

Serie Medicina Respiratoria

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

Volumen 2, Número 4, marzo 2014

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

Artículos distinguidos

A - Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico
Luis Manuel Amezcua-Guerra, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Apnea Obstruktiva del Sueño y Enfermedad Cardiovascular
Sánchez de la Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F
Lancet Respiratory Medicine
1(1):61-72, Mar 2013 10

2 - El Óxido Nítrico en el Aire Exhalado Predice el Control de la Enfermedad en los Pacientes con Asma de Dificil Tratamiento
Pérez de Llano L, Carballada F, Boquete M y col.
European Respiratory Journal
35(6):1221-1227, Jun 2010 13

3 - El Seguimiento Farmacológico Terapéutico en el Tratamiento de la Tuberculosis: Un Análisis Retrospectivo
Van Tongeren L, Nolan S, Johnston J y col.
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
17(2):221-224, Feb 2013 15

4 - Evaluación de la Fatiga Muscular Inspiratoria en Individuos Sanos: Revisión Sistemática
Janssens L, Brumagne S, Troosters T y col.
Respiratory Medicine
107(3):331-346, Mar 2013 16

5 - Recomendaciones para la Prevención, el Diagnóstico y el Tratamiento de la EPOC en la Argentina
Figueroa Casas J, Schiavi E, Sívori M y col.
Medicina-Buenos Aires
72(1):1-33, 2012 18

Novedades seleccionadas

6 - Implementación de Terapias Antiinfecciosas para las Bronquiectasias
Mandal P, Hill A
Lancet Respiratory Medicine
1(1):5-6, Mar 2013 24

7 - Eficacia y Seguridad de la Combinación de Budesonida y Formoterol en Pacientes Asmáticos Adultos de Alto Riesgo
Patel M, Pilcher J, Beasley R y col.
Lancet Respiratory Medicine
1(1):32-42, Mar 2013 25

8 - Amiloidosis Pulmonar y Enfermedad Pulmonar Quística en los Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario
Baqir M, Kluka E, Ryu J y col.
Respiratory Medicine
107(4):616-621, Abr 2013 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
Administración Hospitalaria	5
Alergia	2, 7
Anatomía Patológica	A, 1, 2, 5, 8
Atención Primaria	1, 2, 5
Bioquímica	1, 2, 5, 8
Cardiología	A, 1, 5
Cirugía	5
Cuidados Intensivos	4, 5
Dermatología	A
Diabetología	1
Diagnóstico por Imágenes	A, 2, 5, 8
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 2, 5, 8
Educación Médica	A
Endocrinología y Metabolismo	1, 2, 5
Epidemiología	1, 2, 5, 8
Farmacología	2, 3, 5, 8
Geriatría	1, 2, 5, 8
Hematología	8
Infectología	3, 5, 6
Inmunología	A, 2, 8
Kinesiología	4
Medicina Deportiva	4
Medicina Familiar	1, 2, 5
Medicina Farmacéutica	2, 5
Medicina Interna	A, 1, 5-8
Nefrología y Medio Interno	5
Neumonología	A, 1-8
Neurología	1, 4
Nutrición	5
Oncología	5
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	5
Otorrinolaringología	1, 5
Reumatología	A
Salud Mental	5
Salud Pública	2, 5
Toxicología	5
Trasplantes	5
Urología	5





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batouini, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzzi¹, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chacques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo ValentinuZZi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David 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, Nuñoa (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 Vintroy
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chacques
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.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Ricardo del Olmo

Comité de expertos

(en actualización)

Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Arredondo García, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca Demetrio Barcia Salorio, Othon Bastos, Lucio Bellomo, Jorge Benetucci, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Ernesto Calderón 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 Fahrer, Alicia Farinati, José Giner, Napoleón González Saldaña, Isaac Guz, Omar Ipar, Ernesto Jakob, Luis Lozano, Roger Montenegro, Ricardo Negroni, Carlos Nesbitt Falomir, Ramón Noguera Hosta, Omar Palmieri, Jorge Paprocki, Guillermo Ruiz Palacios, Raúl Ruvinsky, Ricardo Sacheri, Jerónimo Saiz Ruiz, Amadeo Sánchez Blanque, Alfredo Seijo, Carol Sonnenreich, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Guillermo Vidal.

Fuentes científicas

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

Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus



Luis Manuel Amezcua-Guerra
Doctor, Investigador en Ciencias Médicas, titular nivel "D"
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Luis Manuel Amezcua-Guerra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, 14080, Ciudad de México, México
lamezcua@gmail.com

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

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe form of cardiopulmonary complication that occasionally occurs in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Symptoms are nonspecific and in-depth clinical suspicion besides advanced imaging studies are needed to confirm the diagnosis. Several potential causes of PH are found in SLE patients including thromboembolism and interstitial lung disease, as well as a type of PH indistinguishable from that found in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Several auto-antibodies have been associated with the presence of PH in SLE, highlighting anti-Sm and anti-La/SSB specificities and those related with the antiphospholipid syndrome. In Latin American (México) patients, PH is a late manifestation of SLE and it is correlated with active renal involvement, disease activity index and serum C-reactive protein concentration. Treatment includes standard PH treatment besides corticosteroids, conventional and novel immunosuppressive agents, prostaglandins as well as phosphodiesterase and endothelin-1 inhibitors. Early identification and establishment of therapy may modify the natural history of this life-threatening complication of SLE.

Key words: pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, C-reactive protein

Resumen

La hipertensión pulmonar (HP) es una forma grave de complicación cardiopulmonar que se presenta ocasionalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los síntomas son inespecíficos y se requiere un alto grado de presunción clínica además de estudios avanzados de imágenes para confirmar el diagnóstico. Hay varias causas potenciales de HP en el LES incluyendo tromboembolismo y enfermedad intersticial pulmonar, además de un tipo de HP indistinguible del encontrado en la HP idiopática. Existen diferentes anticuerpos asociados con la presencia de HP en el LES; se destacan los relacionados con el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, los anti-Sm y los anti-La/SSB. En pacientes iberoamericanos (México), la HP es una manifestación tardía del LES y correlaciona directamente con la enfermedad renal activa, el grado de actividad global y la concentración de proteína C-reactiva en suero. En adición al tratamiento estándar de la HP, el tratamiento de estos pacientes incluye el uso de glucocorticoides, inmunosupresores convencionales y noveles, prostaciclina y los inhibidores de fosfodiesterasas y de endotelina-1. La identificación temprana y la instauración de un tratamiento eficaz pueden modificar la historia natural de esta complicación que constituye una amenaza para la vida.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, lupus eritematoso sistémico, proteína C-reactiva

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación cardiopulmonar que tiene lugar en diferentes enfermedades autoinmunitarias, con devastadoras consecuencias para la calidad de vida y la supervivencia. Aunque el lupus eritematoso sistémico (LES) es la segunda enfermedad reumática en frecuencia que se asocia con HP, la mayor parte de la información asequible proviene de pequeñas series de casos o informes individuales de pacientes de origen étnico caucásico o mediterráneo. Esto sugiere que parte de la información disponible no es aplicable a poblaciones de Iberoamérica.

Este manuscrito tiene como objetivo realizar una actualización de conceptos sobre la HP, con inclusión de los principales datos disponibles en LES; además, se incluye información original obtenida de una cohorte de pacientes latinoamericanos (México).

Definición

La HP es el incremento en la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mm Hg, medida por cateterismo cardíaco en reposo. Este valor surge como un umbral arbitrario que ha sido utilizado para incluir pacientes en la mayoría de los ensayos clínicos controlados y los registros de

pacientes.¹⁻³ En individuos sanos, la presión media de la arteria pulmonar en reposo es de 14 ± 3 mm Hg, con un límite superior de normalidad de aproximadamente 20 mm Hg, mientras que el significado fisiológico de los valores intermedios (21 a 24 mm Hg) no está esclarecido.⁴ Actualmente no existe consenso sobre la definición de HP durante el ejercicio, por lo que no se recomienda el uso de este criterio como parámetro de clasificación.

A diferencia, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición clínica caracterizada por la presencia de HP de origen precapilar, en ausencia de otras causas de HP precapilar como enfermedad pulmonar primaria o tromboembolismo crónico (Tabla 1). El término HAP incluye diferentes entidades clínicas que comparten similitud en el cuadro clínico y en los cambios histopatológicos de la microcirculación pulmonar.

Clasificación

Actualmente, se ha intentado clasificar diferentes condiciones clínicas que cursan con HP en cinco grupos, de acuerdo con sus características patogénicas, patológicas y terapéuticas. Esta clasificación (Tabla 1) fue elaborada y revisada bajo el auspicio de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón.⁵

Como puede ser intuitivo, las enfermedades autoinmunitarias cursan con HP por diferentes mecanismos patogénicos, por lo que su clasificación dependerá de cuál fue el evento patogénico primario que originó la elevación de la presión de la arteria pulmonar. Así, algunos pacientes con LES presentarán una forma de HAP indistinguible de la idiopática (grupo 1); otros tendrán daño por afección valvular cardíaca, como endocarditis de Libman-Sacks o valvulitis (grupo 2), y algunos más tendrán daño alveolar por capilaritis autoinmunitaria o enfermedad intersticial pulmonar (grupo 3). Además, más del 10% de los pacientes con LES cursan con síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (SAF) asociado, por lo que están en riesgo de presentar HP relacionada con fenómenos tromboembólicos de repetición (grupo 4).⁶

Entre las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, la esclerosis sistémica es la causa más común de HAP seguida del LES.⁷ La prevalencia de HAP en pacientes con LES varía ampliamente según las diferentes cohortes, se ha informado entre 0.5% y 14%.⁸ Un estudio en China estimó, mediante ecografía, que el 11% de 84 pacientes tenían elevada la presión de la arteria pulmonar;⁹ mientras, en una cohorte canadiense, se observó que el 14% de los pacientes tenían anomalías de la presión pulmonar por ecocardiografía.¹⁰ Posiblemente la frecuencia de HAP en el LES ha sido sobrestimada, ya que la mayor parte de los estudios disponibles no tienen confirmación mediante cateterismo del corazón derecho y la ecocardiografía puede arrojar muchos falsos positivos.¹¹ Como ejemplo, cuando sólo se utiliza la ecocardiografía como método de escrutinio, la frecuencia de HAP en la esclerosis sistémica llega a ser del 25%, en comparación con el 8% al 15% cuando ésta es confirmada mediante cateterismo.¹²

Clínica

Los síntomas de HP en el LES son inespecíficos e incluyen disnea, fatiga, debilidad, angina y síncope. Estos se presentan típicamente con la actividad física, aunque en casos avanzados se pueden observar durante el reposo. En la auscultación cardíaca se escucha un componente pulmonar acentuado del segundo ruido, soplos pansistólicos de insuficiencia tricuspídea y soplos diastólicos

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

1. Hipertensión arterial pulmonar
1.1. Idiopática
1.2. Hereditaria
1.2.1. BMPR2, receptor 2 de la proteína morfogenética de hueso
1.2.2. ALK-1, quinasa del receptor de activina 1, endoglina
1.2.3. Defecto primario desconocido
1.3. Inducida por fármacos, drogas y toxinas
1.4. Asociada con
1.4.1. Enfermedades del tejido conjuntivo
1.4.2. Infección por VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
1.4.5. Esquistosomiasis
1.4.6. Anemia hemolítica crónica
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1' Enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, o ambas
2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de corazón izquierdo
2.1. Disfunción sistólica
2.2. Disfunción diastólica
2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar, hipoxia, o a ambas
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto, restrictivo y obstructivo
3.4. Trastornos respiratorios del sueño
3.5. Hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a grandes altitudes
3.7. Anormalidades del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o desconocidos
5.1. Padecimientos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2. Padecimientos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3. Padecimientos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, anomalías tiroideas
5.4. Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal terminal en diálisis

de insuficiencia pulmonar. Al examen físico se puede encontrar ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico y ascitis.¹³ Frecuentemente la anamnesis provee datos sobre la posible causa de la HP. Así, la presencia de telangiectasias, úlceras digitales, fenómeno de Raynaud, eritema malar, fotosensibilidad, úlceras en las mucosas o esclerodactilia sugieren la presencia de una enfermedad autoinmunitaria como la esclerosis sistémica y, con menor frecuencia, LES.

La HP asociada con LES es más frecuente en individuos de raza negra que en caucásicos y se presenta como una manifestación tardía de la enfermedad. Algunas manifestaciones clínicas del LES han sido vinculadas con la presencia de HP, aunque no de forma congruente entre estudios. En particular, destacan el fenómeno de Raynaud, las manifestaciones del sistema nervioso periférico y las neuropsiquiátricas, la serositis (especialmente la pericarditis) y el involucro renal.^{8,14,15} En nuestra cohorte de sustrato étnico mestizo (Tabla 2), la HAP se presentó como una manifestación tardía del LES que se asocia de manera directa con daño renal (*odds ratio* [OR] 2.4, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.5 a 19.6) y de manera inversa con artritis (OR 0.18; IC 95%: 0.03 a 0.97). En efecto, la presión de la arteria pulmonar correlaciona directamente (Figura 1) con los años de evolución del LES (coeficiente rho de Spearman = 0.31), con la concentración de proteínas en orina de 24 horas (rho = 0.53), y con el grado de actividad del LES (rho = 0.43).

