elevada especificidad, pero de reducida sensibilidad para el diagnóstico de LES. Se señala la importancia de otros métodos complementarios de laboratorio para intentar determinar la presencia de la enfermedad, entre los que sobresalen la creatinina, la eritrosedimentación y la proteína C-reactiva. Se agrega que las fracciones C_3 y C_4 del sistema de complemento deben solicitarse durante los períodos de aparente remisión clínica del LES, con el fin de validar su aplicación en el contexto de la enfermedad activa; ambos biomarcadores se reducen de modo acentuado en presencia de nefropatía.

Asimismo, los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran presentes en pacientes con LES y se asocian con un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, así como de microangiopatía trombótica y abortos recurrentes. Se advierte que los anticuerpos antifosfolipídicos pueden inducir resultados falsos positivos en la determinación de VDRL y una prolongación del tiempo de tromboplastina en las pruebas de coagulación, con hipercoagulabilidad paradójica.

Tratamiento

En forma errónea, suele señalarse que todos los pacientes con LES requieren terapia con corticoides

sistémicos. Sin embargo, se destaca que los sujetos con variantes leves de la enfermedad pueden tratarse con otras estrategias. Mientras que los corticoides tópicos pueden ser eficaces para el abordaje del eritema cutáneo, la hidroxicloroquina se considera un enfoque eficaz de la afección dermatológica y de la artritis. Igualmente, la administración de bajas dosis de corticoides (5 mg diarios de prednisona) o de antiinflamatorios no esteroideos se asocian con mejoría del compromiso articular y de las formas leves de pleuritis y pericarditis. No obstante, el LES grave puede requerir altas dosis de corticoides sistémicos. En este sentido, tanto los corticoides en altas dosis como el uso de pulsos intermitentes de ciclofosfamida y micofenolato mofetil se definen como recursos terapéuticos en presencia de nefropatía grave.

Se acota que el rituximab podría considerarse una alternativa de elección en una proporción relevante de enfermos.

Conclusiones

El diagnóstico de LES permite al médico tratante una mejor comprensión de la inmunología y patogenia de la enfermedad, con actualización de las opciones terapéuticas. Se destaca que numerosas afecciones pueden asemejarse al LES en términos de su presentación clínica, dado que los síntomas varían entre los distintos enfermos y pueden resultar intermitentes o con diversos niveles de gravedad. La interacción y coordinación con los especialistas en reumatología se consideran de utilidad para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LES.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137252

3 - Consecuencias de la Obesidad en la Evolución de los Pacientes Internados por Neumonía

King P, Mortensen E, Noël B y colaboradores

University of Texas Health Science Center, San Antonio, EE.UU.

[Impact of Obesity on Outcomes for Patients Hospitalised with Pneumonia]

European Respiratory Journal 41(4):929-934, Abr 2013

Los resultados del estudio realizado con más de 18 000 enfermos internados por neumonía no sugieren que la obesidad se asocie con mayor riesgo de mortalidad. De hecho, los enfermos obesos tuvieron índices más bajos de mortalidad.

La neumonía y la influenza representan las principales causas de mortalidad vinculada con las enfermedades infecciosas. Aun así, se ha prestado poca atención a los factores que contribuyen a la mortalidad asociada con la neumonía. La obesidad, señalan los autores, es un problema cada vez más importante en todo el mundo. Diversos trabajos revelaron que la obesidad es un factor de riesgo independiente de la mortalidad por cualquier causa, como también de la mortalidad por enfermedad

cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, diabetes y enfermedad renal y hepática. Asimismo, la obesidad incrementa el riesgo de diversas infecciones, especialmente el de infecciones pulmonares. Se sabe que los enfermos con obesidad tienen compromiso de la función respiratoria, motivo por el cual serían más susceptibles a presentar neumonía, neumonía más grave y mayor mortalidad.

Llamativamente, sin embargo, los efectos de la obesidad en la evolución de los pacientes con neumonía fueron poco estudiados y los resultados de los trabajos al respecto han sido contradictorios. Mientras algunos grupos encontraron una asociación entre la obesidad y el riesgo de neumonía, otros investigadores mostraron resultados opuestos. Lo mismo es válido para la mortalidad por neumonía, en relación con la obesidad. Sin embargo, en al menos tres estudios, la obesidad no se asoció con la evolución de la enfermedad y no fue un factor de riesgo de mortalidad. El objetivo del presente estudio fue, por lo tanto, evaluar los efectos de la obesidad sobre la evolución clínica de una amplia muestra de pacientes internados por neumonía.

Pacientes y métodos

Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos del *Department of Veterans Affairs Health Care System*. Fueron evaluados los enfermos internados por neumonía, entre 2002 y 2009. La investigación tuvo un diseño retrospectivo; se tuvieron en cuenta los datos sociodemográficos (edad, sexo, origen étnico y estado civil) y antropométricos, los diagnósticos, los tratamientos y la evolución. Según el índice de masa corporal (IMC), los pacientes se clasificaron en sujetos con bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²), sujetos con peso normal (IMC de 18.5 a 24.9 kg/m²), pacientes con sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 kg/m²) y enfermos con obesidad (IMC de 30 a 39.9 kg/m²). El IMC igual o mayor de 40 kg/m² definió la obesidad mórbida. Las enfermedades intercurrentes se analizaron con el puntaje de Charlson-Deyo.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad a los 90 días, los índices de internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) y la utilización de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y agentes vasopresores. Las variables categóricas se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado, en tanto que las continuas se evaluaron con pruebas de la *t*. En los modelos con ajuste se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el estado civil, la raza, el número de fármacos, las enfermedades clínicas y psiquiátricas intercurrentes, el alcoholismo, el tabaquismo y la adicción a drogas. Mediante curvas de Kaplan-Meier se estimaron los intervalos hasta el deceso.

Resultados

La muestra para el análisis abarcó 18 746 enfermos, de 67.5 años en promedio. El 97% de los participantes

eran de sexo masculino y el 54% estaban casados. El 65% era de origen caucásico, el 22% afroamericanos, el 11% hispanos y el 2% eran de otras razas. El 3% de los enfermos tenía peso por debajo del normal, el 30% tenía un IMC normal y el 36% y el 27% presentaban sobrepeso y obesidad, en ese orden. El 4% de los pacientes tenía obesidad mórbida.

Se encontraron diferencias clínicas significativas entre los pacientes obesos y los enfermos con obesidad mórbida, respecto de los individuos con peso por debajo del normal, en términos de las enfermedades intercurrentes. La prevalencia de diabetes aumentó en forma directa con el IMC; el 79% de los sujetos con obesidad mórbida y el 63% de los pacientes obesos eran diabéticos, en comparación con el 26% de los sujetos con peso normal y el 12% de los enfermos con peso por debajo del normal ($p < 0.0001$). Igualmente, la frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue de 58%, 47%, 29% y 19% en los pacientes con obesidad mórbida, obesidad, peso normal y peso por debajo del normal, respectivamente ($p < 0.0001$). El antecedente de infarto agudo de miocardio y la enfermedad renal crónica también fueron más comunes entre los enfermos con obesidad y obesidad mórbida.

El 34% de los sujetos con peso por debajo del normal, el 37% de los enfermos con peso normal, el 32% de los pacientes con obesidad y el 24% de los enfermos con obesidad mórbida tuvieron antecedentes de enfermedades malignas. La prevalencia de demencia fue de 10%, 9%, 4% y 2% en los pacientes con peso por debajo del normal, peso normal, obesidad y obesidad mórbida, respectivamente.

El índice global de mortalidad a los 90 días fue de 18%. Los enfermos con obesidad y obesidad mórbida presentaron índices más bajos de mortalidad, en comparación con los pacientes restantes: peso por debajo del normal (30%), peso normal (22%), obesidad (13%) y obesidad mórbida (11%; $p < 0.0001$). El 19% de los enfermos debió ser internado en UCI, sin diferencias significativas entre los grupos según el peso corporal. Tampoco se encontraron diferencias en los índices de AVM (2% en la totalidad de la cohorte) y en la utilización de agentes vasopresores (5% en total) entre los grupos.

En los modelos de regresión con ajuste se constató una asociación estadística significativa entre la menor mortalidad y la obesidad (*odds ratio* [OR] = 0.86; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.74 a 0.99); en cambio, la mortalidad no se vinculó con la obesidad mórbida (OR = 0.96; IC 95%: 0.72 a 1.28). Por el contrario, el riesgo de mortalidad fue más alto entre los pacientes con peso por debajo del normal (OR = 1.4; IC 95%: 1.14 a 1.73). El riesgo de internación en UCI no fue más alto en los pacientes obesos (OR = 0.98; IC 95%: 0.84 a 1.13) o en los sujetos con obesidad mórbida (OR = 1.0; IC 95%: 0.76 a 1.28).

La obesidad y la obesidad mórbida no se asociaron con la necesidad de AVM (OR = 0.92; IC 95%: 0.63 a 1.25 y OR = 1.15; IC 95%: 0.62 a 2.16, respectivamente) ni con la utilización de agentes vasopresores (OR = 1.19; IC 95%: 0.91 a 1.56 y



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

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

OR = 0.94; IC 95%: 0.59 a 1.52, en el mismo orden). Las diferencias entre los grupos no fueron atribuibles a la mayor prevalencia de demencia en la población con peso normal y en los sujetos con peso por debajo del normal o a la mayor frecuencia de diabetes, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal en los pacientes con obesidad y obesidad mórbida.

Discusión

La información acerca de las consecuencias de la obesidad en la evolución de la neumonía es discutida. En el presente estudio, los autores no confirmaron la hipótesis de que la obesidad confiere mayor riesgo de evolución adversa, en los enfermos internados por neumonía; de hecho, los enfermos obesos presentaron un índice más bajo de mortalidad a los 90 días, en tanto que los pacientes con obesidad mórbida no tuvieron aumento ni descenso de la mortalidad. Por el contrario, los sujetos con peso por debajo del normal presentaron índices más altos de mortalidad. No se encontraron asociaciones significativas entre el IMC y ninguna de las restantes variables de evolución.

La relación entre la obesidad y el mayor riesgo de infecciones (bacteriemia, infecciones vinculadas con los catéteres, infecciones de las heridas quirúrgicas e infecciones intrahospitalarias, entre otras) ha sido demostrada por diferentes grupos. Los enfermos obesos también tienen mayor riesgo de infección por el virus de la influenza H1N1, riesgo de enfermedad más grave y mayor mortalidad asociada, posiblemente como consecuencia de los trastornos de la función inmunitaria y de las alteraciones de la función de los linfocitos y monocitos, relacionados con un estado de relativa inmunodeficiencia.

La conexión entre la obesidad y ciertas enfermedades respiratorias crónicas, tales como la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación, ha sido referida en múltiples ocasiones; los sujetos obesos presentan trastornos de la función pulmonar. Sobre la base de todos estos hechos es razonable pensar que el riesgo de neumonía y la morbilidad y mortalidad asociadas con la neumonía serían más altos en los pacientes obesos. Sin embargo, este hecho no se comprobó en el presente estudio.