Laboratorio

En adición a las pruebas de laboratorio usadas para controlar la HP, la búsqueda de anticuerpos es crucial en el estudio de estos pacientes, especialmente aquellos con HAP (grupo 1). Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos en un 40% de pacientes con HAP idiopática, habitualmente en títulos bajos (dilución 1:80 a 1:160), a diferencia de prácticamente todos los pacientes con LES o con esclerosis sistémica que van a tener estos anticuerpos positivos en títulos medios a elevados.¹⁶ En los pacientes con esclerosis sistémica de variedad limitada (CREST, por sus siglas en inglés [*Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactily, and Telangiectasia*]) se encuentran típicamente anticuerpos anticentrómero, y son los individuos con el mayor riesgo de presentar HAP indistinguible de la forma primaria o idiopática. Mientras, los pacientes con esclerosis sistémica de variedad difusa evolucionan con mayor frecuencia a HP asociada con enfermedad intersticial pulmonar y en ellos se encuentran anticuerpos antitopoisomerasa 1 (también llamados anti-Scl 70), anti-ARN polimerasa III y anti-RNP U3. El SAF tiene lugar frecuentemente en asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente LES. Así, el escrutinio de estados trombofílicos autoinmunitarios es obligatorio; éste debe incluir al menos la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina y anti-beta₂ glucoproteína 1 en isotipos IgG e IgM, así como el ensayo funcional para el anticoagulante lúpico.¹⁷

Sobre los anticuerpos característicos de LES (Tabla 2), un estudio que incluyó 93 pacientes franceses con LES se encontró que los individuos con HP presentaban con mayor frecuencia anticuerpos anti-Sm y anti-cardiolipinas,⁸ mientras que los anticuerpos anti-La/SSB y el anticoagulante lúpico fueron los únicos anticuerpos asociados con HP en una cohorte de Birmingham, Inglaterra.¹⁵ Recientemente, investigadores turcos describieron los anticuerpos antifosfolípidos como los únicos asociados con HP en su cohorte de pacientes con LES, aunque la frecuencia del SAF secundario fue similar entre los pacientes con HP y sin ella.¹⁴ En nuestra cohorte, la frecuencia de anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena y contra antígenos nucleares fue similar entre los pacientes con HP y sin HP.

Hay algunos biomarcadores que han mostrado ser una herramienta no invasiva útil para la vigilancia de la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con HP. La concentración en suero de ácido úrico es un marcador del metabolismo oxidativo alterado por la isquemia tisular. Los niveles elevados de ácido úrico han sido asociados con baja supervivencia en pacientes con HAP idiopática; sin embargo, una vez que se prescriben diuréticos o allopurinol se pierde la utilidad de los niveles de ácido úrico sérico para la vigilancia clínica.¹⁸ En el LES, los niveles de ácido úrico sérico son similares entre los pacientes con HP y sin HP (6.2 ± 2 versus 5.7 ± 1.9 mg/dl) de nuestra cohorte.

Los péptidos natriuréticos tanto auricular como cerebral inducen natriuresis y vasodilatación y son liberados desde el miocardio en respuesta a estrés de la pared, por lo que sus niveles reflejan la gravedad de la disfunción del ventrículo derecho. Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) son un marcador de mortalidad en pacientes con HAP asociada con esclerosis sistémica; más aun, la persistencia de niveles elevados después de tratamiento se vincula con mortalidad persistentemente incrementada.¹⁹

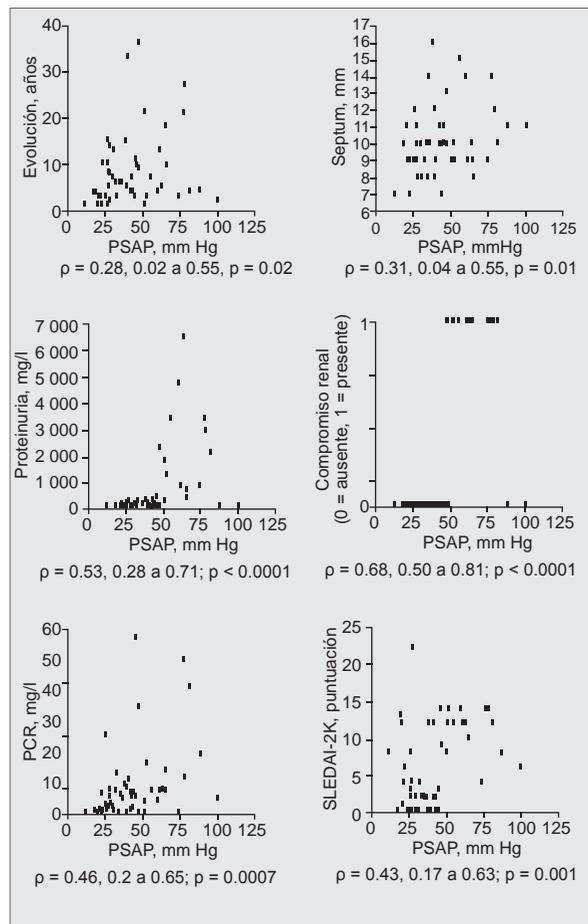


Figura 1. Análisis de correlación (coeficiente rho de Spearman, intervalos de confianza del 95%) entre los valores de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en mm Hg y la evolución del LES en años, el grosor del tabique interventricular en mm, la concentración de proteínas en orina de 24 horas en mg/l, la presencia o ausencia de compromiso renal, la concentración en suero de proteína C-reactiva (PCR, alta sensibilidad) en mg/l y la puntuación del índice de actividad SLEDAI-2K.

Los niveles elevados de troponinas cardíacas T e I son marcadores específicos de daño miocárdico e indicadores pronósticos en síndromes coronarios agudos y en embolismo pulmonar. En HAP y en HP secundaria a tromboembolismo crónico se ha observado que la troponina T cardíaca es un factor independiente de predicción de muerte a los 2 años de seguimiento.²⁰

La endotelina-1 (ET-1) es un factor generado en el endotelio con gran capacidad para inducir vasoconstricción y proliferación endotelial, que se encuentra elevado en la HAP idiopática y en la HAP asociada con esclerosis sistémica y con LES. En esta última, la ET-1 está en estrecha asociación con la presencia de anticuerpos contra células endoteliales y complejos inmunitarios circulantes. Los niveles de ET-1 también se encuentran asociados con el fenómeno de Raynaud y se incrementan tras la exposición al frío.²¹

La proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad podría ser un marcador útil de HP en el LES (Figura 1). En nuestros pacientes con HAP, la concentración de PCR fue casi del doble de la observada en los individuos sin HP; más aun, se encontró una correlación directa entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la PCR ($\rho = 0.46$).

Gabinete

La electrocardiografía provee datos sugestivos de HP al mostrar cambios de hipertrofia del ventrículo derecho,

Tabla 2. Compilación de las características clínicas y serológicas en pacientes con LES, de acuerdo con la presencia de HP, mediante ecocardiografía. Se incluyen cuatro grandes cohortes publicadas en la última década, en adición a los datos obtenidos de 59 pacientes mexicanos con LES.

Variable	Reino Unido, 2009		Francia, 2010		México, 2011		Turquía, 2011	
	> 30 mm Hg (n = 12)	≤ 30 mm Hg (n = 271)	≥ 35 mm Hg (n = 12)	< 35 mm Hg (n = 81)	≥ 35 mm Hg (n = 30)	< 35 mm Hg (n = 29)	> 30 mm Hg (n = 10)	≤ 30 mm Hg (n = 97)
Sexo femenino	-	-	83	92	90	97	90	91
Duración del LES, media ± DE	-	-	14 ± 8*	9.5 8	10.3 ± 9*	5.7 ± 5	-	-
SLEDAI	-	-	-	-	8 (0-14)	4 (0-24)	-	-
SLICC/ACR, mediana (rango)	-	-	-	-	2 (0-12)	2 (0-6)	-	-
Neurológico	-	-	25	12	10	10	40*	7
Articular	-	-	50	57	7*	28	100	77
Renal	-	-	58	33	47*	14	80*	43
Mucocutáneo	-	-	25	48	37	28	70	58
Vasculitis	-	-	17	15	7	17	-	-
Serositis	-	-	58*	27	13	0	50*	14
Leucopenia/linfopenia	-	-	-	-	73	76	90	82
Anemia hemolítica	-	-	-	-	0	0	20	4
Trombocitopenia	-	-	-	-	3	17	60	28
Anticuerpos antinucleares +	100	83	-	-	87	86	90	93
Anti-ADN doble cadena +	58	41	-	-	50	55	80	77
Anti-Ro/SSA +	33	37	-	-	60	38	-	-
Anti-La/SSB +	50*	21	-	-	17	17	-	-
Anti-Sm +	8	11	42*	11	20	31	-	-
Anti-RNP +	25	25	-	-	47	41	-	-
Anti-cardiolipina +	42	23	75*	31	-	-	70*	27
Anti-β2 glucoproteína 1 +	-	-	0	12	-	-	-	-
Anticoagulante lúpico +	55*	16	30	11	-	-	20	3.6
Factor reumatoideo +	-	-	-	-	50	45	20	14
PCR en mg/l, media ± DE	-	-	-	-	12 ± 14*	7.1 ± 11	-	-

*Valor de $p < 0.05$ en la comparación de pacientes con LES de acuerdo con la presencia o ausencia de HP. En ningún estudio se realizó confirmación de la HP mediante cateterismo cardíaco.

de dilatación auricular derecha y desviación del eje a la derecha. Las arritmias supraventriculares se encuentran en fases avanzadas, en particular aleteo y fibrilación auriculares, mientras que las arritmias ventriculares son raras. Desgraciadamente, la electrocardiografía muestra baja sensibilidad (55%) y especificidad (70%) para ser utilizada como una prueba de escrutinio de HP.²²

La radiografía del tórax muestra cambios inespecíficos, como dilatación de la arteria pulmonar con amputación de los vasos periféricos e hipertrofia de cavidades derechas, pero es particularmente útil para discriminar cambios asociados con la afección de base, como enfermedades pulmonares primarias, anomalías del corazón izquierdo u obstrucción tumoral. Las pruebas de funcionamiento pulmonar y los gases arteriales pueden aportar información útil acerca de la participación del parénquima pulmonar en la enfermedad de base.

Desde su advenimiento, la ecocardiografía ha sido el método de imagen no invasivo de elección para evaluar tanto la anatomía como la función del corazón. Aunque la ecocardiografía sólo permite estimaciones de la presión de la arteria pulmonar, la facilidad en la implementación y alta accesibilidad de esta técnica así como su práctica inocua la han colocado como el estudio de imagen de primera elección en caso de presunción de HP.

Recientemente se han propuesto criterios arbitrarios para reforzar la fiabilidad de la ecocardiografía en la detección de HP. De acuerdo con este sistema, el diagnóstico de HP es improbable cuando se demuestra una velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s⁻¹ y PSAP ≤ 36 mm Hg en ausencia de otras características sugestivas de HP; es posible cuando se encuentra una velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s⁻¹ y PSAP ≤ 36 mm Hg en presencia de otras características ecocardiográficas su-

gestivas de HP, o cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea está entre 2.9 y 3.4 m/s⁻¹ con PSAP de entre 37 y 50 mm Hg. Por último, el diagnóstico de HP es probable cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es > 3.4 m/s⁻¹ en presencia de PSAP > 50 mm Hg.⁵

En el LES, la elevación de la PSAP estimada mediante ecografía correlaciona con alteraciones estructurales hipertróficas en el tabique interventricular (Figura 1, $\rho = 0.31$). La ecografía también aporta información útil sobre las causas de la HP.

Estudios avanzados de imagen

El escaneo de ventilación/perfusión pulmonar es la prueba de elección para el escrutinio de individuos con sospecha de HP asociada con enfermedad tromboembólica de repetición, tal y como sucede en pacientes con LES y SAF. Un estudio de ventilación/perfusión pulmonar normal o de baja probabilidad excluye la posibilidad de HP por tromboembolismo crónico con una sensibilidad del 90% al 100% y una especificidad del 94% al 100%.²³ En la HAP el escaneo pulmonar habitualmente es normal, aunque se pueden observar pequeños defectos no segmentarios periféricos en la fase de perfusión.⁵

La tomografía computarizada de alta resolución ofrece imágenes detalladas del parénquima pulmonar (fibrosis pulmonar o enfisema) y de la existencia de linfadenopatías, líquido pleural y nódulos parenquimatosos. La angiografía contrastada y la tomografía helicoidal delimitan las obstrucciones vasculares por tromboembolismo y las irregularidades de la íntima vascular.

La resonancia magnética cardíaca permite evaluar de manera directa el tamaño, la morfología y la función del ventrículo derecho, y permite calcular parámetros hemodinámicos como el volumen/latido, el gasto cardíaco y la

distensibilidad de la arteria pulmonar. El incremento basal en el volumen telediastólico del ventrículo derecho evaluado mediante resonancia magnética parece ser el marcador más apropiado de insuficiencia progresiva del ventrículo derecho durante el seguimiento a largo plazo.²⁴

Cateterismo

El cateterismo cardíaco derecho es el pilar en el diagnóstico de HP. Las variables habitualmente obtenidas por esta técnica de imagen incluyen la medición de la presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión del ventrículo derecho, presión de la aurícula derecha, gasto cardíaco, saturación de oxígeno central y presión capilar pulmonar/presión de enclavamiento pulmonar. Con estos parámetros es posible estadificar el daño hemodinámico del corazón derecho así como identificar si la HP es de origen precapilar o poscapilar.

En pacientes con HAP (grupo 1) se debe evaluar la reactividad vascular de la circulación pulmonar para identificar aquellos individuos que pudieran beneficiarse de la terapia vasodilatadora con bloqueantes de los canales de calcio. La prueba de tolerancia vasodilatadora se realiza habitualmente mediante la infusión de adenosina o epoprostenol, o la inhalación de óxido nítrico. Si bien sólo un 10% de los pacientes con HAP mostrarán una respuesta de vasodilatación aguda, la mitad de ellos también mostrarán una respuesta sostenida al tratamiento a largo plazo con altas dosis de bloqueantes de los canales de calcio; más aun, estos son los únicos pacientes que pueden ser sometidos de manera segura a este tipo de terapia. No se recomienda realizar estudios de vasorreactividad en pacientes con HP de los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 (Tabla 1).

Tratamiento

El tratamiento de la HAP asociada con el LES no está bien establecido por la falta de ensayos clínicos dirigidos a esta enfermedad; sin embargo, los esquemas de tratamiento son similares a los utilizados en la HAP idiopática, una vez que la enfermedad tromboembólica de repetición, la enfermedad intersticial pulmonar y otras causas de HP hayan sido razonablemente descartadas. También es recomendable realizar en estos pacientes un cateterismo derecho para evaluar la reactividad vascular de la circulación pulmonar ante adenosina u otro agente vasodilatador, además de confirmar y estadificar la HAP.

La anticoagulación oral ha mostrado mejorar la supervivencia en la HAP idiopática, aunque no hay pruebas de que esto suceda en pacientes con LES. El tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, sea en monoterapia o en combinación con vasodilatadores, ha mostrado mejorar la clase funcional de pacientes con HAP y LES en el corto plazo.²⁵ El tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio en dosis altas se puede ofrecer a pacientes con LES y HAP en quienes se haya demostrado una respuesta vasodilatadora intensa, ya que su pronóstico pare-

ce ser mejor que en aquellos que no presentan respuesta vasodilatadora intensa.²⁶ En estos últimos se puede intentar el tratamiento con bloqueantes del receptor de ET-1, prostaciclina o inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 5. El uso de antagonistas de ET-1 (como el bosentan) y de prostaciclina (como el epoprostenol o el treprostinil), tanto en monoterapia como en combinación, ha mostrado mejorar de manera sostenida el estado funcional y hemodinámico de pacientes con HAP asociada con LES; más aun, posiblemente estos regímenes terapéuticos disminuyan la mortalidad en el largo plazo.^{27,28} Sobre el uso de inhibidores de fosfodiesterasas (como el citrato de sildenafil), en un subanálisis anidado que incluyó 84 pacientes con HAP asociada con enfermedades autoinmunitarias (23% con LES), el sildenafil produjo mejora en la capacidad de ejercicio y en la clase funcional, aunque los parámetros hemodinámicos mejoraron únicamente con la dosis más baja probada en este estudio (20 mg, tres veces al día).²⁹

Los pacientes con HAP asociada con LES y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas pueden responder a inmunosupresores como la ciclofosfamida. Al menos dos estudios abiertos e independientes han demostrado que el uso de ciclofosfamida en monoterapia o en combinación con vasodilatadores mejora el estado funcional, la capacidad de marcha y el índice cardíaco, mientras que disminuye la PSAP en pacientes con LES y HAP, sobre todo en aquellos con una enfermedad de base menos agresiva.^{30,31} Hay un informe anecdótico que sugiere que el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, puede mejorar el estado funcional en pacientes con LES y HAP de reciente inicio.³²

Pronóstico

La presencia de HAP en el LES se asocia con peor pronóstico en comparación con la HAP idiopática. Un estudio coreano demostró que los pacientes con LES y HAP tienen una tasa de supervivencia a 3 años de 44.9% y a 5 años de 16.8%, mientras que para la HAP idiopática estas cifras son de 73.4% y 68.2%, respectivamente.³³ Aun así, los pacientes con HAP asociada con LES tienen mejores tasas de supervivencia que aquellos con HAP asociada con esclerosis sistémica. Datos del registro británico de HP muestran que la supervivencia a tres años de los pacientes con HAP y LES es del 75%, mientras que en los individuos con esclerosis sistémica es de sólo 47%.³⁴

Conclusiones

La HP es una causa relevante de discapacidad y muerte en pacientes con LES. Existen manifestaciones clínicas y biomarcadores asociados con la aparición de HP en el LES, aunque estos varían según el sustrato étnico y geográfico de cada población. El uso de glucocorticoides, inmunosupresores y vasodilatadores parece mejorar la supervivencia global de estos pacientes.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Amezcua-Guerra LM. Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(4):4-9, Mar 2014.

How to cite this article

Amezcua-Guerra LM. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 2(4):4-9, Mar 2014.

Autoevaluación del artículo

Una paciente joven con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico consulta por disnea y fatiga de instauración súbita hace 5 días durante el ejercicio leve. Se encuentra ingurgitación yugular, hepatomegalia, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido, un soplo de insuficiencia de la válvula tricúspide y edema de miembro pélvico izquierdo con signos de Homans y de Pratt positivos.

¿Cuál sería el estudio de primera elección para sustentar la sospecha clínica de hipertensión pulmonar?

A, Cateterismo de las cavidades cardíacas derechas; B, Escáner de ventilación/perfusión pulmonar; C, Ecocardiografía transtorácica; D, Resonancia magnética cardíaca; E; Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/124744

Bibliografía

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM y col. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343-349, 1991.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A y col. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023-1030, 2006.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30:104-109, 2007.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34:888-894, 2009.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34:1219-1263, 2009.
- Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it?. *Lupus* 17:274-277, 2008.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B y col. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 62:1088-1093, 2003.
- Fois E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillemin L. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exp Rheumatol* 28:836-841, 2010.
- Shen JY, Chen SL, Wu YX y col. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 18:147-151, 1999.
- Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 13:506-509, 2004.
- Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA y col. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:735-740, 2003.
- Pope JE, Lee P, Baron M y col. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 32:1273-1278, 2005.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM y col. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-223, 1987.
- Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M y col. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 31:183-189, 2011.
- Prabu A, Patel K, Yee CS y col. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)* 48:1506-1511, 2009.
- Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 8:1307-1311, 1986.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.
- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 117:19-24, 2000.
- Williams MH, Handler CE, Akram R y col. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 27:1485-1494, 2006.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P y col. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 108:844-848, 2003.
- Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 54:361-365, 1995.
- Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G y col. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 153:127-132, 2007.
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z y col. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48:680-684, 2007.
- Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 28:1187-1189, 2007.
- Kato M, Kataoka H, Odani T y col. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 20:1047-1056, 2011.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76-81, 1992.
- Denton CP, Pope JE, Peter HH y col. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 67:1222-1228, 2008.
- Heresi GA, Minai OA. Lupus-associated pulmonary hypertension: long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med* 101:2099-2107, 2007.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess G y col. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 34:2417-2422, 2007.
- Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A y col. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:105-112, 2004.
- Jais X, Launay D, Yaici A y col. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 58:521-531, 2008.
- Hennigan S, Channick RN, Silverman GJ. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus* 17:754-756, 2008.
- Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 25:866-872, 2006.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ y col. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179:151-157, 2009.

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 - Apnea Obstructiva del Sueño y Enfermedad Cardiovascular

Sánchez de la Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F

Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa María, Lleida, España

[Obstructive Sleep Apnoea and Cardiovascular Disease]

Lancet Respiratory Medicine 1(1):61-72, Mar 2013

La apnea obstructiva del sueño es un trastorno frecuente. La información en conjunto sugiere que la enfermedad se asocia con la hipertensión arterial y que representa un factor predictivo de riesgo de accidente cerebrovascular y de insuficiencia cardíaca. En algunos casos también podría aumentar el riesgo de enfermedad coronaria y de arritmias.

El colapso intermitente de la vía aérea superior durante el sueño es el trastorno que caracteriza la apnea obstructiva del sueño (AOS), una entidad que afecta del 3% al 7% de los adultos y cuya frecuencia aumenta en relación con la edad. Los ronquidos, el sueño no reparador y la somnolencia diurna son las principales manifestaciones clínicas de la AOS. Dada la vinculación entre la AOS, diversas enfermedades crónicas y el deterioro de la calidad de vida, la AOS representa un problema importante en el ámbito de la salud pública. A pesar de ello, se estima que sólo el 10% de los pacientes con AOS reciben el tratamiento adecuado. Numerosos trabajos revelaron asociaciones entre la AOS y el riesgo de aterosclerosis y de eventos cardiovasculares, por diversos mecanismos.

Mecanismos que participan en la vinculación entre la AOS y la enfermedad cardiovascular

Aunque éstos se conocen sólo en forma parcial, el estrés oxidativo, la activación simpática, la hipercoagulabilidad, la disfunción del endotelio y los trastornos metabólicos tendrían una relevancia decisiva en dicha conexión.

El estrés oxidativo es consecuencia del desequilibrio entre la producción y la remoción de las especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* [ROS]), las cuales se asocian con daño de los lípidos, de las proteínas y de los ácidos nucleicos. La hipoxia y la reoxigenación, características de la AOS, aumentan la producción de ROS; los estudios revelaron mayor síntesis de ROS en los monocitos y neutrófilos de los pacientes con AOS, niveles más altos de isoprostanos en el condensado de aire exhalado, niveles séricos más altos de malondialdehído y mayor producción

de superóxido en los polimorfonucleares de los enfermos con AOS. En un estudio, la concentración de isoprostano y de óxido nítrico fue más alta y más baja, respectivamente, en los enfermos con AOS, en comparación con los controles; los trastornos se corrigieron luego de la terapia con presión positiva continua en las vías aéreas (*continuous positive airway pressure* [CPAP]). La magnitud del estrés oxidativo se vincula con la gravedad de la AOS y con el sexo (los hombres parecen ser más susceptibles que las mujeres).

La diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico se asocian con activación simpática, valorada, por ejemplo, mediante la determinación de los niveles de catecolaminas en sangre y orina. En un estudio, la AOS se asoció con mayor activación simpática, especialmente durante los eventos de apnea. El tratamiento con CPAP parece reducir la activación simpática.

La AOS se vincula con inflamación local y sistémica; la inflamación local sería secundaria al daño de los tejidos blandos de la orofaringe, en relación con los ronquidos. De hecho, los estudios histopatológicos de muestras de la orofaringe obtenidas de pacientes sometidos a uvulopalatofaringoplastia revelaron edema subepitelial e infiltración con células plasmáticas, entre otros trastornos. La AOS también se asocia con un estado de inflamación sistémica crónica, vinculado a su vez con mayor riesgo de aparición de aterosclerosis y de progresión de la enfermedad vascular. El estrés oxidativo regula el estado inflamatorio, mediante la transcripción de diversos genes, tales como el del factor 1 inducible por la hipoxia, el de la proteína activadora 1 y el del factor nuclear kB (NFkB). En un estudio se constató una fuerte expresión del NFkB en los sujetos con AOS; el tratamiento con CPAP redujo la activación de este factor. Diversos trabajos demostraron que en los enfermos con EPOC hay mayor concentración de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas de la matriz, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión endotelial. Estos enfermos también tienen niveles más altos de citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo; cabe recordar que la obesidad, un trastorno inflamatorio crónico, es la enfermedad subyacente más común en los pacientes con AOS.

Los enfermos con AOS tienen un estado de hipercoagulabilidad, el cual contribuiría en el mayor riesgo de eventos cardiovasculares; se ha visto que los sujetos con AOS tienen niveles matutinos más altos de fibrinógeno, mayor viscosidad sanguínea y menor actividad fibrinolítica. La concentración de los factores de la coagulación XIIa y VIIa y de los complejos de trombina y antitrombina también es más alta en



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

los enfermos con AOS. Estos pacientes presentan mayor activación y agregación de las plaquetas, posiblemente como consecuencia del mayor tono simpático. La hipoxemia, en los eventos de apnea, induce un aumento de la concentración de adrenalina y noradrenalina. El tratamiento con CPAP reduciría la hipercoagulabilidad y el riesgo de trombosis.

El endotelio vascular cumple una función decisiva en el tono vascular, mediante la liberación de mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores. Los factores de riesgo cardiovascular se asocian con disfunción del endotelio y ésta acelera la aparición de aterosclerosis. Diversos trabajos revelaron menor biodisponibilidad de óxido nítrico y mayor expresión endotelial de moléculas de adhesión en los pacientes con AOS. La activación simpática y el estrés oxidativo, habituales en los enfermos con AOS, contribuyen a la disfunción del endotelio. El mayor estrés oxidativo reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico y aumenta la concentración de ROS; ambos trastornos se asocian con activación de las vías de inflamación que facilitan el reclutamiento y la acumulación de las células sanguíneas en las paredes de los vasos. La terapia con CPAP revierte la disfunción del endotelio y la inflamación. En los pacientes con AOS, la disfunción del endotelio se relacionó con la hipoxemia y mejoró luego de la CPAP.

La activación simpática, la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente, características de la AOS, inducen desequilibrios metabólicos. El síndrome metabólico (SM) se define en presencia de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y obesidad abdominal. El SM, común en los pacientes con AOS, se asocia con mayor riesgo cardiovascular. A la inversa, la AOS es habitual en aquellas situaciones vinculadas con trastornos metabólicos. Los enfermos con AOS tienen niveles séricos más altos de ácidos grasos libres; éste podría ser uno de los mecanismos involucrados en las complicaciones metabólicas que se observan en los enfermos con AOS. Sin embargo, destacan los autores, ningún patrón metabólico es patognomónico en la AOS y la frecuencia de los distintos componentes del SM varía de un enfermo a otro con AOS.

La AOS se vincula con anormalidades en la sensibilidad a la insulina, con la eficacia de la glucosa y la función de las células beta y con dislipidemia. No obstante, la importancia de la AOS, en términos del riesgo de diabetes, todavía no se ha definido. Tampoco se conoce el efecto de la terapia con CPAP sobre la resistencia a la insulina. En un estudio, el tratamiento con CPAP redujo los niveles posprandiales de triglicéridos y colesterol total. En cambio, en otros estudios, la eficacia de la terapia fue limitada.