El hallazgo inesperado podría obedecer, al menos en parte, a la respuesta inflamatoria anormal en el tejido pulmonar de los enfermos obesos. Por ejemplo, en trabajos anteriores se demostró que los niveles altos de citoquinas se asocian con aumento de la mortalidad en los enfermos con daño pulmonar agudo y con síndrome de dificultad respiratoria. Es posible que los pacientes obesos tengan menor respuesta inflamatoria pulmonar y menor daño alveolar, fenómenos que brindarían protección contra la morbilidad y la mortalidad, en la neumonía. Por otra parte, se sabe que los enfermos con obesidad tienen niveles séricos más altos de leptina, una hormona que influye en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La leptina favorecería la depuración bacteriana.

Debido a que el presente estudio se llevó a cabo con enfermos internados, los resultados podrían no ser

aplicables a otras poblaciones de pacientes; además, la cohorte estuvo integrada casi en su totalidad por varones. No fue posible controlar diversas variables de confusión y no pudo descartarse la posibilidad de sobreestimación de los casos de neumonía, por la dificultad para la interpretación radiológica en los enfermos obesos. La inclusión de pacientes con diagnóstico incorrecto de neumonía podría haber influido en la mejor evolución encontrada en los enfermos obesos. Por último, es probable que los pacientes con obesidad consulten tempranamente, en el curso de la neumonía, porque presentan mayor dificultad para respirar.

En conclusión, según los hallazgos de la presente investigación, la obesidad no parece aumentar el riesgo de evolución adversa, en los enfermos internados por neumonía. De hecho, la obesidad confirió protección contra la mortalidad vinculada con la infección, por mecanismos que todavía no se conocen y que deberán ser evaluados en el futuro.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137015

4 - Dilatación de la Arteria Pulmonar y Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Wells J, Washko G, Dransfield M y colaboradores

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD]

New England Journal of Medicine 367(10):913-921, Sep 2012

La dilatación de la arteria pulmonar (cociente entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta por encima de 1 en la tomografía computarizada) predice, en forma independiente, el riesgo de exacerbaciones agudas graves en los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las exacerbaciones agudas aceleran la pérdida de la función pulmonar, se asocian con un deterioro importante de la calidad de vida y ocasionan costos sustanciales para los sistemas de salud. Por ende, la identificación de aquellos enfermos con más riesgo de presentar exacerbaciones agudas representa un objetivo clínico fundamental.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC se caracterizan por un aumento de los síntomas (disnea, tos y expectoración) que motiva cambios terapéuticos. Las exacerbaciones agudas a menudo obedecen a infecciones bacterianas y virales y a la exposición a contaminantes ambientales. Diversos estudios demostraron que en los enfermos con EPOC, el agravamiento de los síntomas respiratorios puede ser secundario a eventos cardiovasculares subclínicos o francos (isquemia, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo).

Recientemente, el estudio *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE) puso de manifiesto la importancia del fenotipo, caracterizado por la inflamación sistémica persistente, en la evolución de los pacientes con EPOC. Aun así, advierten los autores, los factores inflamatorios identificados en dicha oportunidad sólo explican un porcentaje mínimo de la variabilidad evolutiva.

La enfermedad vascular pulmonar es una causa importante de exacerbaciones agudas y de mortalidad en los enfermos con EPOC; el diámetro de la arteria pulmonar y el cociente entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta (PA:A) pueden conocerse mediante tomografía computarizada (TC); los resultados de la TC se correlacionan bien con los que se obtienen mediante la determinación invasiva de las presiones en el lecho pulmonar. En el contexto de los estudios ECLIPSE y COPDGENE, en la presente investigación, los autores analizaron el valor del cociente PA:A mayor de 1 para la predicción de exacerbaciones agudas graves de la EPOC.

Métodos

Se incluyeron participantes del estudio COPDGENE, de 45 a 80 años, fumadores al momento del estudio o ex fumadores, reclutados en 21 centros de los Estados Unidos. El principal objetivo de la investigación fue identificar los factores genéticos asociados con la EPOC. Los participantes fueron sometidos a espirometría antes de la inhalación de broncodilatadores y después de esta, a la prueba de caminata en 6 minutos y se les realizó TC; además, completaron cuestionarios acerca de sus síntomas.

En el COPDGENE se incluyeron en total 10 300 enfermos; para el presente análisis se consideraron 3 464 pacientes con EPOC en estadio II a IV de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), es decir los enfermos con EPOC más grave. El 86% de este grupo (n = 2 985) participó en el seguimiento longitudinal, con una mediana de 2.1 años.

El ECLIPSE fue una investigación de tres años de duración destinada a identificar los marcadores de progresión de la enfermedad. La cohorte de validación externa para el presente estudio incluyó 2 005 participantes del ECLIPSE que completaron la totalidad del seguimiento y para quienes se dispuso de TC basal. En los dos estudios se consideraron los índices de exacerbaciones agudas mediante el cuestionario del *Epidemiology Standardization Project de la American Thoracic Society – Division of Lung Diseases*. Las exacerbaciones agudas graves fueron aquellas asociadas con aumento de la disnea, tos o expectoración que motivaron la internación; las exacerbaciones agudas leves a moderadas se definieron clínicamente de la misma forma, pero fueron tratadas en forma ambulatoria con corticoides sistémicos y antibióticos.

En la TC se determinó el diámetro de la arteria pulmonar principal, a nivel de la bifurcación, y el diámetro de la aorta ascendente en su máxima dimensión. Mediante modelos de regresión de identificaron las asociaciones entre las características

de los pacientes (incluso el cociente PA:A) y la frecuencia de exacerbaciones agudas en el año previo al reclutamiento en el COPDGENE y durante el seguimiento en ambos trabajos. Los enfermos del ECLIPSE integraron la cohorte externa de validación. Se aplicaron modelos de regresión logística y modelos de regresión binomial negativa para datos inflados con ceros (MRBN, por sus siglas en inglés). En los análisis finales se realizó el ajuste según la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), los antecedentes de exacerbaciones agudas en el año previo, el recuento de glóbulos blancos y la menor calidad de vida de acuerdo con el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

Resultados

Los 3 464 enfermos del COPDGENE a los que se les había realizado TC se clasificaron en dos grupos según el cociente PA:A (≤ 1 y > 1). El valor > 1 se considera un indicador de agrandamiento relativo de la arteria pulmonar. Los enfermos con cociente PA:A > 1 tuvieron mayor índice de masa corporal y, con mayor frecuencia, presentaron asma, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad tromboembólica, apnea del sueño y ERGE. Asimismo, estos enfermos frecuentemente recibían terapia con oxígeno y presentaron menor función pulmonar y síntomas respiratorios más importantes, a juzgar por el SGRQ y el cuestionario modificado del *Medical Research Council* (MRC). Los pacientes con cociente PA:A > 1 tuvieron mayor porcentaje de volumen pulmonar con enfisema en la TC; sin embargo, el nivel de atrapamiento aéreo fue similar en los dos grupos.

Asociación entre el cociente PA:A > 1 y las exacerbaciones agudas graves al momento del reclutamiento

Un mayor porcentaje de enfermos con PA:A > 1 , respecto de los pacientes con valores iguales o inferiores a 1, presentaron exacerbaciones agudas graves en el año anterior al reclutamiento (53% y 13%, respectivamente; *odds ratio* [OR] = 7.44; intervalo de confianza [IC] del 95%: 6.23 a 8.89; $p < 0.001$). Se encontraron asociaciones significativas entre el índice de exacerbaciones agudas graves y la menor edad, la raza negra, la utilización de oxígeno, la ICC, la apnea del sueño, la enfermedad tromboembólica, la ERGE, el asma, la bronquitis crónica, la exposición laboral a polvos o químicos volátiles y la presencia de múltiples marcadores de gravedad de la EPOC.

El mayor diámetro de la arteria pulmonar, el mayor porcentaje de volumen pulmonar con enfisema en la TC, el mayor porcentaje de área de la pared en los bronquios de cuarta generación y el atrapamiento aéreo también se asociaron con las exacerbaciones agudas. En los modelos multivariados, la menor edad, los valores más bajos del VEF₁, los puntajes más altos en el SGRQ y el cociente PA:A > 1 (OR = 4.78; IC 95%: 3.43 a 6.65; $p < 0.001$) se mantuvieron como factores predictivos de las exacerbaciones agudas.

Valor del cociente PA:A en la predicción de exacerbaciones agudas

En la cohorte de seguimiento del COPDGENE, el cociente PA:A > 1 predijo las exacerbaciones agudas graves (OR = 4.56; IC 95%: 3.73 a 5.58; $p < 0.001$). En los MRBN, el cociente PA:A > 1 aumentó el riesgo de exacerbaciones agudas en 3.68 veces. El cociente PA:A > 1 predijo el riesgo de exacerbaciones agudas graves (OR = 3.44; IC 95%: 2.78 a 4.25; $p < 0.001$). En los MRBN, el cociente > 1 se asoció en forma independiente con la frecuencia de exacerbaciones agudas graves (aumento en 2.99 veces; $p < 0.001$).

Cohorte de validación

En la cohorte del ECLIPSE, el cociente PA:A > 1 se asoció con el riesgo de exacerbaciones agudas graves al año (OR = 4.12; IC 95%: 3.2 a 5.31; $p < 0.001$) y a los 3 años (OR = 4.82; IC 95%: 3.92 a 5.93; $p < 0.001$). En los modelos de variables múltiples, el cociente PA:A > 1 fue el factor que mejor predijo las exacerbaciones agudas graves al año y a los tres años (OR = 2.8 y OR = 3.81, respectivamente; $p < 0.001$ en ambos casos). En los MRBN, el cociente PA:A > 1 aumentó en 2.03 veces el riesgo de exacerbaciones agudas al año ($p < 0.001$).

Asociación entre el cociente PA:A y el índice de exacerbaciones agudas de cualquier gravedad

En la cohorte de seguimiento del COPDGENE, el cociente PA:A > 1 se asoció con mayor riesgo de exacerbaciones agudas de cualquier gravedad (OR = 1.86; IC 95%: 1.54 a 2.24; $p < 0.001$) y con aumento de su frecuencia en 1.62 veces ($p < 0.001$). En la cohorte de validación del ECLIPSE, el cociente PA:A > 1 se asoció con el riesgo de exacerbaciones agudas al año y a los tres años (OR = 2.17 y OR = 6.68, respectivamente; $p < 0.001$ en los dos casos). A los tres años, la asociación fue más fuerte, en comparación con la correspondiente para los restantes factores considerados en los modelos, incluso las exacerbaciones agudas en el año anterior, el puntaje del SGRQ y el recuento de glóbulos blancos. En los MRBN, el cociente PA:A > 1 predijo las exacerbaciones agudas y las exacerbaciones agudas graves, pero no se asoció con las exacerbaciones agudas leves a moderadas.

Discusión

Según los resultados del presente estudio, el cociente PA:A > 1 se asocia con el índice de exacerbaciones agudas en el año previo y predice el riesgo de exacerbaciones agudas en el futuro; ambas vinculaciones fueron particularmente fuertes en el caso de las exacerbaciones agudas graves que motivan la internación de los enfermos. Los trabajos anteriores mostraron correlaciones entre la hipertensión pulmonar y las exacerbaciones agudas de la EPOC; en este trabajo, en cambio, se evaluó la asociación entre la evolución la dilatación de la arteria pulmonar en la TC, como marcador de enfermedad vascular pulmonar. Los hallazgos indican que el cociente PA:A supera incluso, en términos predictivos, a otros factores de riesgo de

exacerbaciones agudas tales como la ERGE, el puntaje del SGRQ, la disnea, la bronquitis crónica y el VEF₁.