Consecuencias cardiovasculares de la AOS

La HTA es habitual en los pacientes con AOS. Se estima que alrededor de la tercera parte de los enfermos hipertensos y que aproximadamente el 80% de los pacientes con HTA refractaria al tratamiento tienen AOS. La activación simpática asociada con los

eventos de apnea anula del descenso nocturno normal de la presión arterial durante la noche. Los niveles séricos de la aldosterona se correlacionan, en forma positiva, con el índice de apnea e hipopnea (IAH); la gravedad de la AOS sería mayor en los enfermos con hiperaldosteronismo. La retención de líquidos en los tejidos adyacentes a las vías respiratorias explicaría, en parte, la vinculación mencionada. En los estudios prospectivos longitudinales, la AOS moderada a grave fue un factor predictivo independiente de HTA. Sin embargo, el índice de masa corporal (IMC) podría explicar la asociación.

En al menos dos metanálisis, el tratamiento con CPAP redujo considerablemente las cifras de presión arterial. Los estudios más recientes confirmaron estas observaciones; en general, la terapia con CPAP redujo el riesgo de aparición de HTA y disminuyó los valores de presión arterial (en alrededor de 2 mm Hg), en los sujetos hipertensos. El efecto beneficioso sería particularmente importante en los pacientes con HTA refractaria, en los individuos con presión arterial basal más elevada y en los enfermos que cumplen la terapia con CPAP más de cuatro horas por día. En cualquier caso, el descenso de la presión arterial es considerablemente inferior en comparación con el que se logra con el tratamiento antihipertensivo.

En el estudio *Sleep Heart Health Study* (SHHS), realizado con más de 6 000 sujetos de la población general, los enfermos con el IAH en el cuartilo más alto tuvieron 42% más riesgo de presentar al menos una enfermedad cardiovascular, en comparación con los individuos en el cuartilo más bajo. En un estudio longitudinal con 4 000 enfermos seguidos durante 8.7 años en promedio, la incidencia de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en los pacientes con AOS más grave; la asociación, sin embargo, sólo fue significativa para la enfermedad coronaria en los sujetos de menos de 70 años. En otro estudio observacional con 1 651 hombres, seguidos por 10 años, la AOS grave no tratada aumentó sustancialmente el riesgo de eventos cardiovasculares no letales (*odds ratio* [OR] de 3.17). Sólo un trabajo controlado evaluó los efectos de la CPAP a largo plazo. Durante el seguimiento promedio de cuatro años no se encontraron diferencias importantes entre los pacientes tratados y los no tratados, en la frecuencia del criterio combinado de valoración que incluyó la HTA y los eventos cardiovasculares (9.2 y 11.02 eventos por cada 100 personas/años, respectivamente). Empero, la evolución fue considerablemente mejor en los enfermos que cumplieron con el tratamiento, por lo menos cuatro horas por día.

La información en conjunto sugiere que la gravedad de la AOS podría asociarse con mayor mortalidad, especialmente con índices más altos de mortalidad cardiovascular. En el estudio *Wisconsin Sleep Cohort* y en el SHHS se evaluaron 1 522 y 6 441 pacientes, respectivamente, seguidos durante 8.2 años en promedio en ambos casos. En los dos trabajos, respecto de los participantes sin AOS, los enfermos con AOS

grave presentaron un riesgo sustancialmente más alto de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular. La asociación, sin embargo, fue más fuerte en el primer estudio (*hazard ratio* [HR] de 5.2 en comparación con HR de 1.46 en el SHHS). La AOS leve a moderada, en cambio, no incrementó el riesgo de mortalidad.

En un estudio, los enfermos con IAH > 5 tuvieron el doble de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y de mortalidad. Incluso en los pacientes sin enfermedad cardiovascular basal, la AOS fue un factor predictivo independiente de la mortalidad cardiovascular. El IAH también se vinculó con el riesgo de muerte súbita de etiología cardiovascular. En diversos estudios de observación, la terapia con CPAP redujo la mortalidad.

La AOS puede aumentar el riesgo de ACV o ser consecuencia del ACV. El daño vascular de los centros cerebrales de los músculos respiratorios y de los músculos de las vías aéreas superiores puede asociarse con apnea central u obstructiva. En un estudio, el número de episodios centrales de apnea se redujo considerablemente a los tres meses del ACV, en tanto que la cantidad de eventos obstructivos permaneció sin cambios, posiblemente como consecuencia de su presencia, desde antes del ACV. De hecho, la prevalencia de AOS es mayor en los pacientes con ACV, respecto de la población general. Los estudios longitudinales sugirieron que la AOS es un factor de riesgo de ACV; en el SHHS, la presencia de AOS aumentó significativamente, en alrededor de tres veces, la incidencia de ACV isquémico en los hombres. En otro estudio, la asociación se atenuó considerablemente luego de considerar diversos factores de confusión. La terapia con CPAP normaliza el flujo cerebral en respuesta a la hipoxia y reduce el espesor de la capa íntima y media de la carótida. La terapia podría mejorar la evolución cardiovascular, en los pacientes con ACV; no obstante, los resultados en este sentido han sido contradictorios.

La prevalencia de AOS en los pacientes con enfermedad coronaria es cerca de dos veces más alta, en comparación con la población general. Asimismo, se estima que hasta el 70% de los enfermos internados por eventos coronarios agudos tienen AOS. La AOS también sería un factor de riesgo de eventos isquémicos nocturnos y de evolución más desfavorable, en los sujetos con enfermedad coronaria. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos no se observó una vinculación precisa entre la AOS y la enfermedad coronaria, luego de considerar diversos factores de confusión.

La taquicardia ventricular no sostenida, el paro sinusal y el bloqueo auriculoventricular de segundo grado son las arritmias más comúnmente descritas en relación con la AOS. Las bradiarritmias serían secundarias a la activación vagal, inducida por la hipoxemia vinculada con la apnea. No obstante, la prevalencia y la relevancia clínica de las arritmias cardíacas en los pacientes con AOS no se han definido.

En un estudio, los enfermos con AOS tuvieron cuatro veces más riesgo de presentar fibrilación auricular; la disminución de la saturación de oxígeno

parece ser un factor predictivo de fibrilación auricular, independientemente de la presencia de obesidad. El riesgo de recurrencia de la arritmia, después de la cardioversión, también sería mayor en los enfermos con AOS. En diversos estudios, sin embargo, la prevalencia de fibrilación auricular fue más alta en los sujetos con apnea central, no así en los pacientes con apnea obstructiva. Por lo tanto, la insuficiencia cardíaca sería la principal causa de la arritmia.

La AOS induce o agrava la insuficiencia cardíaca por diversos mecanismos, entre ellos la hipoxemia y el remodelado cardíaco. Los pacientes con AOS tendrían reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y otros parámetros de disfunción sistólica y diastólica. La prevalencia de AOS en los enfermos con insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica es del 11% al 55%, según las series. Por el momento no se conoce con precisión el papel de la AOS sobre el riesgo de mortalidad en los enfermos con insuficiencia cardíaca. La terapia con CPAP podría mejorar la evolución de estos pacientes.

AOS y consecuencias cardiovasculares en poblaciones específicas

Se estima que entre el 2% y el 3% de las mujeres de mediana edad tienen AOS. La prevalencia, las manifestaciones clínicas, la etiopatogenia y la gravedad de los trastornos del sueño difieren entre los hombres y las mujeres. La mayoría de los trabajos, sin embargo, incluyó varones, de modo tal que el papel de la AOS como factor de riesgo cardiovascular en las mujeres todavía no se conoce. En el SHHS no se encontraron asociaciones entre la AOS y la mortalidad o la incidencia de eventos cardiovasculares en 3 000 mujeres seguidas por más de ocho años. En cambio, en un trabajo de observación con 1 116 mujeres seguidas durante seis años, la AOS aumentó significativamente el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares (HR de 3.50). En cambio, las pacientes con AOS tratadas con CPAP al menos cuatro horas por día presentaron un riesgo de mortalidad similar al del grupo control.

Las consecuencias de la AOS en los sujetos de edad avanzada todavía no se conocen. Según los resultados de una investigación con 14 589 hombres, sólo los pacientes de menos de 50 años con AOS tuvieron un aumento de la mortalidad.

Diversos estudios sugirieron una mayor mortalidad e incidencia de ACV en los pacientes de edad avanzada con AOS moderada a grave; el tratamiento con CPAP podría asociarse con efectos protectores.

Conclusiones

La AOS siempre debe rastrearse en los enfermos con HTA, especialmente con HTA refractaria. La información en conjunto sugiere que el ACV y la insuficiencia cardíaca son las principales complicaciones asociadas con la AOS; en cambio, el aumento del riesgo de enfermedad coronaria se limitaría a los hombres de 30 a 70 años. La vinculación entre la AOS y las arritmias es menos precisa. Por el momento, la información no avala el tratamiento con CPAP en la prevención cardiovascular

primaria o secundaria. Además, se requiere más investigación para establecer en forma definitiva las asociaciones entre la AOS y la evolución cardiovascular en las mujeres y en las personas de edad avanzada, así como también para establecer el verdadero papel de la AOS como factor de riesgo de eventos cardiovasculares y la utilidad de la terapia con CPAP y con los dispositivos de avance mandibular, concluyen los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136066

2 - El Óxido Nítrico en el Aire Exhalado Predice el Control de la Enfermedad en los Pacientes con Asma de Difícil Tratamiento

Pérez de Llano L, Carballeda F, Boquete M y colaboradores

Hospital Xeral-Calde, Lugo, España

[Exhaled Nitric Oxide Predicts Control in Patients with Difficult-to-Treat Asthma]

European Respiratory Journal 35(6):1221-1227, Jun 2010

Los niveles de óxido nítrico en el aire exhalado permiten identificar a los enfermos con mayores probabilidades de alcanzar el control del asma con los pasos 4 y 5 del abordaje terapéutico gradual, que consisten en el aumento de la dosis de corticoides inhalables y en el uso de corticoides por vía oral, respectivamente.

Los principales objetivos del tratamiento antiasmático consisten en el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones agudas. Sin embargo, en la práctica diaria, un porcentaje considerable de pacientes con asma tiene enfermedad mal controlada, a pesar de recibir el tratamiento óptimo.

En el estudio *Asthma Insights and Reality in Europe* (AIRE), realizado con 2 803 enfermos, el 46% de los pacientes tuvo síntomas diurnos y el 30% presentó alteraciones del sueño en relación con los síntomas asmáticos, al menos una vez por semana. Además, el 25% refirió consultas no programadas en los 12 meses previos, el 10% asistió a los servicios de urgencia y el 7% debió ser internado durante una noche.

Los autores destacan que todavía no existe una definición unánime para el asma de difícil tratamiento (ADT); sin embargo, la persistencia de los síntomas a pesar de la terapia óptima y la presencia de exacerbaciones agudas frecuentes en el contexto del tratamiento recomendado por la *Global Initiative for Asthma* (pasos 4 y 5) son características que definen bastante bien esta situación. Los pacientes con ADT tienen un deterioro considerable de la calidad de vida, presentan reducción de la funcionalidad respiratoria y sufren las complicaciones vinculadas con el tratamiento con corticoides en dosis altas. De hecho, estos enfermos habitualmente son tratados con las dosis más altas de corticoides inhalables y con corticoides por vía sistémica. Sin embargo, la respuesta a los corticoides es sumamente variable de un enfermo a otro, de modo tal que muchos enfermos padecen los

efectos adversos sin lograr beneficios importantes en términos sintomáticos.

Durante mucho tiempo se han evaluado distintos marcadores potencialmente útiles para identificar a los enfermos con ADT; el objetivo final es evitar la administración excesiva o inadecuada de fármacos. La fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (*exhaled nitric oxide fraction* [FeNO]) es un marcador indirecto de la inflamación eosinofílica en las vías aéreas, el cual ha sido utilizado para la elaboración de las recomendaciones para el abordaje del asma.

En el presente trabajo se estudiaron pacientes con asma sin control adecuado, a pesar de recibir el tratamiento con dosis altas de corticoides inhalables u otras opciones de terapia regular. En el ensayo prospectivo y de observación, la dosis de la medicación se ajustó en forma gradual, según las recomendaciones vigentes. El propósito fue determinar la utilidad de los niveles basales de FeNO en la identificación de los pacientes con ADT. El control del asma se definió en presencia de 20 puntos o más en el *Asthma Control Test* (ACT).

Pacientes y métodos

El estudio, de observación y prospectivo, fue realizado en un hospital de España. Durante 2008 y 2009 fueron reclutados pacientes con ADT, definida en presencia de un puntaje del ACT inferior a 20, a pesar del tratamiento con beta dos agonistas de acción prolongada y corticoides inhalables en dosis altas (800 µg o más de beclometasona o equivalentes) durante tres meses como mínimo. Los enfermos no debían haber presentado exacerbaciones agudas en ese período. Se excluyeron los pacientes tratados con omalizumab o corticoides por vía oral.

En la primera visita se determinó el control del asma; los pacientes fueron sometidos a espirometría, prueba con broncodilatadores, prueba de metacolina, determinación de la FeNO y valoración del pico de flujo máximo (PFM) ambulatorio. Mediante un interrogatorio meticuloso se descartó la presencia de otras entidades que pueden complicar el control del asma; en este contexto se prestó especial atención a la disfunción de las cuerdas vocales (determinada con endoscopia), al reflujo gastroesofágico y a la presencia de bronquiectasias (confirmadas mediante tomografía computarizada de alta resolución). La aspergilosis broncopulmonar se analizó en los pacientes con niveles altos de IgE, en tanto que la ansiedad y la depresión se evaluaron con el cuestionario de Goldberg.