La ICC, la apnea del sueño y la enfermedad tromboembólica no se asociaron en forma independiente con las exacerbaciones agudas, motivo por el cual el poder predictivo del cociente podría deberse a que es un marcador de enfermedad vascular pulmonar.

La dilatación de la arteria pulmonar podría ser secundario a la hipertensión pulmonar en reposo, a la centralización del flujo sanguíneo, a la enfermedad cardiovascular no diagnosticada o a una combinación de estos procesos. La inflamación local y la disfunción del endotelio también tendrían un papel fisiopatológico. En los estudios futuros se deberá evaluar el papel de los agentes antiinflamatorios (estatinas, azitromicina y roflumilast) en los enfermos con EPOC que presentan estas características.

Debido al diseño de la investigación no fue posible establecer una relación causal; la aplicabilidad de los resultados a otras cohortes deberá evaluarse en el futuro.

Los resultados confirman que el cociente PA:A > 1 se asocia independientemente con las exacerbaciones agudas de la EPOC e identifica a un subgrupo de enfermos con mayor probabilidad de presentar exacerbaciones agudas que requieran internación. El marcador podría ser clínicamente de mucha utilidad, ya que es fácil de valorar mediante TC sin contraste.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/136999

5 - Vacunación Antineumocócica en los Adultos: ¿Es Eficaz?

Pitsiou G, Kioumis I

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia

[Pneumococcal Vaccination in Adults: Does it Really Work?]

Respiratory Medicine 105(12):1776-1783, Dic 2011

La protección conferida por la vacuna antineumocócica conjugada de 23 serotipos en las personas adultas todavía sigue siendo tema de debate. Aun así, algunas poblaciones tienen indicación de inmunización. La utilidad de las nuevas vacunas conjugadas en los adultos también merece mayor investigación.

La morbilidad y la mortalidad asociadas con las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son significativas, especialmente en los niños pequeños y en las personas de edad avanzada. El germen ocasiona infecciones no invasivas de las mucosas, por ejemplo sinusitis, otitis media y neumonía, y también enfermedades invasivas: meningitis, bacteriemia, neumonía con septicemia y empiema. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más importante de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la principal causa de mortalidad asociada con una enfermedad que se puede

prevenir con la inmunización, en los niños de menos de 5 años. Los sujetos de edad avanzada presentan mayor riesgo de tener enfermedad neumocócica invasiva.

Se han identificado más de 90 serotipos de neumococo en función de los polisacáridos de la cápsula; algunos de ellos son particularmente patogénicos y fácilmente se tornan resistentes al tratamiento antibacteriano habitual. Por diversos mecanismos, *S. pneumoniae* es capaz de neutralizar los mecanismos de defensa del hospedero, un fenómeno que favorece el estado de portador en la rinofaringe. La progresión a enfermedad invasiva, a partir de la colonización, depende de los factores de virulencia de la bacteria y de los mecanismos de defensa del enfermo.

Vacunas antineumocócicas aprobadas

La vacuna antineumocócica (VAN) no conjugada con polisacáridos de 23 serotipos, 6 de ellos asociados con la mayoría de las enfermedades invasivas, fue aprobada en 1983. La VAN 23-valente brinda protección contra el 85% al 90% de los serotipos involucrados en la enfermedad invasiva por este microorganismo. Actualmente existen dos preparados de VAN 23-valente que se comercializan en diferentes países. Los polisacáridos de la cápsula del neumococo son muy inmunogénicos; los anticuerpos específicos cumplen funciones de opsonización y permiten la destrucción del germen por parte de las células inmunitarias. Las VAN no conjugadas inducen la activación de los linfocitos B y respuestas inmunitarias independientes de los linfocitos T, motivo por el cual no confieren protección en los niños de menos de 2 años y no se asocian con memoria inmunitaria. Debido a que no inducen inmunidad de las mucosas, prácticamente no modifican el estado de portador rinofaríngeo.

Las VAN no conjugadas están recomendadas para los adultos que presentan alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, por ejemplo los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica (incluido el síndrome nefrótico), enfermedad hepática crónica (incluso alcoholismo y cirrosis), diabetes, asplenia y anemia de células drepanocíticas; también están indicadas en los pacientes con compromiso del sistema inmunológico (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y en los implantes cocleares o fistulas de líquido cefalorraquídeo. Los sujetos que residen en instituciones de cuidados crónicos y todos los enfermos de más de 65 años deberían ser vacunados. En la actualidad, las VAN no conjugadas también están indicadas en todos los pacientes asmáticos de 18 años o más y en los individuos que fuman, independientemente de que presenten otros factores de riesgo.

La creación de VAN conjugadas, en las cuales los polisacáridos capsulares se unen a proteínas transportadoras, representó un avance significativo en términos de la prevención de la enfermedad invasiva por neumococo. Las VAN conjugadas se asocian con mayor inmunogenicidad ya que inducen la activación de los linfocitos T y B; debido a que se asocian con memoria inmunitaria y con una fuerte respuesta

del sistema inmune adaptativo son aptas para la profilaxis en los niños de menos de dos años. Las VAN conjugadas estimulan la inmunidad de las mucosas, un hecho importante en términos de la erradicación del neumococo de la rinofaringe, en los portadores crónicos asintomáticos. Desde 2006, la VAN conjugada se aplica rutinariamente a los niños de menos de 2 años de edad. La VAN 10-valente y la 13-valente incluyen 3 y 6 serotipos adicionales, respectivamente.

VAN no conjugada 23-valente

Numerosos trabajos confirmaron la seguridad de la VAN 23-valente. Las reacciones locales, presentes en el 30% al 50% de los enfermos vacunados, suelen ser leves y autolimitadas. El 1% de los pacientes refiere fiebre o mialgias; los efectos adversos graves son muy infrecuentes. El riesgo de reacciones locales casi se triplica con las inmunizaciones reiteradas.

A pesar de la seguridad de esta vacuna, los índices de profilaxis siguen siendo bajos, de 12.6% a 36.5% entre las personas de alto riesgo de Europa; los factores demográficos, las enfermedades intercurrentes y el estilo de vida serían algunos de los fenómenos involucrados en este fenómeno. Según los resultados de al menos tres investigaciones, la eficacia de la VAN 23-valente podría ser más baja entre los enfermos de edad avanzada; la falta de respuesta a algunos serotipos específicos también sería común en este grupo de pacientes. La respuesta inmunitaria sería inferior en los pacientes con cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunológico e infección por VIH, así como también en los individuos alcohólicos.

El título de anticuerpos declina progresivamente en el transcurso de los 5 a 10 años que siguen a la inmunización; la disminución es, incluso, más rápida en ciertas poblaciones. Los autores destacan, sin embargo, que por ahora se desconoce cuál es el nivel de anticuerpos asociado con protección. Según las recomendaciones vigentes, los enfermos con asplenia anatómica o funcional, los pacientes con trastornos del estado inmunológico y los sujetos de más de 65 años que fueron vacunados por primera vez antes de los 65 años deberían recibir una segunda dosis de vacuna a los cinco años de la primera. En cambio, las revacunaciones múltiples no están indicadas y, por ahora, el beneficio de la revacunación sigue siendo tema de debate.

Igualmente, la protección conferida por la vacuna en las poblaciones de riesgo no se ha definido con precisión. Diversos estudios de casos y controles y de cohorte han sugerido que la VAN 23-valente reduce el riesgo de enfermedad invasiva en los adultos de edad avanzada inmunocompetentes. La investigación más amplia realizada a la fecha, con 983 pacientes con enfermedad neumocócica invasiva, reveló índices de eficacia de 47% en la totalidad de la cohorte y de 53% en los sujetos sin compromiso inmunológico, independientemente del serotipo involucrado en la enfermedad; en cambio, el índice fue de sólo 21% en los individuos inmunocomprometidos. La información en conjunto, por lo tanto, avala la inmunización de los

adultos de más de 65 años con el propósito de reducir el riesgo de enfermedad bacteriémica. Una revisión reciente reveló una eficacia del 63% al 83% en la totalidad de los sujetos adultos, pero de sólo 0% a 42% en los individuos de alto riesgo.

La vacuna contra la influenza y la VAN brindan protección contra la NAC; sin embargo, el papel protector de la VAN contra la neumonía sin bacteriemia aún no se ha definido. En un estudio prospectivo realizado con 1 006 pacientes japoneses internados, la VAN 23-valente evitó la neumonía por neumococo y redujo la mortalidad asociada con neumonía. En otro trabajo con enfermos internados por NAC, la vacunación previa se asoció con mejor supervivencia, con menos riesgo de asistencia ventilatoria mecánica y de otras complicaciones y con internaciones más cortas. Por el contrario, en una investigación con 2 295 enfermos de alto riesgo, la VAN 14-valente no brindó protección contra la neumonía o la bronquitis. En otro ensayo con 47 365 sujetos de edad avanzada, la VAN redujo sustancialmente el riesgo de bacteriemia, pero no de NAC. Igualmente, los resultados de cuatro metanálisis de estudios prospectivos y aleatorizados cuestionaron la eficacia de la VAN, en términos del riesgo de neumonía.

En cambio, según los hallazgos de otro metanálisis, la VAN 23-valente se asocia con protección contra la enfermedad neumocócica invasiva en el 65% de los sujetos de edad avanzada; la eficacia, sin embargo, fue muy inferior en los pacientes ancianos de alto riesgo (sólo 20%). Debido a que la mayoría de los estudios de rentabilidad se realizaron antes de la introducción de la VAN 7-valente, las evaluaciones económicas deben ser reconsideradas.

VAN conjugadas

La introducción de estas vacunas representó un paso decisivo en el control global de la enfermedad neumocócica. La administración sistemática de la vacuna en la niñez no sólo redujo la incidencia de infección invasiva en los niños, sino que indirectamente también redujo los índices de enfermedad neumocócica en los sujetos de edad avanzada. De hecho, añaden los expertos, las VAN conjugadas disminuyen el estado de portador para los serotipos incluidos en la vacuna y para otros serotipos no incluidos en ésta. La menor colonización se asocia con menor riesgo de transmisión a los sujetos no portadores. En un estudio, la VAN heptavalente indujo descensos rápidos en los índices de enfermedad neumocócica en los niños, una declinación significativa de la prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva y un descenso moderado de las infecciones del tracto respiratorio en la población adulta. Por el contrario, la incidencia de infección invasiva vinculada con ciertos serotipos no presentes en la vacuna y algunos incluidos en ella (serotipo 19A) aumentó en algunos estudios, un fenómeno que genera preocupación importante y que, sin duda, debe ser tenido en cuenta en el futuro.

Algunos estudios demostraron la eficacia de la VAN heptavalente en los adultos de más de 70 años; la


inmunogenicidad, sin embargo, estuvo reducida en los sujetos que habían recibido la VAN 23-valente con anterioridad. En los pacientes con EPOC, la VAN heptavalente, al doble de la dosis que se utiliza en los niños, fue más eficaz que la VAN 23-valente. La dosis óptima de la VAN conjugada en los adultos por ahora no se definió. Los efectos de la VAN heptavalente sobre el riesgo de exacerbaciones agudas de la EPOC tampoco se conocen. La eficacia de la VAN conjugada 13-valente está siendo analizada en diversos estudios prospectivos. La aplicación masiva de la VAN 13-valente, sin embargo, parece no ser rentable.

Conclusiones

La VAN sería favorable en términos de costos y eficacia en los sujetos de edad avanzada; sin embargo, la vacuna sólo parece ser útil para prevenir la enfermedad invasiva. La VAN 23-valente confiere protección limitada en los pacientes de alto riesgo, especialmente en las personas seniles y en los enfermos inmunocomprometidos.

Las VAN no parecen reducir el riesgo de neumonía ni modificar la gravedad de la enfermedad o los índices de mortalidad. Si bien la nueva VAN conjugada 13-valente podría ser particularmente útil en los adultos, la información al respecto todavía no es definitiva, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137021

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

6 - Niveles de Óxido Nítrico en Distintos Compartimentos del Tracto Respiratorio en Niños con Discinesia Ciliar Primaria

Walker W, Liew A, Lucas J y colaboradores

Respiratory Medicine 107(3):380-386, Mar 2013

La homeostasis vascular, la actividad de las células inmunitarias y el tono muscular bronquial son algunos de los procesos en los cuales el óxido nítrico (NO) cumple una función decisiva. Las células del epitelio respiratorio sintetizan NO a partir de la L-arginina, por acción de la NO sintasa (NOs). Las infecciones y la inflamación estimulan la actividad de la NOs inducible y la síntesis de NO. Los niveles de NO nasal y la fracción exhalada de NO (FE_{NO}), por lo general a un índice de flujo de 50 ml/s (FE_{NO50}) pueden determinarse en forma no invasiva, mediante quimioluminiscencia.

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno autosómico recesivo asociado con anomalías funcionales o estructurales de la depuración mucociliar; las infecciones recurrentes rinosinuales y pulmonares y las bronquiectasias son las consecuencias clínicas más importantes en el tracto respiratorio. El NO nasal y, en menor medida, la FE_{NO} , son más bajos en los enfermos con DCP; la fibrosis quística (FQ) es otra enfermedad en la cual los niveles de NO están reducidos, en tanto que en el asma, la concentración de NO aumenta.

La valoración del NO sintetizado en las distintas regiones del tracto respiratorio podría ayudar a comprender los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes en dichas enfermedades; la determinación no invasiva de los niveles de NO permitiría, a su vez, conocer la progresión de la condición y, posiblemente, crear terapias específicas.

Los modelos de dos compartimentos para el estudio de la dinámica de recambio del NO pulmonar, con valoración de la FE_{NO} a distintos índices de flujo, ayudan a estimar la contribución relativa de la producción bronquial y alveolar de NO ($J'aw_{NO}$ y $Calv_{NO}$, respectivamente) a la totalidad de la FE_{NO} . El flujo bronquial de NO se calcula a partir de la concentración de NO en la pared bronquial y la capacidad de difusión de NO en la vía aérea, en tanto que la concentración alveolar de NO refleja el equilibrio entre el NO sintetizado localmente y el NO inhalado.

En los pacientes con asma, los niveles altos de NO son atribuibles a la inflamación eosinofílica; sin embargo, por el momento se desconocen los mecanismos que explican los niveles bajos de NO en la DCP y en la FQ, a pesar de que ambas se caracterizan por la inflamación persistente. Diversos grupos han sugerido que existe un acoplamiento entre la actividad normal de los cilios y la síntesis de NO; si éste fuera el caso, el NO bronquial debería estar reducido en los pacientes con DCP, ya que los cilios están presentes en los bronquios y su función se compromete en la DCP. En cambio, debido a la ausencia de cilios en el

compartimento alveolar, la síntesis alveolar de NO no debería afectarse. Los estudios que analizaron esta teoría, sin embargo, revelaron resultados contradictorios. El presente trabajo tuvo por finalidad valorar la contribución relativa de la producción de NO en los compartimentos alveolar y bronquial a la FE_{NO} en pacientes con DCP, FQ y asma, en comparación con niños sanos.

El ensayo se realizó en 14 niños con DCP, 18 pacientes con asma, 12 enfermos con FQ y 18 niños sanos. Mediante cuestionarios especiales se descartó la presencia de otras enfermedades que pueden modificar los niveles de NO. La DCP se diagnosticó con videomicroscopía de alta velocidad, procedimiento que permite conocer la movilidad de los cilios, y con microscopía electrónica de transmisión, con la cual se analizaron las características ultraestructurales. La FQ se diagnosticó por medio de la prueba del sudor y el estudio genotípico. Los antecedentes clínicos y la reversibilidad de la obstrucción bronquial en la espirometría fueron los parámetros utilizados para establecer el diagnóstico de asma. Los niños con FQ y asma y los controles fueron comparables en edad y sexo a los pacientes con DCP. Los participantes debían tener más de 6 años de edad y no debían haber presentado infecciones del tracto respiratorio en las 4 semanas previas al estudio.

Los niveles de NO se conocieron con equipos de quimioluminiscencia, según las pautas de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS). La FE_{NO} se determinó a distintos índices de flujo (50, 100, 200 y 250 ml/s), con presión constante de exhalación > 5 cm H₂O. El $Calv_{NO}$ (ppb) y $J'aw_{NO}$ (nl/min) se calcularon con el modelo matemático de Tsoukias & George.

Mediante modelos de regresión de los cuadrados mínimos se determinaron las asociaciones entre los niveles de NO y la edad, el sexo, la talla, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, el NO ambiental y la utilización de corticoides inhalatorios y antibióticos. Las medias geométricas del $J'aw_{NO}$, $Calv_{NO}$ y FE_{NO} se compararon entre los grupos con análisis de varianza. La concentración nasal de NO se comparó con pruebas de Kruskal-Wallis.

Las características demográficas de los niños con DCP, FQ y asma fueron comparables; sin embargo, el peso corporal fue más bajo en los pacientes con FQ respecto de los controles.

Los niveles de NO nasal fueron significativamente más bajos en los pacientes con DCP, en comparación con los controles (27 ppb y 772 ppb, respectivamente; $p < 0.001$). Tanto el NO bronquial como el NO alveolar estuvieron reducidos en los niños con DCP (264 pl/s y 720 pl/s; $p = 0.024$ y 1.7 ppb respecto de 3.5 ppb, respectivamente, $p = 0.001$). La FE_{NO50} también fue considerablemente más baja en los pacientes con DCP; las diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

No se encontraron diferencias en el NO nasal, la FE_{NO50} o el NO bronquial entre los niños con FQ y los controles; no obstante, el NO alveolar fue considerablemente inferior en los pacientes con FQ ($p = 0.001$).

Tampoco se observaron diferencias sustanciales en el NO nasal, la FE_{NO50} o el NO alveolar entre los enfermos con asma y los controles; sin embargo, los niveles de NO bronquial fueron significativamente más altos en los enfermos asmáticos respecto de los controles ($p = 0.045$). No se comprobaron correlaciones entre los parámetros del NO y las variables espirométricas.

El modelo utilizado en la presente ocasión ha sido validado en más de 20 estudios en pacientes con distintas enfermedades respiratorias; a diferencia de las determinaciones estándar de la FE_{NO} , permite conocer específicamente la síntesis de NO en los bronquios y los alvéolos. Los resultados indican que los pacientes con DCP tienen menor síntesis de NO en los compartimentos alveolar y bronquial, en tanto que en los enfermos con FQ sólo se constataron niveles más bajo de NO en el compartimento alveolar. Los pacientes con asma tuvieron únicamente aumento del NO bronquial.

En coincidencia con los hallazgos de estudios anteriores, en la presente ocasión se encontraron niveles de NO nasal muy bajos en los niños con DCP y bajos en los pacientes con FQ, respecto de los enfermos con asma y los controles.

Los hallazgos, por lo tanto, no avalan la hipótesis de que la producción de NO depende de la función ciliar normal. Además, los niveles de NO en las vías aéreas de los enfermos con distintos fenotipos de DCP fueron igualmente bajos. Los autores destacan que los resultados en conjunto sugieren un trastorno generalizado, no localizado en un compartimento pulmonar específico. La menor síntesis de NO como consecuencia de la menor actividad de las NOs y la mayor degradación del NO podrían ser algunos de los factores involucrados.

Coincidentemente con las observaciones del presente trabajo, 3 estudios anteriores revelaron niveles bajos de NO bronquial en los enfermos con DCP; sin embargo, sólo uno de los grupos refirió también concentraciones bajas de NO alveolar en estos pacientes. Las diferencias en este último caso podrían obedecer a las poblaciones evaluadas y a los tratamientos utilizados; de hecho, en una de las investigaciones, el 63% de los enfermos con DCP utilizaba corticoides inhalatorios al momento del estudio.

Numerosos ensayos evaluaron el papel de la FE_{NO} en la fisiopatología y el tratamiento de los pacientes con asma; en general la FE_{NO} ha sido más alta en estos enfermos y más todavía en los pacientes sin tratamiento apropiado. Los CI se asocian con reducción de la FE_{NO} .

Al igual que en dos trabajos anteriores, la concentración de NO bronquial fue similar en los niños con FQ y los controles; sin embargo, los niveles

de NO alveolar fueron sustancialmente más bajos en los niños con FQ evaluados en la presente ocasión. En comparación con otras investigaciones, los hallazgos han sido dispares, tal vez como consecuencia de las diferencias en términos del tratamiento con corticoides inhalatorios y de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Los resultados sugieren fuertemente que la FQ es esencialmente una enfermedad de las vías respiratorias periféricas; debido a que el NO tiene un papel antimicrobiano importante, los niveles alveolares bajos de NO en estos enfermos podrían participar en la patogenia de las infecciones bacterianas crónicas que los caracterizan. No obstante, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas en este sentido.

Los hallazgos no avalan la hipótesis que sugiere que la función de las NOs está acoplada a la función ciliar; en cambio apuntan a la participación de mecanismos generalizados en el tracto respiratorio, responsables de los niveles bajos de NO en los pacientes con DCP. Los niveles de NO fueron anormales en el compartimento alveolar en los pacientes con DCP y en el compartimento bronquial, en los enfermos con FQ, hallazgos que confirman la existencia de trastornos pulmonares periféricos y bronquiales, respectivamente. En opinión de los autores, las diferencias no parecen ser útiles en términos diagnósticos; en cambio podrían ser de ayuda para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta a las intervenciones terapéuticas.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137251

7 - Identifican un Nuevo Fenotipo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Agusti A, Edwards L, Celli B y colaboradores

PLoS One 7(5), 2012

La enfermedad cardiovascular, los trastornos respiratorios crónicos, las enfermedades malignas y la diabetes son las principales enfermedades no comunicables y las causas más importantes de mortalidad. Dichos cuadros generan costos sustanciales para los sistemas de salud. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el trastorno respiratorio no infeccioso más frecuente, con una prevalencia estimada del 10% en la población adulta. Se considera que para el año 2020 la EPOC representará la tercera causa de mortalidad e incapacidad.