En los enfermos con control subóptimo del asma (ACT < 20) se incrementó la dosis de fluticasona, en combinación con salmeterol; los sujetos fueron controlados un mes más tarde.

En la segunda visita, los enfermos con control del asma realizaron espirometría y se determinó nuevamente la FeNO, en tanto que los pacientes sin control óptimo de la enfermedad fueron tratados durante un mes con deflazacort, en dosis de 30 mg diarios. En la tercera visita se repitió la espirometría y la valoración de la FeNO.

La espirometría se realizó según las recomendaciones de la *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*; se consideraron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), la capacidad vital forzada (CVF), el cociente entre ambos y el pico de flujo espiratorio (PFE). La reversibilidad de la obstrucción bronquial se valoró luego de la inhalación de 400 μ g de salbutamol.

La prueba de metacolina se realizó según las recomendaciones de Cockcroft; se estableció hiperreactividad de la vía aérea cuando la dosis de metacolina, asociada con una reducción del VEF_1 del 20%, fue de 8 mg/ml o más baja.

El control del asma en las cuatro semanas previas se conoció con la versión española del ACT; el cuestionario consiste en cinco preguntas que se contestan en escalas de 5 puntos. El ACT valora diferentes dominios que reflejan el control del asma, por ejemplo los síntomas, la utilización de medicación de rescate y las consecuencias de la enfermedad sobre las actividades cotidianas.

Según Goldberg y colaboradores, los enfermos con un puntaje de 5 o más en la escala de ansiedad o con puntajes de 2 o más altos en la escala de depresión tienen un 50% de probabilidades de presentar trastornos psicológicos clínicamente relevantes.

Los datos continuos se evaluaron con pruebas de la *t* o de Wilcoxon; las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo de cada una de las determinaciones de FeNO. Se generaron curvas ROC de eficacia diagnóstica, de modo tal de encontrar el mejor umbral de la FeNO, es decir aquel asociado con la mayor sensibilidad y especificidad, y para calcular el área bajo la curva (ABC); los valores cercanos a 1 son los que se asocian con la mejor capacidad de discriminación. Mediante modelos de regresión logística se analizaron las vinculaciones entre la duración de la enfermedad, las pruebas cutáneas a aeroalérgenos comunes, la atopia, la depresión, el índice de masa corporal (IMC), la FeNO, el VEF_1 y la variabilidad diaria del PFE igual o superior al 20% y la respuesta al tratamiento.

Resultados

El estudio incluyó 102 enfermos de 56 años en promedio con ADT; el 71.6% era de sexo femenino. Al inicio, el puntaje promedio del ACT fue de 14 puntos. La media del VEF_1 en la visita basal fue del 72%; el 50% de los pacientes tenía un patrón obstructivo. Los niveles basales de la FeNO fueron de 43.1 ppb (4 a 222 ppb). Todos los enfermos recibían corticoides inhalables en dosis altas y beta dos agonistas de acción prolongada; sólo una minoría utilizaba otros tratamientos.

En la segunda visita, 37 pacientes (36.2%) lograron el control de la enfermedad con la dosis máxima de fluticasona, en combinación con salmeterol; el 24.6% de los enfermos restantes (16 de 65) alcanzaron el control de la enfermedad con la terapia con corticoides orales.

Un enfermo presentó una exacerbación aguda que obligó al tratamiento con corticoides orales; sin embargo, no debió ser internado. Otro paciente, tratado con corticoides por vía oral, presentó neumonía entre la segunda y la tercera visitas y debió ser hospitalizado.

Los enfermos que lograron el control del asma por lo general tuvieron pruebas cutáneas positivas (60.4% respecto de 34%; $p = 0.01$), prueba positiva a los broncodilatadores (57.1% y 35.8% en los enfermos que no lograron el control óptimo del asma; $p = 0.02$) y variabilidad del PFE superior al 20% (71.1% en comparación con 49.1%; $p = 0.04$). En cambio, la depresión fue más frecuente en los enfermos que persistieron sin control del asma (18.4% y 43.4%; $p = 0.01$).

La aplicación del abordaje terapéutico gradual se asoció con aumentos del VEF_1 de 1.9 l/min a 2.1 l/min ($p < 0.01$) y del ACT de 14 a 19 puntos en promedio ($p < 0.01$) y con disminución de los niveles de FeNO de 28 a 17.5 ppb ($p < 0.01$).

En condiciones basales, los niveles de la FeNO fueron de 67 ± 49 ppb en los enfermos que finalmente lograron el control de la enfermedad, en comparación con 28 ± 36 ppb en los pacientes que no alcanzaron el control del asma ($p < 0.0001$). Al final del estudio, los valores fueron de 32 ± 21 ppb y de 16 ± 12 ppb, respectivamente ($p < 0.0001$). Llamativamente, los niveles de FeNO fueron superiores a 35 ppb en el 25% de los pacientes que lograron el control del asma en la última visita.

La FeNO fue un excelente factor predictivo de la respuesta terapéutica; el ABC fue de 0.925. Los valores superiores a 30 ppb se asociaron con una sensibilidad del 87.5% y con una especificidad del 90.6% para la identificación de los enfermos con mayor probabilidades de lograr el control del asma. El valor predictivo negativo fue de 90.6%, en tanto que el valor predictivo positivo fue del 87.5%; el umbral de 30 ppb tuvo un cociente positivo de probabilidad de 9.3 y con un cociente negativo de probabilidad de 0.14.

En los análisis de variables múltiples se incluyeron los niveles de FeNO, la presencia de comorbilidades, las pruebas cutáneas positivas, la duración del asma, el IMC, el VEF_1 , la variabilidad del PFE superior al 20% y la depresión. Sin embargo, sólo la FeNO (*odds ratio* [OR] = 47.7; intervalo de confianza [IC] del 95%: 13.9 a 163.9) se asoció en forma significativa e independiente con el control del asma.

Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron, por primera vez, que los niveles de FeNO predicen la respuesta al incremento gradual de la terapia antiasmática, en los enfermos con ADT, de modo tal



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

que esta determinación, por su sencillez, podría ser muy útil en la práctica diaria. Diversos trabajos mostraron que la FeNO se correlaciona con la inflamación eosinofílica de las vías aéreas en las biopsias bronquiales o en el esputo inducido. Por su parte, se sabe que la presencia de un número elevado de eosinófilos en el esputo predice la respuesta a los esteroides. La FeNO disminuye en relación con la terapia con estos fármacos. Sin embargo, en algunos pacientes con asma grave, los niveles persisten elevados como consecuencia de la presencia de inflamación resistente a los corticoides o por el uso de dosis subóptimas de medicación. En teoría, la determinación de los niveles de la FeNO ayudaría a identificar aquellos enfermos con inflamación eosinofílica persistente que tienen una mayor probabilidad de responder a los corticoides.

En la serie evaluada en la presente ocasión, el 48% de los pacientes no logró el control del asma, a pesar de recibir la terapia óptima establecida en las guías internacionales; la prevalencia fue similar a la referida por el *Gaining Optimal Asthma Control* (GOAL), en el cual el 38% de los enfermos persistió sintomático a pesar del tratamiento. En ese estudio, la utilización de prednisona por vía oral se asoció con un aumento moderado, del 7%, en el porcentaje de pacientes con asma bien controlada.

Diversos estudios sugirieron que el fenotipo del asma sería fundamental, en términos de la respuesta al tratamiento convencional. De hecho, se han propuesto diferentes fenotipos de asma refractaria, entre ellos, el caracterizado por inflamación eosinofílica persistente, el asociado con inflamación de las vías aéreas con predominio de neutrófilos y el que se caracteriza por la ausencia de inflamación en las biopsias bronquiales.

En el presente trabajo, el porcentaje de pacientes con pruebas cutáneas positivas fue más alto entre los enfermos que lograron el control del asma; igualmente, en la *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA), la reactividad cutánea fue menos frecuente entre los enfermos con asma grave. Las observaciones en conjunto sugieren, por lo tanto, que la atopia sería un factor predictivo del control de la enfermedad con la terapia. La respuesta positiva a los broncodilatadores y la variabilidad del PFE superior al 20% también fueron más frecuentes en los enfermos que alcanzaron el control del asma. Sin duda, los resultados observados podrían ser de gran trascendencia para el tratamiento de los enfermos asmáticos en el ámbito real; de hecho, permitirían identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con el uso de dosis altas de corticoides inhalables o con corticoides por vía sistémica y, a la inversa, detectar los sujetos en quienes el aumento de la dosis de corticoides sólo se asociaría con mayor riesgo de efectos adversos. Estos últimos pacientes serían candidatos para recibir otras formas de terapia, por ejemplo con omalizumab, mepolizumab, imatinib o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

3 - El Seguimiento Farmacológico Terapéutico en el Tratamiento de la Tuberculosis: Un Análisis Retrospectivo

Van Tongeren L, Nolan S, Johnston J y colaboradores

University of British Columbia, Vancouver, Canadá

[*Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis: A Retrospective Analysis*]

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
17(2):221-224, Feb 2013

La farmacoterapia en el tratamiento de la tuberculosis es parte de un plan multifactorial. Sin embargo, el seguimiento farmacológico terapéutico ofrece la oportunidad de individualizar y optimizar la terapia antituberculosa y prevenir los resultados adversos.

El papel del seguimiento farmacológico terapéutico (SFT) en el tratamiento de la tuberculosis (TBC) no está claro. Ciertas comorbilidades, como la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes, la desnutrición, la insuficiencia renal o hepática, o la presencia de enfermedad resistente a los fármacos, se asocian con bajos niveles terapéuticos de los agentes. Debido al potencial impacto terapéutico de la baja concentración plasmática de los agentes antituberculosos, el SFT en estos pacientes merece considerarse más profundamente. En este estudio, se utilizaron 10 años de experiencia en el *British Columbia Center for Disease Control* para evaluar la implementación del SFT en los pacientes hospitalizados con TBC y sus consecuencias clínicas.

Materiales y métodos

En este estudio retrospectivo, se analizó la información de los pacientes con TBC tratados en el *Vancouver General Hospital* desde 2000 hasta 2010. Todos los participantes fueron tratados con dosis estandarizadas de fármacos antituberculosos, mediante el tratamiento directamente observado (TDO). El *British Columbia Center for Disease Control* fue la fuente de los datos demográficos y clínicos de los pacientes, como la presencia de comorbilidades y el curso del tratamiento de cada sujeto. Además, en el contexto del SFT, se tuvieron en cuenta los niveles plasmáticos de los antituberculosos, la fecha de las tomas de las muestras y la respuesta de los profesionales de la salud a los resultados. Las muestras fueron obtenidas 2 horas después de la administración del fármaco.

Se evaluó especialmente la relación entre los niveles séricos de los agentes antituberculosos y la respuesta clínica. Además, se tuvieron en cuenta variables como la edad, el sexo, el estado de infección por VIH, la presencia de diabetes y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el abuso de alcohol o drogas.

Resultados

Cincuenta y dos pacientes con TBC fueron incluidos en este análisis. La mayoría (71.1%) era de sexo masculino, con un promedio de edad de 45 años. Muchos de estos individuos requirieron múltiples cursos de tratamiento, lo que resultó en 76 episodios

terapéuticos. En el 94.7% de esos episodios se constató compromiso pulmonar, y el 2.5%, afección extrapulmonar. Doce pacientes (23.1%) eran VIH positivos.

Un total de 213 muestras fueron analizadas, con una media de 4.1 extracciones por paciente. Las principales razones para la aplicación del SFT fueron una respuesta clínica o radiológica lenta (34.6%), la presencia de VIH (17.3%) y la resistencia o recaída de la enfermedad (9.6%). El 49.5% de las muestras fue normal, el 48.4% presentó valores bajos y en 5 (2.3%) se observaron concentraciones elevadas de los fármacos.

La mayoría de los niveles inicialmente bajos fueron para la isoniazida (INH; 76.6%), rifampicina (RMP; 68.4%) y etambutol (EMB; 60.0%). Para la pirazinamida (PZA), los valores fueron, en general, normales, con concentraciones bajas en sólo el 2.9% de los pacientes.

Cuarenta y siete de los 52 pacientes (90.3%) tuvieron al menos un fármaco con concentraciones bajas en algún momento del SFT. De ellos, el 44.7% presentó fracaso terapéutico, definido como la positividad de los cultivos 5 meses después del comienzo del tratamiento y el 10.6% experimentó una recaída.

De los 11 pacientes infectados con cepas resistentes, 4 (36.3%) adquirieron esa resistencia durante el tratamiento. En los 4 casos, la resistencia fue ante INH. Tres de los casos presentaron niveles plasmáticos bajos de INH y 2 tuvieron niveles bajos de RMP.

La INH y la RMP fueron los fármacos sobre los cuales se realizaron más ajustes de dosis, en 17 y 9 pacientes, respectivamente. En todos estos casos, los niveles de PZA fueron normales. El análisis demostró una asociación entre el sexo masculino y los niveles bajos de INH.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran una altísima prevalencia (90.3%) de al menos un fármaco fuera del rango terapéutico objetivo en la población con TBC bajo SFT. Esta proporción se corresponde con datos obtenidos en estudios previos. Dadas las altas tasas de fracaso terapéutico y recaída en los pacientes con TBC, este análisis enfatiza el papel preponderante del SFT en el tratamiento de la enfermedad.