La inflamación sistémica persistente (ISP) de bajo grado tendría un papel fisiopatológico importante en la EPOC y otras enfermedades crónicas; los pacientes con EPOC presentan niveles más altos de proteína C-reactiva (PCR), interleuquina (IL) 8, IL-6, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como un mayor recuento de glóbulos blancos. Sin embargo, los estudios previos que evaluaron este aspecto incluyeron muestras reducidas de pacientes y no efectuaron los



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

ajustes correspondientes según el hábito de fumar y la utilización de agentes antiinflamatorios.

La mejor comprensión de las diferentes células y mediadores que participan en la inflamación en la EPOC y en otras enfermedades crónicas es esencial para conocer los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes. La EPOC es una enfermedad compleja, con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. La identificación y validación prospectiva de los distintos fenotipos son pasos esenciales para la creación de nuevas opciones terapéuticas. El fenotipo caracterizado por la ISP podría asociarse con evolución clínica más desfavorable. En el contexto del *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points* (ECLIPSE), en el presente estudio con 1 755 enfermos con EPOC, 297 sujetos fumadores y 202 controles no fumadores, los autores analizaron la prevalencia, la estabilidad temporal y el patrón de los seis marcadores inflamatorios más comúnmente estudiados en los pacientes con EPOC (recuento de glóbulos blancos, PCR, IL-6, IL-8, fibrinógeno y TNF- α) y sus relaciones con las características clínicas y la evolución a los tres años.

Los autores recuerdan que el ECLIPSE es un estudio longitudinal y observacional de enfermos con EPOC, seguidos durante tres años. Los participantes de ambos sexos tenían entre 40 y 75 años, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) < 80% del valor esperado y un cociente entre el VEF₁ y la capacidad vital forzada ≤ 0.7 . Los enfermos fumaban o habían fumado antes del estudio y no referían exacerbaciones agudas de la EPOC en las cuatro semanas previas al reclutamiento. Los controles fueron sujetos sanos (fumadores y no fumadores) de ambos sexos, de 40 a 75 años, con resultados normales en la espirometría.

Se tuvieron en cuenta el índice de masa corporal (IMC), el índice de masa libre de grasa, la distancia de caminata en 6 minutos y el índice BODE. Todos los participantes fueron sometidos a tomografía computarizada (TC) pulmonar con dosis bajas de radiación, con la finalidad de detectar enfisema. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los seis marcadores inflamatorios; los niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α se conocieron mediante inmunoensayos validados.

Las comparaciones estadísticas se evaluaron con pruebas de Kruskal-Wallis y de Cochran-Mantel-Haenszel. Mediante modelos de regresión se identificaron los factores asociados con la ISP.

Los enfermos con EPOC presentaban obstrucción moderada a grave al flujo de aire. Los controles tanto fumadores y no fumadores fueron más jóvenes respecto de los pacientes con EPOC.

A pesar de que se comprobaron variaciones importantes en los niveles de los marcadores inflamatorios en cada grupo, el recuento promedio de glóbulos blancos y los niveles séricos de PCR, IL-6 y fibrinógeno fueron significativamente más altos en los pacientes con EPOC, en comparación con los sujetos fumadores con espirometría normal y los controles no fumadores. En cambio, la concentración de la IL-8

y del TNF- α fue más alta en los individuos fumadores sin EPOC. Los niveles de la PCR, IL-6 y fibrinógeno no estuvieron afectados por el tabaquismo activo, en tanto que el recuento de glóbulos blancos fue sólo ligeramente más alto en los fumadores actuales, respecto de los ex fumadores y de los individuos no fumadores. Los niveles séricos de la PCR, IL-6 y fibrinógeno tendieron a ser más altos en los pacientes EPOC con mayor obstrucción bronquial.

Con la finalidad de determinar la prevalencia del aumento de los marcadores inflamatorios se consideraron los valores superiores a los correspondientes para el percentilo 95 de los sujetos sanos. El 77% de los sujetos no fumadores, el 42% de los individuos que fumaban o habían fumado y el 30% de los pacientes con EPOC no presentaron alteraciones en ninguno de los marcadores de inflamación. La ISP fue más común en los sujetos fumadores, respecto de los individuos no fumadores, y más aun en los enfermos con EPOC (fumadores, en comparación con los sujetos no fumadores).

Entre los participantes no fumadores, el análisis de la red de marcadores inflamatorios mostró círculos pequeños para todos los mediadores y conexiones escasas y delgadas. En comparación con los individuos no fumadores, en los sujetos fumadores con espirometría normal, los círculos correspondientes al recuento de glóbulos blancos, IL-8 y TNF- α fueron de mayor tamaño, en tanto que los círculos de la CRP, IL-6 y fibrinógeno fueron semejantes. En este caso surgió la evidencia de una red con varias líneas gruesas. En los pacientes con EPOC, la red fue más importante (círculos más grandes y conexiones más fuertes). En este último caso, los círculos correspondientes al recuento de glóbulos blancos ($p < 0.03$), PCR ($p < 0.001$), IL-6 ($p < 0.001$) y fibrinógeno ($p < 0.001$) aumentaron en tamaño, en tanto que los de la IL-8 ($p < 0.02$) y del TNF- α ($p < 0.001$) disminuyeron, en comparación con los sujetos fumadores con función pulmonar normal. El patrón se mantuvo cuando se compararon los fumadores actuales con espirometría normal y los ex fumadores con EPOC. La IL-8 y el TNF- α surgieron como los principales marcadores del tabaquismo, no de la EPOC, motivo por el cual fueron excluidos de los análisis posteriores.

Al comparar el porcentaje de pacientes con EPOC con ningún marcador o con uno, dos o más marcadores de inflamación en el cuartilo superior, en condiciones basales y al año se comprobó que, inicialmente, el 28% de los enfermos presentaban dos o más marcadores en ese nivel y que el 56% de los pacientes persistían en ese estado, al año.

Globalmente, los enfermos con EPOC con dos o más marcadores en el cuartilo superior, en condiciones basales y al año, representaron el 16% de los enfermos evaluados. Por el contrario, el 43% y el 70% de los pacientes con EPOC no presentaron ningún marcador en el cuartilo superior al inicio y al año, respectivamente (30% de la población analizada). El porcentaje se redujo en la medida en que el estadio GOLD de obstrucción bronquial aumentó; la proporción de sujetos con ISP

se incrementó levemente. La inflamación sistémica encontrada al inicio se mantuvo estable para los cuatro biomarcadores evaluados, un año más tarde, en cada uno de los grupos.

Al comparar los individuos con dos o más marcadores inflamatorios y aquellos sin ISP (niveles normales de ellos, en ambas determinaciones) no se encontraron diferencias importantes en la edad y el sexo. Sin embargo, los pacientes con ISP por lo general fueron obesos, referían mayor exposición acumulada al cigarrillo, tenían más síntomas y un estado de salud más desfavorable, presentaban más exacerbaciones agudas, con mayor frecuencia tenían enfermedad cardíaca y habitualmente utilizaban corticoides inhalatorios. Asimismo, la obstrucción bronquial fue levemente mayor en estos pacientes, quienes tuvieron también menor tolerancia para el ejercicio y un índice BODE más desfavorable. En cambio, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en términos de la prevalencia de bronquitis crónica, la reversibilidad de la obstrucción bronquial y la presencia y gravedad del enfisema en la TC. La edad, el IMC, el tabaquismo actual, el estado de salud y la obstrucción bronquial fueron los factores asociados con mayor riesgo de ISP.

Durante los tres años de seguimiento, los índices de mortalidad por cualquier causa fueron más altos en los enfermos con ISP (13% en comparación con 2% en los pacientes sin ISP; $p < 0.001$); el mismo patrón se observó para el índice anual de exacerbaciones de la EPOC (ajustado según el índice previo, de 1.5 y 0.9 en el mismo orden; $p < 0.001$). En cambio, el índice de declinación de la función respiratoria, la pérdida de peso y la incidencia de eventos cardiovasculares fueron semejantes en los enfermos de ambos grupos.

El presente estudio reveló una red de inflamación sistémica (*inflamoma*) en ciertos enfermos con EPOC, diferente de la que se observa en los sujetos fumadores con función pulmonar normal y los individuos no fumadores. Los hallazgos también indican que la ISP no se produce sistemáticamente en todos los enfermos con EPOC, ya que alrededor del 30% no presentó marcadores de inflamación al inicio ni durante el seguimiento. Cabe destacar que los pacientes con ISP y sin ella presentaron funcionalidad respiratoria semejante; sin embargo, en los primeros, los índices de mortalidad y de exacerbaciones fueron más altos. La ISP representaría, por ende, un fenotipo particular de la enfermedad.

Los estudios previos que evaluaron la relación entre la inflamación y la evolución de la EPOC son difíciles de interpretar por la amplia variabilidad de los valores considerados y porque las mediciones por lo general se realizaron en una única oportunidad. El diseño longitudinal de este ensayo y la comparación de los marcadores inflamatorios al inicio y durante el seguimiento representan, ciertamente, ventajas muy importantes en este sentido. Aunque la respuesta inflamatoria es una red muy compleja de células y mediadores, en el estudio se analizaron los marcadores circulantes más relevantes. La ISP al año se asoció con evolución más desfavorable a los tres años.

Aunque la obstrucción bronquial fue mayor en los enfermos con ISP, las otras características de la EPOC, tales como la prevalencia de bronquitis crónica, la gravedad del enfisema, la respuesta a los broncodilatadores y la declinación del VEF₁ durante el seguimiento, fueron semejantes en los dos grupos. En los modelos de regresión, la edad, el IMC, el tabaquismo actual, el estado general y la obstrucción bronquial fueron factores de riesgo de ISP.

Los resultados en conjunto sugieren que en los pacientes con EPOC, el origen de la ISP no estaría en los pulmones. En este sentido, la obesidad y otros factores aún no identificados podrían tener un papel fisiopatogénico decisivo. Los hallazgos también son relevantes desde el punto de vista terapéutico, ya que las terapias actuales se basan en la gravedad de la obstrucción bronquial. Sin embargo, la presencia de ISP obligaría a considerar otros abordajes.

En conclusión, los resultados del presente estudio permiten delinear el patrón inflamatorio sistémico asociado con la EPOC y las diferencias con los enfermos fumadores sin EPOC y los controles sanos. La ISP identificó un grupo de enfermos con EPOC con mayor riesgo de exacerbaciones agudas y con supervivencia más desfavorable, a pesar de presentar la misma funcionalidad pulmonar que los pacientes sin ISP. En el futuro se deberán estudiar las mejores opciones terapéuticas para los pacientes con este nuevo fenotipo de EPOC. Las consecuencias clínicas y terapéuticas, concluyen los autores, también podrían ser relevantes para otras enfermedades asociadas con ISP, tales como la enfermedad cardiovascular y los trastornos metabólicos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137020

8 - Eficacia y Seguridad del QVA149 en los Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

van Noord J, Buhl R, Overend T y colaboradores

Thorax 65(12):1086-1091, Dic 2010

La terapia de primera línea para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica consiste en el uso de broncodilatadores. Los agonistas beta 2 de acción prolongada (ABAP) formoterol y salmeterol, y el antagonista muscarínico de acción prolongada (AMAP) tiotropio, son los fármacos más utilizados como tratamiento de mantenimiento. En los enfermos que continúan sintomáticos a pesar del uso de ABAP o AMAP, la combinación de dos broncodilatadores de distinta clase (un ABAP más un AMAP) suele asociarse con beneficios importantes. De hecho, se sabe que los agonistas beta 2 disminuyen la liberación de acetilcolina, con lo cual se acentúa el efecto de los AMAP. Por su parte, los antimuscarínicos estimulan la expresión de los receptores adrenérgicos beta 2 en las células de músculo liso bronquial. En el contexto de

la terapia combinada con estos agentes, el AMAP se asocia con broncodilatación prolongada mientras que el ABAP induce un efecto rápido. Numerosos trabajos confirmaron la superioridad del tratamiento combinado, en comparación con el uso exclusivo de AMAP o ABAP, en los pacientes con EPOC.

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha evaluaron la eficacia de los ABAP, administrados dos veces por día, con tiotropio o de ABAP más antagonistas muscarínicos de acción corta. Aunque la dosis recomendada de formoterol (un ABAP) es de dos veces por día, la terapia con tiotropio y formoterol una vez por día se ha asociado con mejoría más importante del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y de la capacidad vital forzada (CVF), en comparación con cada uno de los agentes por separado. Este esquema, además, permitiría mejorar la adhesión de los enfermos al tratamiento y, por lo tanto, la evolución clínica.

El QVA149 es un nuevo preparado para inhalación, con indacaterol (un ABAP) y NVA237 (un AMAP), actualmente en estudio para el tratamiento de los enfermos con EPOC. El QVA149 se administra una vez por día; en estudios previos se confirmó la eficacia y tolerabilidad de cada uno de sus componentes. El propósito del presente trabajo fue evaluar los efectos broncodilatadores y la seguridad del QVA149, en pacientes con EPOC estable, en estadio moderado a grave.

Se incluyeron hombres y mujeres de 40 años o más con EPOC moderada a grave y antecedentes de tabaquismo (10 paquetes/año o más). Se incluyeron los sujetos con VEF₁ > 30% y < 80% del valor esperado y con cociente entre el VEF₁ y la CVF, a los 30 minutos de la inhalación de salbutamol, < 0.70. Durante la investigación no se permitió el uso de otros broncodilatadores, así como tampoco de corticoides inhalatorios (CI); los enfermos tratados con CI mantuvieron la dosis. Se permitió, en cambio, la utilización de salbutamol como medicación de rescate.

El estudio tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y cruzado, de cuatro períodos. Los enfermos fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento, una vez por día, con QVA149 (indacaterol y NVA237 en dosis de 300/50 µg, respectivamente); indacaterol, 300 µg (I300); indacaterol 600 µg (I600) o placebo, mediante inhalador de polvo seco. Cada fase de terapia tuvo una duración de siete días y estuvo separada de la siguiente por una semana.

El criterio principal de valoración fue el VEF₁ mínimo al séptimo día, como promedio de los valores registrados a las 23 horas y 15 minutos y a las 23 horas y 45 minutos, luego de la terapia. Las espirometrías se realizaron según las pautas de la *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*. Las modificaciones en las restantes variables funcionales, el área bajo la curva del VEF₁ estandarizado, entre los 5 minutos y las 4 horas posteriores a la inhalación del fármaco (ABC_{5 min-4 h}), y entre los 5 minutos y las 23 horas y 45 minutos luego de la dosis (ABC_{5 min-23 h 45 min}) fueron algunos de los criterios secundarios de valoración. El criterio principal

de valoración se analizó con modelos de covarianza. Se determinó la superioridad del QVA149, respecto de placebo y del indacaterol.

En total, 135 enfermos completaron las cuatro fases del estudio (87.7% de los 154 pacientes reclutados). La edad promedio de los participantes fue de 61.7 años y el 61.4% era de sexo masculino. El 98.7% era de origen caucásico; la EPOC llevaba una evolución de 7.9 años en promedio. La media del VEF₁ antes de la inhalación de broncodilatadores fue de 1.3 l (45.3% del valor esperado), en tanto que la reversibilidad promedio fue de 17.2%. El cociente VEF₁/CVF luego de la inhalación de broncodilatadores fue de 47.6 y el VEF₁ promedio luego del uso de broncodilatadores, de 52.2% (valores que indican EPOC moderada a grave). Casi la mitad de los participantes había fumado y el resto fumaba al momento del estudio.

Las medias de los cuadrados mínimos (MCM) del VEF₁ mínimo en el día 7 fueron superiores con el QVA149, respecto del placebo, del I300 y del I600 (diferencia de 226 ml, 123 ml y 117 ml, respectivamente; p < 0.001, todas ellas superiores a las diferencias mínimas, clínicamente relevantes establecidas de antemano). Al primer día, el tratamiento con QVA149 superó en eficacia a todas las restantes modalidades de terapia (p < 0.0001).

El QVA149 se asoció con efecto rápido; el VEF₁ aumentó significativamente más a los 5 minutos de la inhalación de QVA149, en comparación con el placebo, I300 e I600 (p < 0.0001). Asimismo, el QVA149 superó en eficacia, en términos del aumento del VEF₁, al placebo, al I300 y al I600 en todas las mediciones del primer día (p < 0.05). También se encontraron diferencias significativas en el VEF₁ entre el QVA149 y el placebo y los tratamientos con I300 e I600 en todos los momentos de evaluación, en el séptimo día de terapia.

La CVF mínima en los días 1 y 7 y la CVF en todos los momentos de evaluación, luego del tratamiento, fueron significativamente mayores con el QVA149, respecto del placebo y las dos dosis de indacaterol (p < 0.05). Los valores máximos del VEF₁ en los días 1 y 7 y los valores estandarizados del ABC_{5 min-4 horas} y del ABC_{5 min-23 h 45 min} del VEF₁ en el primer día y los valores del ABC_{5 min-4 horas} del ABC_{5 min-12 h} y del ABC_{5 min-23 h 45 min} del VEF₁ al séptimo día fueron sustancialmente más altos en la fase de terapia con QVA149, en comparación con el placebo y el indacaterol en ambas dosis.

Las MCM de la capacidad inspiratoria (CI) y de la CI mínima para el QVA149 fueron considerablemente superiores respecto de todas las otras formas de tratamiento, en el primero y séptimo días.

En general, la utilización de medicación de rescate fue más frecuente durante la fase de placebo, en comparación con los tratamientos activos; el número de disparos de salbutamol, sin embargo, fue semejante durante la terapia con QVA149, I300 e I600. El 9.2%, 7.8% y 4.2% de los pacientes utilizaron medicación de rescate en los días 1 y 2 durante el tratamiento con QVA149, I300 e I600, respectivamente. Sin embargo, los porcentajes se revirtieron en los días 7 y 8 (9.3%, 11.4% y 11.4%, en el mismo orden).

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada; en general, no se relacionaron con los tratamientos. Un porcentaje similar de enfermos refirió efectos adversos durante la terapia con QVA149 e I600; en cambio, la frecuencia de efectos adversos fue más baja durante la terapia con placebo e I300. Los efectos adversos más frecuentes consistieron en tos, disnea, cefalea, rinofaringitis y diarrea. Se registraron dos efectos adversos durante el tratamiento con QVA149, ninguno de ellos vinculado con la medicación. No se registraron diferencias relevantes en las variables clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas con ninguna de las terapias.

El presente estudio fue diseñado con la finalidad de valorar la eficacia broncodilatadora del QVA149 en pacientes con EPOC moderada a grave; los resultados confirman el beneficio asociado con la terapia dual, en un único dispositivo de inhalación, respecto del placebo y de la monoterapia con indacaterol. La mejoría observada con el QVA149 superó los umbrales para las diferencias mínimas clínicamente importantes, establecidas de antemano. El efecto broncodilatador del QVA149 apareció rápidamente y se mantuvo durante toda la fase de terapia. Además de la mejoría del VEF₁, el QVA149 se asoció con aumento de los restantes parámetros funcionales respiratorios. El tratamiento con QVA149 y con indacaterol redujo la necesidad de utilizar medicación de rescate.

Los hallazgos confirman las observaciones de otros grupos, por cuanto demuestran que la combinación de dos broncodilatadores con diferente mecanismo de acción induce cambios más favorables en las variables espirométricas.

Los beneficios observados en la presente ocasión también avalan las recomendaciones vigentes que establecen que en los enfermos con EPOC moderada a grave y muy grave que no responden favorablemente al tratamiento de mantenimiento con único fármaco, la combinación de broncodilatadores es el paso preferido ya que se asocia con mejoría adicional sin que el riesgo de efectos adversos se incremente. A diferencia de otras combinaciones farmacológicas que deben utilizarse dos veces por día, el QVA149 es eficaz cuando se lo administra una vez por día, un fenómeno sin duda ventajoso en términos de la adhesión a la terapia.

Los autores concluyen que el tratamiento con QVA149 es eficaz y seguro en los enfermos con EPOC moderada a grave. El fármaco induce mejorías rápidas del VEF₁ que persisten durante las 24 horas del intervalo entre las dosis. La posibilidad de utilizar un único inhalador con ambos fármacos una única vez por día representa, sin duda, una ventaja importante en términos del cumplimiento de la terapia, en comparación con el uso de inhaladores individuales. Es de esperar que los estudios futuros a mayor escala aporten información definitiva para este nuevo preparado.

9 - El Omalizumab Es Eficaz y Seguro en los Niños y Adultos con Asma

Rodrigo G, Neffen H, Castro-Rodríguez J

Chest 139(1):28-35, Ene 2011

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la IgE e inhibe la unión de la inmunoglobulina a los receptores de alta afinidad, presentes en las células cebadas y los basófilos. De esta forma se suprime la activación celular y la liberación de mediadores inflamatorios.

El tratamiento con omalizumab está indicado en los adolescentes y adultos con asma alérgica moderada a grave que presentan niveles séricos de IgE de 30 a 700 UI/ml y que no logran el control de la enfermedad a pesar del tratamiento con dosis altas de corticoides inhalatorios (CI) más β_2 -agonistas de acción prolongada. Los autores recuerdan que los pacientes con estas características tienen el riesgo más alto de sufrir exacerbaciones graves y de fallecer como consecuencia de la enfermedad. Si bien los corticoides por vía oral suelen ser eficaces, su utilización se ve restringida por los efectos adversos asociados.

En diferentes estudios se evaluó la eficacia y seguridad del omalizumab, administrado por vía intravenosa, subcutánea o inhalatoria, en forma aislada o en combinación con corticoides, en pacientes con trastornos alérgicos (asma o rinitis). Sin embargo, el preparado que se comercializa sólo se utiliza por vía subcutánea. El fármaco está aprobado en Europa para los niños de 6 a 11 años; la falta de aprobación por la *US Food and Drug Administration* (FDA) para esta población tiene que ver con la posible toxicidad cardiovascular. El objetivo de la presente revisión fue determinar la eficacia y seguridad del omalizumab por vía subcutánea, respecto del placebo, agregado al tratamiento con corticoides, en pacientes con asma alérgica persistente moderada a grave.

Los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y el *Cochrane Trials Register* (CENTRAL). También se revisaron las comunicaciones del laboratorio que produce el fármaco y los datos de la FDA.