La asociación entre el sexo masculino y los niveles terapéuticos bajos ha sido descrita con anterioridad. Según los estándares canadienses, la dosis máxima de INH es de 300 mg, motivo por el cual, este fenómeno podría deberse a una menor dosis por kilogramo de peso en los varones, aunque otros protocolos ya habían demostrado diferencias en los niveles de INH y RMP según el sexo, sin importar la masa corporal.

Este estudio es el primero en informar resistencia adquirida en pacientes VIH negativos con niveles farmacológicos bajos. En los 4 pacientes que presentaron resistencia a INH, los niveles de PZA fueron normales, lo que confirma la baja eficacia de este último fármaco en la prevención de la resistencia.

El hecho de que haya sido necesaria la modificación de la dosis en el 71.8% de los pacientes demuestra que el conocimiento actual sobre la farmacocinética de los

agentes antituberculosos es insuficiente y convierte a la interpretación de los resultados del SFT en un desafío.

Las limitaciones principales del estudio fueron el pequeño tamaño y el probable sesgo en la población analizada. Probablemente, los participantes hayan sido elegidos sobre la base del alto riesgo de fracaso terapéutico y de bajos niveles séricos de los fármacos. Aunque la adhesión a la terapia podría ser otra fuente de error, el TDO minimiza esta posibilidad. Asimismo, la falta de evaluación secuencial de los niveles de fármacos puede haber pasado por alto diferencias en su velocidad de absorción.

Conclusión

La farmacoterapia en el tratamiento de la TBC es parte de un plan multifactorial. Sin embargo, el SFT es un aspecto controlable de la terapéutica que ofrece la oportunidad de individualizar y optimizar el tratamiento y prevenir los resultados adversos. Los estudios futuros deben incluir ensayos a gran escala, prospectivos y de cohortes para definir la incidencia, los factores de riesgo y los resultados adversos que se asocian con las bajas concentraciones plasmáticas de los fármacos antituberculosos.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/136102

4 - Evaluación de la Fatiga Muscular Inspiratoria en Individuos Sanos: Revisión Sistemática

Janssens L, Brumagne S, Troosters T y colaboradores

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[The Assessment of Inspiratory Muscle Fatigue in Healthy Individuals: A Systematic Review]

Respiratory Medicine 107(3):331-346, Mar 2013

La fatiga muscular inspiratoria se induce por sobrecarga restrictiva, ejercicio corporal o hiperpnea, con una intensidad de presión inspiratoria o transdiafragmática máxima de entre 60% y 80% o una captación máxima de oxígeno de 85%. El método es más sensible en hipoxemia o hipercapnia, cuando hay precalentamiento y mediciones de respuesta de sacudida potenciada.

La función primaria del sistema de control respiratorio es dirigir la ventilación alveolar de manera proporcional a las necesidades metabólicas. El diafragma es el principal músculo involucrado en la inspiración activa en los seres humanos. La mayor actividad de los músculos inspiratorios puede inducir fatiga, tanto en éstos como en los músculos no respiratorios, por cambios centrales a nivel espinal o supraespinal. La fatiga se define como la pérdida de fuerza, velocidad o ambas, del músculo, con menor carga muscular y en forma reversible mediante reposo; sin embargo, esta definición no explicita el nivel de pérdida, la intensidad de la actividad muscular, la fuerza aplicada o si la fatiga es por la actividad contráctil periférica o por alteración

del impulso neural (fatiga central). Se ha postulado que la fatiga muscular respiratoria podría contribuir en los procesos que desencadenan la insuficiencia respiratoria, dado que la fatiga aparece en estados patológicos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la esclerosis lateral amiotrófica, o bien, en sujetos sanos, cuando se eleva la actividad respiratoria temporalmente, por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso.

Los métodos de medición de la fatiga muscular inspiratoria son fundamentales para optimizar la rehabilitación pulmonar, la terapia intensiva, la medicina del deporte y la neurología. No existen consensos sobre el protocolo ideal para inducir e interpretar la fatiga, por lo que el objetivo de esta revisión fue destacar las estrategias posibles de diagnóstico en individuos sanos y las herramientas probables para su medición.

Métodos

Se seleccionaron artículos de bases de datos informatizadas y se incluyeron estudios prospectivos o retrospectivos, transversales, de casos y controles y aleatorizados, en los que las intervenciones consistieron en sobrecargar los músculos inspiratorios en forma aguda. Los trabajos debían referir descripciones cuantitativas de las herramientas utilizadas para evaluar la fatiga inspiratoria y expresar los resultados en valores absolutos o relativos.

Se excluyeron los informes de casos, las series de casos, las cartas, los editoriales, las respuestas, las revisiones o guías, los estudios que bajaron la carga de los músculos inspiratorios, por entrenamiento por ejemplo, o que sobrecargaron los espiratorios y los artículos que no describieron en forma cuantitativa la herramienta diagnóstica utilizada o los resultados. También fueron excluidos los estudios en animales, en niños o en adultos con enfermedades. Debido a la heterogeneidad de los diseños, el análisis estadístico de los datos combinados no fue posible.

Resultados

Del total de 460 citas evaluadas, 84 se consideraron relevantes y, finalmente, 77 artículos se incluyeron en el presente análisis. De éstos, en 32 se utilizó sobrecarga inspiratoria de resistencia; en 30, ejercicio de todo el cuerpo; en 11, hiperpnea; en 6, alguno de estos métodos con modificaciones en las fracciones de oxígeno o dióxido de carbono (hipoxia o hipercapnia o ambas) y, en 4, combinación de sobrecarga de resistencia y ejercicio corporal. La sobrecarga por resistencia consistió en la respiración contra una carga umbral de inspiración. En la mayoría de los estudios, los individuos respiraron con un porcentaje predefinido de presión bucal inspiratoria máxima o presión transdiafragmática inspiratoria máxima, de 50% a 100% (según el estudio), con una mediana de 67% (rango intercuartil: 60% a 80%). Los ciclos de trabajo y las frecuencias respiratorias fueron similares en todos los protocolos, pero la duración fue variable, de 3 a 50 minutos (18.3 ± 13.3 minutos).

En 19 estudios, la fatiga corporal total por ejercicio se indujo mediante ciclismo, mientras que en 10

trabajos los individuos debían correr y, en 5, nadar. La media de la intensidad del ejercicio fue del 85% (rango intercuartil: 80% a 90%) de la captación máxima de oxígeno.

En 49 estudios se utilizó estimulación del nervio frénico para detectar la fatiga diafragmática, mediante actividad magnética o eléctrica bilateral, anterolateral o cervical. En la mayoría de los estudios se evaluó la respuesta de sacudida en reposo, pero en unos pocos trabajos se midió una respuesta potenciada para descartar un efecto de potenciación. En 34 estudios se evaluaron maniobras inspiratorias voluntarias máximas (Mueller) cuando se registraron los diversos parámetros analizados y, en algunos casos, se analizaron maniobras de aspiración o electromiografía de superficie o por catéteres.

En todas las investigaciones en que la fatiga se indujo por resistencia inspiratoria, los autores detectaron reducción en los parámetros estudiados: presión transdiafragmática, esofágica, bucal y gástrica. En estos estudios se observó que a los 2 minutos no había menor presión transdiafragmática (diferencia entre la gástrica y la esofágica) sin potenciar, pero ésta sí se redujo en 9.7% a los 4 minutos y, cuando se potenció la presión transdiafragmática, la reducción se detectó a los 2 minutos. Cuando se efectuaron pruebas al 60% de la presión inspiratoria máxima –no así a una presión inspiratoria máxima de 50% o 95%– se detectó reducción significativa de la presión transdiafragmática. Las reducciones en la presión transdiafragmática fueron de una media de 8.5% a los 20 minutos de la prueba y de 50% inmediatamente luego de ésta, sin reducción en la presión gástrica. La presión inspiratoria máxima disminuyó luego de las pruebas, excepto en 2 estudios, inmediatamente luego de una carga de 80% de la presión inspiratoria máxima, y 25 horas después de la prueba con esta presión. La reducción de la presión inspiratoria máxima fue de una media de 9.3% a los 20 minutos de la prueba y de 50% inmediatamente luego de ésta.

Excepto en 2 estudios, cuando se utilizó ejercicio corporal se produjo reducción en las respuestas de sacudida de los cuatro parámetros de presión. Las reducciones de presión transdiafragmática fueron del 9% al 30.6%, mientras que las disminuciones de presión inspiratoria máxima fueron del 8.2% al 28.6%.

La mayoría de las investigaciones que utilizó hiperpnea detectó reducción de la respuesta de sacudida de presión transdiafragmática, pero ésta dependió de la intensidad de la ventilación voluntaria máxima, la forma de estimulación del nervio frénico o el momento de evaluación, posterior a la hiperpnea. La reducción de la presión transdiafragmática fue de una media de 8.1%, inmediatamente luego de la hiperpnea, a 28.1%, 20 minutos luego de ésta.

En todos los casos en que hubo condiciones de hipoxia o hipercapnia se observó mayor reducción de la presión transdiafragmática, en comparación con las condiciones de control. Cuando la restricción inspiratoria se agregó al ejercicio corporal, la disminución de la presión inspiratoria máxima y la de

presión transdiafragmática fueron mayores que cuando los individuos sólo realizaron ejercicio.

Discusión y conclusiones

La mayoría de los artículos analizados definió la fatiga inspiratoria como la reducción en la presión transdiafragmática, esofágica, gástrica o bucal, en respuesta a la estimulación del nervio frénico. Otros estudios emplearon maniobras voluntarias de inspiración máxima.

La actividad muscular está maximizada al umbral del 60% de la presión inspiratoria máxima, debido a la interacción del umbral de carga con la relación de presión y volumen de los músculos inspiratorios, y se reduce a cargas mayores y menores, por lo que no se detectó fatiga inspiratoria cuando la presión inspiratoria fue del 25%, 50%, 80% o 85%. La duración de las pruebas también fue un factor importante, dado que la reducción del 60% de la presión transdiafragmática a la presión inspiratoria máxima se redujo a los 2 minutos y, aún más, a los 4 y 28 minutos.

En la mayoría de las investigaciones en las que se indujo fatiga por ejercicio corporal por ciclismo, la intensidad fue de aproximadamente 85% de captación máxima de oxígeno, dado que existen pruebas de que éste sería el umbral para inducir fatiga inspiratoria, especialmente cuando los individuos hacen precalentamiento inspiratorio específico, lo que aumenta la sensibilidad de la prueba. La hipoxia y la hipercapnia exacerbaron la fatiga diafragmática en las pruebas de ejercicio e hiperpnea, en comparación con condiciones de normocapnia, debido al aumento en la ventilación por minuto y, por lo tanto, el trabajo respiratorio.

La técnica de estimulación del nervio frénico elimina la contribución a la fatiga de los músculos accesorios, además del sistema nervioso central (la motivación), pero el catéter gastroesofágico y la estimulación eléctrica son incómodos. Es por esto que se propuso utilizar la presión bucal y la estimulación magnética, pero no existen datos suficientes hasta el momento para recomendar estos métodos. Algunos de los estudios utilizaron respuestas potenciadas, que parecen más sensibles para la evaluación de la fatiga inspiratoria. Otra técnica para analizar la fatiga consiste en utilizar los esfuerzos inspiratorios máximos voluntarios del sujeto, método no invasivo y fácil de aplicar, pero que tiene limitaciones por la motivación del participante. Los autores no recomiendan el uso de electromiograma para evaluar la fatiga inspiratoria.

En cuanto a la definición de fatiga, cualquier reducción significativa en los parámetros basales sería indicativa de deterioro de la función muscular inspiratoria y no se necesitaría un umbral para la fatiga, excepto que dentro del estudio se busque evaluar su magnitud.

Los autores concluyen que la fatiga muscular inspiratoria se observa por sobrecarga restrictiva, ejercicio corporal o hiperpnea, con una intensidad de presión inspiratoria o transdiafragmática máxima entre 60% y 80% o con una captación máxima de oxígeno de 85%. En condiciones de hipoxemia o

hipercapnia, la fatiga se exagera, por lo que se sugiere realizar precalentamiento para maximizarla, así como mediciones de respuesta de sacudida potenciada. El método de medición de la presión transdiafragmática en respuesta a la estimulación frénica es el más objetivo para evaluar la fatiga del diafragma.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136081

5 - Recomendaciones para la Prevención, el Diagnóstico y el Tratamiento de la EPOC en la Argentina

Figuroa Casas J, Schiavi E, Sivori M y colaboradores

Universidad Nacional de Rosario, Rosario; Hospital María Ferrer, Buenos Aires; Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

[Recomendaciones para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC en la Argentina]

Medicina-Buenos Aires 72(1):1-33, 2012

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. En el artículo se presentan las recomendaciones recientemente publicadas por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Recientemente, un grupo de neumonólogos convocados por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, actualizó las normativas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definición, historia natural y etiología de la EPOC

La EPOC se vincula fuertemente con el hábito de fumar; el tabaquismo induce inflamación de las vías aéreas (bronquitis y bronquiolitis crónica) y destrucción del parénquima (enfisema). La EPOC es un trastorno crónico progresivo, caracterizado por exacerbaciones agudas. La tos, la expectoración y la disnea de esfuerzo son los principales síntomas de la enfermedad. La obstrucción bronquial, con respuesta parcial a los broncodilatadores y a los corticoides orales, es el trastorno funcional característico. La EPOC se define en presencia de un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) < 0.7, luego de la aplicación de beta dos agonistas de acción corta (BAAC). La respuesta a los broncodilatadores, típica en los pacientes con asma, no excluye el diagnóstico de EPOC. Incluso más, algunos enfermos presentan simultáneamente hallazgos compatibles con asma y EPOC.