Se incluyeron aquellos trabajos realizados en niños (12 años o menos) y adolescentes o adultos con asma alérgica en los cuales se utilizó omalizumab en cualquier dosis, en combinación con corticoides. Los estudios debían ser aleatorizados y controlados con placebo; en ellos, los criterios principales de valoración consistieron en la reducción de la necesidad de terapia con corticoides por cualquier vía y el índice de exacerbaciones que motivaron la internación, la consulta de urgencia, el aumento de la medicación de rescate o la utilización de corticoides. Los cambios en los parámetros funcionales (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁] o pico de flujo espiratorio [PFE]), los síntomas, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los efectos adversos fueron variables secundarias de evaluación.

La revisión sistemática siguió las normativas PRISMA. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los números necesarios por tratar para obtener beneficio (NNTB) o daño (NNTD). Para las variables continuas se utilizaron las diferencias promedio estandarizadas (DPE); la heterogeneidad se conoció con el cálculo de I^2 . Se aplicaron modelos de efectos aleatorios. El sesgo de publicación se conoció a partir de los gráficos en embudo. En los análisis se tuvieron en cuenta la edad los enfermos (niños, respecto de adolescentes y adultos), la gravedad del asma (moderada a grave en comparación con asma grave) y la duración del tratamiento (menos de 24 semanas o 24 semanas o más).

Ocho estudios que incluyeron 3 429 enfermos en total (1 883 tratados con omalizumab y 1 546 asignados a placebo) fueron aptos para la revisión. La exposición acumulada (pacientes/años) fue de 1 080 para el omalizumab y de 823 para el placebo. Los niveles séricos basales de la IgE fueron de 273 UI/ml (179 a 470 UI/ml). En todos los estudios, el omalizumab se administró a la dosis de 0.016 mg/kg/UI/ml cada 2 a 4 semanas. Los participantes fueron asignados al agregado de omalizumab al tratamiento con CI o corticoides orales durante 12 a 28 semanas (fase de terapia estable con corticoides); en 5 estudios, la dosis de estos últimos se redujo en el transcurso de 8 a 28 semanas adicionales (fase de reducción).

Al inicio no se registraron diferencias significativas entre los grupos en la dosis promedio de CI, expresada como equivalentes de dipropionato de beclometasona, entre los enfermos asignados a omalizumab (1 221 $\mu\text{g}/\text{d}$) y a placebo (1 217 $\mu\text{g}/\text{d}$). En 6 estudios sólo se incluyeron adolescentes y adultos, mientras que en los dos ensayos restantes también se evaluaron niños. Los pacientes presentaban asma alérgica (pruebas cutáneas positivas y niveles séricos de IgE total de 30 a 1 300 UI/ml); en uno de los trabajos se incluyeron enfermos con asma y rinitis alérgica. Todos los ensayos fueron financiados por la industria farmacéutica.

Durante la fase de terapia estable con corticoides, el índice de exacerbaciones asmáticas (por 100 pacientes/años) fue de 37.6 en el grupo de omalizumab y de 69.9 en el grupo placebo (RR = 0.57; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.48 a 0.66; NNTB = 10; IC 95%: 7 a 13). En el gráfico en embudo no hubo asimetría, de modo tal que se descartó el sesgo de publicación.

La duración del tratamiento, la edad de los pacientes, la gravedad del asma y el riesgo de sesgo no influyeron en el tamaño del efecto.

El índice de exacerbaciones por paciente fue significativamente inferior en los enfermos tratados con omalizumab (0.41 en comparación con 0.77 en el grupo placebo; DPE = -0.19; IC 95%: -0.23 a 0.14; I^2 = 0%). El tratamiento con omalizumab redujo el índice de internaciones por exacerbaciones asmáticas (1.7% respecto de 4.8%; RR = 0.44; IC 95%: 0.23 a 0.83; I^2 = 15%; NNTB = 33; IC 95%: 22 a 69).

Sólo 4 de los 5 estudios que incluyeron una fase de reducción gradual de la dosis de corticoides refirieron datos específicos. Los 4 trabajos mostraron que la

posibilidad de interrupción completa de la terapia con corticoides fue más alta en los enfermos asignados a omalizumab, en comparación con los sujetos de los grupos control (41.8% respecto de 21%; RR = 1.80; IC 95%: 1.42 a 2.28; I^2 = 54%; NNTB = 5; IC 95% 4 a 6). La heterogeneidad moderada observada se atribuyó a la menor gravedad del asma en la población pediátrica de un estudio.

La reducción de la dosis de corticoides > 50% fue más probable en los enfermos tratados con omalizumab (76% respecto de 56% en el grupo placebo; RR = 1.34; IC 95%: 1.23 a 1.46; I^2 = 26%; NNTB = 5; IC 95%: 4 a 6). Según los resultados de 3 estudios, la diferencia promedio en la utilización de corticoides entre los grupos, al final de la fase de reducción, fue de -141 $\mu\text{g}/\text{d}$ (IC 95%: -61.4 a -220.9; I^2 = 67%; p = 0.0005).

En los 5 estudios que incluyeron una fase de reducción de corticoides se observaron disminuciones en el número de pacientes con al menos una exacerbación asmática (17.2% en el grupo de omalizumab y 30.9% en el grupo placebo; RR = 0.55; IC 95%: 0.47 a 0.64; I^2 = 0%; NNTB = 8; IC 95%: 6 a 10), en el promedio de exacerbaciones asmáticas por paciente (DPE = -0.36; IC 95%: -0.54 a 0.19; I^2 = 77%) y en la frecuencia de internaciones por exacerbaciones asmáticas (RR = 0.14; IC 95%: 0.03 a 0.66; I^2 = 0%), a favor del tratamiento con omalizumab.

Los enfermos tratados con omalizumab presentaron reducciones más importantes en la utilización de medicación de rescate y en el puntaje sintomático al final de la fase estable. Si bien no se encontraron diferencias significativas en la función pulmonar al final de los estudios, los enfermos tratados con omalizumab presentaron un aumento leve pero significativo del PFE matutino. Los pacientes que recibieron omalizumab también refirieron mejoras sustanciales de la CVRA, valorada con el *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ); la reducción de la medicación de rescate persistió en la fase de reducción de corticoides.

No se observaron diferencias importantes en los índices de interrupción prematura del protocolo por efectos adversos (1.3% en los sujetos que recibieron omalizumab y 1.5% en los enfermos asignados a placebo). La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos. Se registraron efectos adversos graves en el 3.8% de los enfermos que recibieron omalizumab y en el 5.3% de los pacientes asignados a placebo. La prevalencia de efectos adversos relacionados con la terapia fue sustancialmente más alta en los enfermos tratados con omalizumab (5%) en comparación con los enfermos del grupo placebo (3.2%; NNTD = 56; IC 95%: 28 a 975). La diferencia fue esencialmente atribuible al mayor índice de reacciones en el sitio de la inyección (eritema, prurito, edema, dolor o induración) en el grupo de tratamiento activo (19.9% respecto de 13.2%; p = 0.002; NNTD = 14; IC 95%: 10 a 24). Se produjeron pocas reacciones por hipersensibilidad: urticaria, 2.5% en el grupo de omalizumab y 2.1% en el grupo placebo, y anafilaxia, 0.33% y 0.24%,

respectivamente. Se produjeron 2 neoplasias malignas, una en cada caso; se registraron 3 efectos adversos cardiovasculares en los pacientes asignados a placebo. Un enfermo del grupo control falleció.

En la presente revisión, los pacientes asmáticos tratados con omalizumab tuvieron más probabilidades de poder reducir la dosis de esteroides en más de 50% y de interrumpir por completo dicho tratamiento; uno de cada cinco enfermos obtuvo este beneficio. El omalizumab disminuyó el índice de exacerbaciones asmáticas al final de las dos fases de terapia; el efecto no estuvo influido por la duración del tratamiento, la edad de los enfermos, la gravedad del asma o el nivel de riesgo de sesgo. Al final de la fase estable, los enfermos que recibieron omalizumab requirieron menos medicación de rescate y presentaron menos síntomas; sin embargo, no se registraron cambios significativos en la función respiratoria, con excepción del aumento leve, pero importante, del PFE. Por su parte, las modificaciones en el AQLQ, aunque significativas, no se consideran clínicamente relevantes porque las diferencias no llegaron a los valores mínimos importantes, establecidos en estudios previos. Los hallazgos en conjunto avalan las recomendaciones vigentes que establecen el tratamiento con omalizumab en los niños, adolescentes y adultos que persisten con asma no controlada a pesar del tratamiento con corticoides.

Sólo las reacciones locales fueron más frecuentes en los enfermos tratados con omalizumab. La frecuencia de anafilaxia fue muy baja. En una revisión reciente de tres bases de datos en más de 7 500 enfermos tratados con omalizumab, el fármaco se asoció con un buen perfil de tolerabilidad, hasta 4 años después de iniciada la terapia. En dicha revisión, la prevalencia de anafilaxia fue del 0.14% y 0.07% en los sujetos que recibieron omalizumab y placebo, respectivamente. En una amplia investigación posterior a la comercialización, la incidencia de anafilaxia en los 57 300 pacientes tratados fue del 0.2%.

Si bien recientemente la FDA alertó sobre los posibles efectos adversos cardiovasculares, en asociación con el tratamiento con omalizumab, en el presente trabajo, los escasos eventos cardiovasculares se produjeron en pacientes del grupo control.

Los resultados del presente metanálisis indican que el tratamiento con omalizumab por vía subcutánea (0.016 mg/kg/UI/ml cada 2 a 4 semanas) es más eficaz que el placebo para la prevención de exacerbaciones asmáticas; la magnitud del NNTB sugiere un beneficio clínicamente relevante. Los enfermos tratados con omalizumab tuvieron más posibilidades de interrumpir por completo el tratamiento con corticoides. No se registraron diferencias importantes en la frecuencia de efectos adversos, en los enfermos tratados con omalizumab o que recibieron placebo, durante menos de un año. Sin embargo, se requieren investigaciones a largo plazo para establecer conclusiones definitivas en este sentido.

10 - Eficacia y Seguridad del Mepolizumab en los Pacientes con Asma Grave

Pavord I, Korn S, Chanez P y colaboradores

Lancet 380(9842):651-659, Ago 2012

Las exacerbaciones asmáticas recurrentes son frecuentes en algunos enfermos, especialmente en aquellos con inflamación eosinofílica importante de las vías aéreas. El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la interleuquina 5 (IL-5) que inhibe la infiltración eosinofílica del tracto respiratorio. En dos estudios en pequeña escala, el tratamiento con mepolizumab redujo sustancialmente el riesgo de exacerbaciones asmáticas. El objetivo del estudio *Dose Ranking Efficacy and Safety with Mepolizumab in Severe Asthma* (DREAM) fue establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia y seguridad del mepolizumab y determinar los efectos del tratamiento sobre la eosinofilia en sangre periférica y en esputo inducido, en el control del asma, en la calidad de vida relacionada con el asma (CVRA) y en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁).

La investigación tuvo un diseño multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo; se llevó a cabo en 81 centros de 13 países entre 2009 y 2011. Fueron incluidos pacientes de 12 a 74 años con asma clínica y una o más de las siguientes características: variabilidad diurna del pico de flujo espiratorio (PFE) de más del 20% en los últimos tres días, en las dos semanas previas a la asignación al tratamiento, mejoría del VEF₁ de más de 12% y de 200 ml luego de la inhalación de salbutamol, variabilidad del VEF₁ superior al 20% entre dos visitas consecutivas o concentración de metacolina necesaria para inducir la disminución del VEF₁ en 20% (PC₂₀) de 8 mg/ml o menos, en los 12 meses que precedieron al estudio.