Por lo general, la EPOC se manifiesta después de los 40 años; la exposición a 20 cigarrillos por día durante 10 años representa la dosis patogénica mínima probable. Sin embargo, se estima que sólo del 15% al 20% de los individuos que fuman presentan EPOC, a pesar de la fuerte asociación entre la intensidad del tabaquismo y la declinación anual del VEF₁. La interrupción del tabaquismo no revierte la enfermedad,

pero preserva la función respiratoria residual. Con el abandono definitivo del hábito de fumar, la velocidad de declinación del VEF_1 se torna similar a la de los no fumadores.

La detección temprana de la EPOC es inusual porque los enfermos se acostumbran a los síntomas y los atribuyen exclusivamente al tabaquismo. La exposición a sustancias tóxicas ambientales, la exposición intradomiciliaria al humo de la combustión de leña o carbón, el tabaquismo pasivo y la deficiencia de la alfa-1 antitripsina (AAT) son otros factores asociados con la aparición de EPOC.

Patogenia y fisiopatología de la EPOC

La respuesta inflamatoria, presente en todas las personas que fuman, es significativamente más importante en los enfermos con EPOC. El humo del cigarrillo compromete los mecanismos de la inmunidad innata; estos trastornos se asocian, a su vez, con activación y migración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD4 y T CD8 positivos. Los macrófagos y neutrófilos liberan cantidades excesivas de proteasas y especies reactivas de oxígeno. Estos procesos inducen daño tisular pulmonar. El tabaquismo sostenido también induce alteraciones de la respuesta inmunitaria adaptativa, es decir activación de los linfocitos B y de los linfocitos T que liberan cantidades exageradas de citoquinas proinflamatorias.

Las anomalías en las vías aéreas periféricas (bronquiolos) ocasionan engrosamiento de la pared y obstrucción al flujo de aire. El remodelado bronquial es consecuencia del proceso inflamatorio crónico. La hiperplasia y la metaplasia de las células caliciformes y la hipertrofia de las glándulas bronquiales explican la mayor producción de moco. Asimismo, en la EPOC hay bronquiolitis, metaplasia escamosa, pérdida de la función ciliar y destrucción de los tabiques alveolares (enfisema pulmonar y, ocasionalmente, formación de bullas).

En los sujetos con EPOC hay un incremento franco del tono colinérgico, asociado con obstrucción bronquial reversible. La pérdida de la elasticidad es la principal causa de la hiperinsuflación pulmonar que se refleja en el aumento de la capacidad pulmonar total (CPT). En los enfermos con EPOC hay atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual, de la capacidad residual funcional y de la relación entre el volumen residual y la CPT. El remodelado vascular, cuya consecuencia es la hipertensión pulmonar, se suma a los trastornos bronquiales y parenquimatosos.

Clasificación de la EPOC

Según la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), la EPOC se clasifica en cuatro estadios: estadio I o EPOC leve: $VEF_1/CVF < 0.70$ y $VEF_1 > 80\%$ del valor esperado; estadio II o EPOC moderada: $VEF_1/CVF < 0.70$; $50\% < VEF_1 < 80\%$; estadio III o EPOC grave: $VEF_1/CVF < 0.70$; $30\% < VEF_1 < 50\%$, y estadio IV o EPOC muy grave: $VEF_1/CVF < 0.70$; $VEF_1 < 30\%$ o $VEF_1 < 50\%$ más insuficiencia respiratoria crónica. La presencia o ausencia de síntomas respiratorios no

modifica los estadios de la EPOC. Algunos grupos consideran que la aplicación de índices de múltiples dimensiones, por ejemplo el índice BODE, que combina el VEF_1 , el índice de masa corporal (IMC), la distancia en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y la intensidad de la disnea, es más útil. Posiblemente, en el futuro, la identificación de los distintos fenotipos de la EPOC permitirá optimizar el tratamiento.

Epidemiología

La prevalencia exacta de la EPOC es difícil de estimar. Incluso en los estudios multicéntricos más recientes se comprobaron diferencias importantes entre las distintas regiones. La unificación de los criterios diagnósticos, sin duda, ayudará a obtener estimaciones más reales. Los índices ajustados de mortalidad, por sexo y edad para los sujetos de más de 45 años representan el mejor indicador para la vigilancia epidemiológica. A diferencia de la mortalidad por causas cardiovasculares, se estima que la mortalidad vinculada con la EPOC se incrementará en las décadas venideras y que, para el año 2020, la enfermedad será la tercera causa de mortalidad en todo el mundo.

Diagnóstico de la EPOC

Un porcentaje sustancial de enfermos con EPOC permanece sin diagnóstico, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. El subdiagnóstico y el diagnóstico tardío se asocian con consecuencias importantes, clínicas y para los sistemas de salud. Ante la falta de diagnóstico, la posibilidad de aconsejar a los enfermos para que dejen de fumar se reduce considerablemente. En todos los sujetos de más de 40 años con factores de riesgo y con disnea, tos crónica y expectoración excesiva se debe considerar la posibilidad de EPOC. La espirometría previa y posterior a la inhalación de broncodilatadores es esencial para establecer el diagnóstico apropiado ($VEF_1/CVF < 0.70$ o por debajo del límite inferior normal). La disnea es un síntoma que debe alertar especialmente a la búsqueda de EPOC.

La anemia, la poliglobulia y la leucocitosis son trastornos bioquímicos sugestivos. La determinación de los gases en sangre es esencial cuando se considera la indicación de oxigenoterapia domiciliaria y en los enfermos con EPOC moderada o grave, saturación de oxígeno $< 92\%$ o con indicios compatibles con insuficiencia cardíaca derecha. La deficiencia de la ATT se asocia con EPOC en edades tempranas (tercera y cuarta décadas de la vida). El cultivo de esputo es útil en los enfermos con expectoración mucopurulenta.

La radiografía de tórax en proyección posteroanterior y de perfil debe realizarse tempranamente en los pacientes con indicios de EPOC; sin embargo, el estudio radiológico tiene una baja sensibilidad y especificidad. El aumento del espacio retroesternal, el aplanamiento o la inversión de los hemidiafragmas, la horizontalización de los arcos costales y la disminución de la vascularización pulmonar (sugestiva de enfisema) son los signos radiológicos compatibles con EPOC.

La utilidad de la tomografía computarizada (TAC) para el diagnóstico primario de la EPOC es limitada;

en cambio, es esencial para determinar la gravedad del enfisema y cuando se considera la bullectomía y la cirugía de reducción de volumen pulmonar.

La espirometría es fundamental para establecer el diagnóstico y la gravedad de la EPOC; además, determina el pronóstico. El estudio debe repetirse una vez por año. La oximetría de pulso (SpO_2) en reposo es importante para detectar hipoxemia arterial; está indicada en los enfermos con $VEF_1 < 50\%$. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCO) permite conocer la presencia de enfisema; es útil en la valoración prequirúrgica, para establecer el diagnóstico diferencial con el asma y para determinar con precisión la incapacidad laboral.

Los volúmenes pulmonares estáticos reflejan la intensidad del atrapamiento aéreo y de la hiperinsuflación, asociados con reducción de la capacidad inspiratoria y la disnea de esfuerzo. El cociente entre la capacidad inspiratoria y la CPT tiene valor pronóstico. El estudio de las presiones máximas en las vías aéreas permite evaluar la debilidad de los músculos respiratorios. La PC6M es de mucha utilidad para valorar la capacidad para el ejercicio y se asocia, también, con valor pronóstico. En algunos pacientes está indicada la prueba de ejercicio cardiopulmonar, la polisomnografía, el electrocardiograma, la ecocardiografía y el estudio Doppler.

El asma, las bronquiectasias, la fibrosis quística, la bronquitis obliterante, la tuberculosis y la insuficiencia cardíaca constituyen los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta.

Efectos sistémicos de la EPOC

Los pacientes con EPOC pueden presentar pérdida de peso y alteraciones nutricionales, disfunción y pérdida de la masa muscular, cardiopatía isquémica, anemia, osteoporosis, depresión, diabetes, enfermedades autoinmunitarias, cáncer de pulmón (riesgo entre 3 y 4 veces más alto respecto de los sujetos fumadores con función pulmonar normal) y microalbuminuria, entre otras manifestaciones extrapulmonares. Las causas precisas de estos trastornos no se conocen pero podrían obedecer, al menos en parte, al incremento de los niveles séricos de diversos marcadores inflamatorios. Sea cual fuere la etiología, cabe vez se reconoce más que la EPOC es una enfermedad multisistémica, de modo tal que el abordaje también debe ser global.

La prevalencia de trastornos del sueño es considerablemente más alta respecto de la observada en la población general; el insomnio, las pesadillas y la somnolencia diurna son las anormalidades más comunes. Las desaturaciones de oxígeno y los incrementos de la presión parcial de CO_2 tienen lugar especialmente durante el sueño con movimientos oculares rápidos. Estas alteraciones aumentan el riesgo de arritmias cardíacas, de hipertensión pulmonar y de mortalidad durante las exacerbaciones agudas de la EPOC. La respiración irregular, los ronquidos y las apneas (síndrome de apnea obstructiva del sueño) deben ser especialmente indagados en los pacientes con EPOC, mediante polisomnografía y oximetría

nocturna. El tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) puede ser de ayuda en estos enfermos. En algunos pacientes también está indicada la administración de oxígeno.

Según algunos estudios, hasta el 75% de los sujetos con EPOC puede presentar disfunción sexual, por diversos motivos. Los pacientes con indicación de oxigenoterapia durante la deambulación también deben utilizar oxígeno cuando mantienen relaciones sexuales. En algunos casos está indicada la terapia con sildenafil (evidencia 2C).

Evaluación prequirúrgica de los enfermos con EPOC

La EPOC es un factor de riesgo para las cirugías generales, las intervenciones por cáncer de pulmón (resección pulmonar) y los procedimientos específicamente vinculados con la enfermedad de base (reducción del volumen pulmonar, bullectomía y trasplante pulmonar). Los trastornos cardiovasculares y los gases en sangre deben corregirse antes de los procedimientos quirúrgicos. Todos los enfermos que serán sometidos a cirugía de abdomen superior o a intervenciones prolongadas, deberían realizarse espirometría. El riesgo de complicaciones periquirúrgicas aumenta en los enfermos sometidos a cirugía cardíaca, pleural, pulmonar y de abdomen superior y en las intervenciones que duran 210 minutos o más. Para las resecciones pulmonares, la operabilidad y el riesgo se estiman a partir de los parámetros funcionales respiratorios luego de la resección. La PC6M podría ser particularmente útil para predecir el riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

Tratamiento del paciente con EPOC estable

Los objetivos terapéuticos en estos enfermos consisten en evitar la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia para el ejercicio, mejorar el estado general, evitar las complicaciones y las exacerbaciones agudas y reducir la mortalidad.

La interrupción del hábito de fumar es la principal medida para evitar la progresión de la enfermedad. En este contexto, la estrategia de las "5 A" (averiguar, aconsejar, apreciar, ayudar y acordar) es particularmente útil, ya que permite optimizar las intervenciones en cada paciente en particular. La terapia de reemplazo de la nicotina, el bupropión y la vareniclina (un agonista parcial de los receptores nicotínicos), aisladamente o en combinación, son las opciones farmacológicas posibles en este sentido, ya que disminuyen los trastornos asociados con el síndrome de abstinencia. La terapia cognitiva-conductual debería indicarse en todos los enfermos. El control de la exposición laboral y ambiental a sustancias tóxicas es fundamental, especialmente en los enfermos con EPOC no fumadores.

Tratamiento farmacológico

Ninguna de las opciones farmacológicas disponibles en la actualidad modifica la declinación de la función pulmonar a largo plazo. La reducción del VEF_1 , la disnea

y los restantes síntomas, el número y la gravedad de las exacerbaciones agudas y el IMC son criterios que deben considerarse a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico óptimo.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores representan el pilar esencial para el tratamiento de los enfermos con EPOC estable. Existen tres tipos de broncodilatadores: los BAAC y los beta agonistas de acción prolongada (BAAP), los anticolinérgicos de acción corta y prolongada y las metilxantinas, utilizados en forma aislada o en combinación.

El efecto de los BAAC (salbutamol, fenoterol y terbutalina) persiste entre 4 y 6 horas, en tanto que con los BAAP (salmeterol y formoterol), la acción dura unas 12 horas. Los broncodilatadores mejoran el VEF_1 ; sin embargo, pueden aumentar la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida sin modificar el VEF_1 . Los BAAC se utilizan por demanda, en tanto que los BAAP están indicados como terapia de mantenimiento. Los BAAP alivian la disnea, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida y reducen el índice de exacerbaciones agudas. El indacaterol es un broncodilatador de acción ultraprolongada (24 horas). El formoterol actúa rápidamente, en 1 a 3 minutos, de modo tal que también puede ser utilizado como medicación de rescate. Los broncodilatadores se administran mediante aerosoles presurizados o con dispositivos de polvo seco. En los enfermos que utilizan incorrectamente los aerosoles está indicado el uso de aerocámaras o espaciadores.

El efecto de los anticolinérgicos de acción corta, tales como el ipratropio, persiste hasta 8 horas; el tiotropio actúa por 24 horas. Numerosos trabajos demostraron que este agente mejora la calidad de vida y la tolerancia para el ejercicio y reduce las exacerbaciones agudas y las internaciones.