Además, los enfermos debían referir dos o más exacerbaciones asmáticas que motivaran el uso de corticoides por vía sistémica en el año anterior y debían presentar hallazgos sugestivos de inflamación eosinofílica, es decir uno o más de los siguientes criterios al momento del reclutamiento o en el año previo: 3% o más de eosinófilos en esputo, concentración de óxido nítrico en aire exhalado (FE_{NO}) de 50 ppb o más, recuento de eosinófilos en sangre periférica de 0.3 x 10⁹/l o mayor y deterioro del control del asma en asociación con la reducción de la dosis de la terapia de mantenimiento con corticoides en 25% o menos.

Los enfermos reunían los criterios de asma refractaria, según las pautas de la *American Thoracic Society* y recibían terapia estable con 880 µg diarios de fluticasona o equivalentes, como mínimo, por vía inhalatoria. Algunos de ellos también utilizaban corticoides por vía oral. Se excluyeron los enfermos que fumaban o habían fumado, los pacientes con infecciones parasitarias y los sujetos con enfermedades no controladas, entre otros criterios de exclusión.

Los participantes fueron asignados a uno de los siguientes cuatro grupos: un total de 13 infusiones de

mepolizumab en dosis de 75 mg, 250 mg o 750 mg (M75, M250 y M750, respectivamente) o placebo, cada cuatro semanas. En la estratificación se tuvo en cuenta la utilización de corticoides por vía oral.

Las exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas fueron aquellas que motivaron el uso de corticoides por vía oral durante tres días o más, la internación o la consulta de urgencia; los enfermos también debían presentar disminución del PFE y referir un aumento del 50% en la utilización de medicación de rescate en los últimos dos o tres días, en combinación con un incremento de los síntomas nocturnos y del puntaje total de síntomas. En los enfermos tratados regularmente con corticoides por vía oral, las exacerbaciones asmáticas se definieron cuando la dosis debió aumentarse al doble o más, durante tres días como mínimo.

El criterio primario de valoración fue el índice de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas durante 52 semanas. Los cambios en las variables espirométricas y clínicas, en los puntajes del *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) y del *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), en el recuento de eosinófilos y en los niveles del FE_{NO} fueron variables secundarias de evaluación. Los análisis estadísticos se realizaron en la población con intención de tratar.

En los modelos que compararon los índices de exacerbaciones asmáticas se tuvo en cuenta la utilización de corticoides por vía oral, el número de exacerbaciones asmáticas en el año anterior al estudio y el VEF_1 (como porcentaje del valor esperado). Mediante modelos de variables múltiples se identificaron los factores predictivos de las exacerbaciones asmáticas, con ajuste según el sexo, la edad, el peso, el número de exacerbaciones asmáticas en el año previo (dos, tres, o más de tres), la utilización de corticoides por vía oral como terapia de mantenimiento, la reversibilidad del VEF_1 , el recuento de eosinófilos en sangre periférica y los niveles de IgE. Se determinaron los intervalos hasta la primera exacerbación asmática clínicamente significativa.

La muestra para el análisis abarcó 520 enfermos; se refirieron 806 exacerbaciones asmáticas, 776 de las cuales se consideraron clínicamente relevantes.

En comparación con el placebo, el tratamiento con M75 redujo el número de exacerbaciones asmáticas por paciente y por año en 48% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 31% a 61%; $p < 0.0001$); la terapia con M250 y M750 se asoció con reducciones de 39% (IC 95%: 19% a 54%; $p = 0.0005$) y 52% (IC 95%: 36% a 64%; $p < 0.0001$), respectivamente. Los tratamientos con M75, M250 y M750 prolongaron el intervalo hasta la primera exacerbación asmática, respecto del placebo (HR = 0.45, $p < 0.0001$; HR = 0.60, $p = 0.0005$ y HR = 0.46; $p < 0.0001$, en ese orden). Las exacerbaciones asmáticas que motivaron la internación o las consultas de urgencia disminuyeron sustancialmente más en los tres grupos activos, en comparación con el grupo control.

A las 52 semanas se produjeron diferencias significativas, respecto del placebo, en el recuento de

eosinófilos en sangre periférica (cocientes de las medias geométricas de 0.22, $p < 0.0001$; 0.14, $p < 0.0001$ y 0.12, $p < 0.0001$ en los enfermos que recibieron M75, M250 y M750, respectivamente). Asimismo, en los 94 pacientes para quienes se dispuso de recuento de eosinófilos en esputo inducido, el mepolizumab en las tres dosis redujo considerablemente más el porcentaje de eosinófilos, en comparación con el placebo. No se registraron mejorías en ninguna de los criterios secundarios de valoración. La disminución del índice de exacerbaciones asmáticas con el mepolizumab dependió del recuento de eosinófilos en sangre periférica y del número de exacerbaciones asmáticas en el año previo al estudio, no así del estado atópico.

La frecuencia global de efectos adversos graves fue similar en todos los grupos; los efectos adversos más comunes fueron las cefaleas y la rinofaringitis. Se produjeron reacciones asociadas con la infusión en el 6% de los enfermos que recibieron placebo y en el 5%, 8% y 12% de los pacientes asignados a M75, M250 y M750, en ese orden. Se registraron reacciones posiblemente mediadas por hipersensibilidad en el 2%, 0%, menos de 1% y 1% de los grupos placebo, M75, M250 y M750, respectivamente. No se produjo ninguna reacción anafiláctica. Ninguno de los tres fallecimientos registrados durante el estudio se atribuyó al tratamiento con mepolizumab.

En los enfermos con asma grave eosinofílica, el tratamiento con mepolizumab se asocia con una reducción significativa del índice de exacerbaciones asmáticas. El mepolizumab redujo el recuento de eosinófilos en sangre periférica y en esputo inducido; el tratamiento se toleró bien.

Los autores señalan que el presente estudio fue el más amplio realizado hasta la fecha con mepolizumab, en el que se confirma la eficacia y seguridad del bloqueo de la IL-5 en los pacientes con asma eosinofílica grave.

La dosis más baja utilizada en esta ocasión fue diez veces inferior a la que se aplicó en un estudio previo de 12 meses con 29 enfermos; los resultados sugieren que la dosis mínima del fármaco sería de 75 mg. Llamativamente, el mepolizumab redujo en forma significativa el índice de exacerbaciones asmáticas, pero no indujo cambios importantes en los marcadores convencionales de la enfermedad. De hecho, se comprobaron cambios leves en el VEF_1 y en los puntajes del ACQ y del AQLQ, por lo general semejantes a los que se produjeron en el grupo placebo. En opinión de los autores, el fenómeno obedecería a que las mediciones de control del asma o de la CVRA no reflejan necesariamente los cambios en la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Además, es posible que en los enfermos con asma grave exista una disociación entre los síntomas y el riesgo de exacerbaciones asmáticas. En estos pacientes, los síntomas y las exacerbaciones asmáticas serían hallazgos diferentes.

La separación de los dos tipos de parámetros (variabilidad sintomática y riesgo de exacerbaciones asmáticas) podría tener consecuencias clínicas y terapéuticas sustanciales. En este contexto, los distintos

aspectos de la enfermedad requerirían abordajes particulares.

El recuento de eosinófilos en sangre periférica y la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en el año previo fueron las únicas variables asociadas con la eficacia del mepolizumab. Diversos trabajos anteriores con pacientes con asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica revelaron que un cierto subgrupo de enfermos presenta como hallazgo histopatológico fundamental la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, asociada con exacerbaciones asmáticas recurrentes. Estos son los enfermos que particularmente se beneficiarían con la terapia con mepolizumab.

Los marcadores tradicionales del asma, tales como el VEF₁ y la respuesta a los broncodilatadores, en cambio, no se vincularon con la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, todavía se requiere más investigación para poder conocer los diferentes fenotipos del asma y los marcadores específicos para cada uno de ellos. Claramente, los pacientes pasibles de beneficiarse con el mepolizumab difieren de aquellos que tienen altas probabilidades de mejorar con la terapia con omalizumab, por presentar concentraciones elevadas de IgE y atopia.

Un porcentaje considerable de enfermos con asma grave tiene morbilidad sustancial, como consecuencia de la utilización frecuente de corticoides por vía oral o por la necesidad de usar en forma regular esteroides en dosis altas; hasta la fecha, las opciones evaluadas para reducir la demanda de corticoides no han sido satisfactorias. Por el contrario, concluyen los autores, el mepolizumab surge como una alternativa muy prometedora en este sentido.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138464



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

Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los factores que predicen la mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar intersticial?	A) El derrame pericárdico. B) La capacidad de difusión de monóxido de carbono. C) Ambos. D) Depende de la edad al momento del diagnóstico de la esclerosis sistémica.
2	¿Cuál de estas manifestaciones clínicas se describe en pacientes con lupus eritematoso sistémico?	A) Inflamación de las serosas. B) Eritema facial. C) Alopecia. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son las consecuencias de la obesidad, en los enfermos internados por neumonía?	A) La obesidad aumenta considerablemente el riesgo de mortalidad. B) La obesidad aumenta el riesgo de mortalidad. C) La obesidad reduce el riesgo de mortalidad. D) El efecto de la obesidad depende de la edad de los enfermos.
4	¿Cuál de los siguientes parámetros en la tomografía computarizada predice mejor el riesgo de exacerbaciones agudas, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) El cociente mayor de 1 entre la arteria pulmonar y la aorta. B) El cociente menor de 1 entre la arteria pulmonar y la aorta. C) El grado de enfisema. D) El área de la pared en los bronquios de cuarta generación.
5	¿Cuáles son los enfermos que deben recibir una segunda dosis de vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente?	A) Los enfermos con asplenia funcional o anatómica. B) Los pacientes con compromiso inmunológico. C) Los individuos que recibieron la primera dosis más de 5 años atrás y antes de los 65 años. D) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ambos.	En un estudio reciente en casi 100 enfermos de Francia, ambos parámetros permanecieron significativamente asociados con la evolución, en los modelos de variables múltiples.	C
2	Todas son correctas.	Entre las manifestaciones se incluyen la fiebre, la astenia, la alopecia, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad, el eritema en alas de mariposa, el dolor articular y muscular, la pleuritis, la pericarditis y distintas manifestaciones cutáneas.	D
3	La obesidad reduce el riesgo de mortalidad.	Un estudio realizado en más de 18 000 enfermos internados por neumonía no sugirió que la obesidad se asocie con mayor riesgo de mortalidad. De hecho, los enfermos obesos tuvieron índices más bajos de mortalidad.	C
4	El cociente mayor de 1 entre la arteria pulmonar y la aorta.	El agrandamiento de la arteria pulmonar (cociente arteria pulmonar/aorta por encima de 1) predice, en forma independiente, el riesgo de exacerbaciones agudas graves, en los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	A
5	Todos ellos.	Aunque la revacunación no está indicada sistemáticamente, en estos enfermos se recomienda una segunda dosis de vacuna a los cinco años.	D