La teofilina, una metilxantina, ejerce efectos moderados sobre el VEF_1 y mejora la PaO_2 . Sin embargo, como consecuencia de su escaso perfil de seguridad, no representa una opción farmacológica de primera línea. La teofilina debe ser utilizada con especial cuidado en los enfermos de edad avanzada y en los sujetos que presentan otras comorbilidades o que utilizan otras drogas, por la posibilidad de interacciones farmacológicas.

La combinación de BAAC y de anticolinérgicos de acción corta es particularmente beneficiosa en los pacientes con EPOC; asimismo, el tiotropio en combinación con el formoterol (una o dos veces por día) mejora la obstrucción bronquial, disminuye la hiperinsuflación en reposo y reduce la necesidad de medicación de rescate. En un estudio, la combinación de salmeterol más tiotropio fue más eficaz que cada una de las drogas por separado.

El uso prolongado de corticoides por vía oral no está recomendado en los pacientes con EPOC; los resultados de los estudios con los corticoides por vía inhalatoria no han sido concluyentes. Sin embargo, en combinación con los BAAP podrían ser útiles en algunos enfermos, en

términos de la reducción del índice de exacerbaciones agudas y de la mejoría del estado general. Los efectos adversos asociados con los CI incluyen la candidiasis oral, la disfonía, las equimosis cutáneas, la osteopenia y las cataratas. Algunos trabajos sugirieron un aumento del riesgo de neumonía, en los enfermos tratados con fluticasona por vía inhalatoria.

Los BAAP en combinación con CI reducen las exacerbaciones agudas, los síntomas y la medicación de rescate en los enfermos con EPOC, en estadios III y IV. La combinación de budesonida, formoterol y tiotropio sería especialmente beneficiosa en los enfermos con EPOC grave. En resumen, el tratamiento debe ajustarse a la gravedad de la obstrucción bronquial y a la persistencia de los síntomas.

Los pacientes con EPOC deben recibir anualmente la vacuna contra la influenza con virus inactivados. La vacuna antineumocócica está indicada en los pacientes con EPOC de más de 65 años (una única aplicación) y en los enfermos de menos de 65 años (una segunda aplicación a los cinco años de la primera). El tratamiento de reemplazo con AAT está indicado en los enfermos jóvenes, con VEF_1 entre 35% y 60% del valor esperado, con enfisema y con deficiencia grave de la enzima (evidencia 1B).

La utilidad de la profilaxis antibacteriana con macrólidos en dosis bajas, dos a tres veces por semana, todavía no se definió. Igualmente, los resultados obtenidos con los mucolíticos y los antioxidantes no han sido concluyentes. Salvo casos especiales, los antitusígenos no están recomendados. Los opioides por vía oral y parenteral son útiles en los pacientes con EPOC en estadio terminal y disnea refractaria. El roflumilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4, mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de exacerbaciones agudas en ciertos pacientes con EPOC (evidencia 2B).

La oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD) aumenta la supervivencia de los enfermos con EPOC grave e insuficiencia respiratoria. En general, la OCD está indicada en los pacientes con $PaO_2 < 55$ mm Hg o en los sujetos con PaO_2 de 55 a 60 mm Hg, en combinación con poliglobulia, insuficiencia cardíaca derecha o hipertensión pulmonar. La oxigenoterapia durante el ejercicio disminuye la disnea y aumenta la tolerancia a la actividad física. La eficacia de este abordaje a largo plazo todavía no se estableció. En los enfermos con más del 30% del tiempo de sueño con $SpO_2 < 90\%$, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca o poliglobulia está indicada la oxigenoterapia durante la noche. La necesidad del suplemento de oxígeno durante los vuelos depende de la SpO_2 y de la PaO_2 en reposo; el nomograma de Gong y la prueba de simulación hipóxica son útiles en este contexto. El objetivo de la oxigenoterapia es mantener la $PaO_2 > 60$ mm Hg o la $SpO_2 > 90\%$.

Otros tratamientos

La rehabilitación respiratoria (RR) es útil en los enfermos con EPOC y síntomas persistentes. La RR reduce los síntomas y mejora la calidad de vida.

La educación apropiada de los enfermos es crucial para lograr el éxito de cualquier programa de RR. La corrección del peso es otro aspecto que debe considerarse en estos pacientes.

Los tratamientos quirúrgicos, para los enfermos que no han respondido en forma favorable a otras estrategias terapéuticas, consisten en la bullectomía, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante pulmonar. La bullectomía reduce la disnea y mejora el rendimiento en la PC6M. La bullectomía está especialmente indicada en los enfermos con bullas que ocasionan compresión parenquimatosa. La cirugía de reducción de volumen pulmonar sólo debe considerarse en algunos enfermos con enfisema heterogéneo, con predominio de los lóbulos superiores, y con VEF_1 y TLCO > 20%. En cambio, no está indicada en los pacientes con enfisema homogéneo y VEF_1 o TLCO < 20%. El trasplante pulmonar debe considerarse en los enfermos de menos de 65 años, con clase funcional III-IV y con expectativa de vida inferior a los dos años.

Tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC

Las exacerbaciones agudas son los agravamientos sostenidos de los síntomas que motivan cambios en el tratamiento farmacológico regular. Se caracterizan por el aumento de la disnea, de la tos, de la expectoración y de la purulencia del esputo. Los diagnósticos diferenciales incluyen el neumotórax, la tromboembolia venosa, la insuficiencia cardíaca, el derrame pleural y la neumonía. El papel de las infecciones bacterianas en las exacerbaciones agudas de la EPOC a menudo es difícil de precisar porque estos enfermos por lo general presentan colonización bacteriana persistente de las vías aéreas. Las exacerbaciones agudas de la EPOC se asocian con consecuencias importantes, clínicas y para los sistemas de salud. Los índices de mortalidad intrahospitalaria son cercanos al 10% y aumentan hasta un 25%, en los enfermos internados en unidades de cuidados intensivos (UCI). La complejidad del tratamiento se basa en las recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad Europea de Medicina Respiratoria: nivel 1, tratamiento ambulatorio; nivel 2, tratamiento intrahospitalario, y nivel 3, insuficiencia respiratoria y tratamiento en UCI.

En el primer caso, los broncodilatadores, los corticoides por vía sistémica y los antibióticos son las opciones farmacológicas posibles. Los glucocorticoides sistémicos acortan la recuperación, restauran el VEF_1 y permiten una corrección más rápida de la hipoxemia. Los antibióticos están indicados en los enfermos con expectoración purulenta y aumento de la disnea y del volumen del esputo. Las bacterias más frecuentemente involucradas en las infecciones de las vías aéreas inferiores son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Los virus de la influenza A y B, parainfluenza, rinovirus, coronavirus y virus respiratorio sincicial son responsables de las exacerbaciones agudas de la EPOC en alrededor del 25% de los casos. En las personas con EPOC muy grave puede haber infección por bacilos gramnegativos

(enterobacterias y *Pseudomonas* spp). La selección del antibiótico depende de su utilización anterior y de la sensibilidad local a los gérmenes involucrados con mayor frecuencia. *Pseudomonas aeruginosa* se aísla comúnmente en los enfermos con exacerbaciones agudas que requieren internación y con un VEF_1 < 50% del valor esperado. En los pacientes sin factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* se recomienda el tratamiento con moxifloxacina y levofloxacina. En las exacerbaciones agudas leves a moderadas están indicados los cursos más cortos de antibioticoterapia, con el objetivo de reducir la resistencia.

En los pacientes con exacerbaciones agudas que requieren internación, el riesgo de mortalidad se asocia con la aparición de acidosis respiratoria, con las enfermedades intercurrentes y con la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. Además del tratamiento con broncodilatadores, antibióticos y glucocorticoides se debe considerar la necesidad de la ventilación mecánica no invasiva (VNI), la utilización de heparina y el equilibrio hidroelectrolítico. El cultivo de esputo o el aspirado traqueobronquial son necesarios para identificar el patógeno involucrado. La VNI es el tratamiento de elección de la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica con determinados parámetros clínicos y de intercambio de gases. La VNI reduce la necesidad de intubación traqueal y la morbilidad y mortalidad asociadas con ésta, como también la duración de la internación. La VNI está especialmente indicada en los enfermos con $PaCO_2$ > 45 mm Hg, pH < 7.35, PaO_2 , FIO_2 < 200 y frecuencia respiratoria > 25 por minuto. La ventilación con dos niveles de presión (BiPAP) es eficaz, en tanto que la aplicación de presión positiva al final de la espiración representa otra modalidad adecuada para ciertos enfermos. Cuando la VNI fracasa o cuando su uso está contraindicado, por ejemplo en los enfermos con paro cardíaco o respiratorio, inestabilidad hemodinámica, neumotórax sin drenaje o con cirugía reciente de las vías respiratorias, está indicada la ventilación invasiva (VI); se recomienda la utilización de volúmenes corrientes bajos (5 a 7 ml/kg) y un tiempo espiratorio prolongado (12 a 15/min) con la finalidad de evitar el atrapamiento aéreo y disminuir la hiperinsuflación dinámica y el daño vinculado con la sobredistensión. La prueba de respiración espontánea debe realizarse en forma diaria, de modo tal de retirar la VI lo antes posible.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137002

 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

6 - Implementación de Terapias Antiinfecciosas para las Bronquiectasias

Mandal P, Hill A

Lancet Respiratory Medicine 1(1):5-6, Mar 2013

Las bronquiectasias fueron descritas por primera vez en 1819. No obstante, aún sigue siendo una enfermedad poco estudiada y, de hecho, llama la atención la escasa cantidad disponible de ensayos controlados y aleatorizados sobre el tema. Por ejemplo, una búsqueda bibliográfica llevada a cabo en Pubmed en diciembre de 2012 arrojó un total de 3 253 estudios sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 5 405 sobre cáncer de pulmón, 8 748 sobre asma, y sólo 133 sobre bronquiectasias.

En 2012 se lograron algunos avances en la investigación de las bronquiectasias, especialmente en relación con la implementación de nuevos tratamientos destinados a interrumpir el ciclo de inflamación bronquial e infección presente en dicha enfermedad.

Se ha postulado que tanto la infección como la inflamación de las vías aéreas son la clave del círculo vicioso descrito en 1984. Los autores del presente trabajo evaluaron 385 pacientes estables con bronquiectasias y notaron que la carga bacteriana afecta la inflamación bronquial y sistémica. La respuesta inflamatoria de las vías aéreas (representada por la presencia de mieloperoxidasa y elastasa de neutrófilos en esputo, además de interleuquina 8, interleuquina 1 beta y factor de necrosis tumoral alfa) se hace evidente a partir de las 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml, y se incrementa con el aumento de la carga bacteriana. La respuesta inflamatoria sistémica (aumento en las concentraciones de selectina E, molécula de adhesión intercelular 1 y molécula de adhesión celular vascular) no se hace evidente hasta que la carga bacteriana es de al menos 10^7 UFC/ml.

Clínicamente, los pacientes que cuentan con cargas bacterianas más elevadas tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud, además de presentar un mayor número de exacerbaciones e internaciones.

Estos hallazgos avalan la hipótesis del ciclo de inflamación e infección. El objetivo de esta investigación es evaluar si la implementación de un tratamiento antiinfeccioso es capaz de romper este ciclo mediante la reducción o la eliminación de la carga bacteriana.

Un estudio en fase II, a doble ciego, aleatorizado y controlado evaluó la implementación de una terapia a corto plazo con antibióticos inhalables en 124 pacientes con bronquiectasias, crónicamente infectados con microorganismos potencialmente patógenos. En más de la mitad de los pacientes, la infección era causada por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento consistió en la administración de 32.5 mg de polvo seco de ciprofloxacina o placebo con inhalador de polvo seco, dos veces al día, por 28 días. Al finalizar el tratamiento, los pacientes que recibieron ciprofloxacina

obtuvieron una reducción de más de tres veces en la carga bacteriana (equivalente a más del 99.9% de reducción), en comparación con los que recibieron placebo. En el 35% de los participantes medicados con el antibiótico se logró la erradicación del patógeno, en comparación con sólo un 8% de los del grupo control. La ciprofloxacina inhalada fue bien tolerada y no se informó la presencia de broncoespasmos, efecto colateral referido con frecuencia en estudios previos con pacientes tratados con antibióticos nebulizados. Más allá de estos resultados alentadores, aún se requieren más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo de esta forma de tratamiento.

Asimismo, un estudio controlado y aleatorizado a largo plazo investigó los beneficios clínicos y antiinflamatorios de la terapia antibiótica inhalable continua por un año. En este caso, 65 pacientes infectados crónicamente con microorganismos potencialmente patógenos (*P. aeruginosa*, en el 37% al 48% de los casos) recibieron 80 mg de gentamicina en nebulización dos veces al día *versus* solución salina al 0.9% por 12 meses. La gentamicina logró eliminar temporalmente *P. aeruginosa* en el 31% de los pacientes infectados con este microorganismo y en el 93% de los pacientes infectados con otros microorganismos potencialmente patógenos. En los casos en que no se llegó a la eliminación del patógeno, de todos modos se alcanzó una reducción significativa de la carga bacteriana. La eliminación o reducción de la carga bacteriana dio como resultado una disminución en la inflamación de las vías aéreas y en la concentración de la molécula de adhesión intercelular 1, lo que, a su vez, generó una reducción en la frecuencia de exacerbaciones y una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud. Si bien no se informaron efectos adversos graves, el 6% de los pacientes no toleró la nebulización con el antibiótico a pesar de la terapia broncodilatadora adyuvante implementada para tal fin. Asimismo, en el período de seguimiento de 3 meses posteriores a la conclusión del tratamiento, los pacientes sufrieron recaídas, lo que indica que el tratamiento debe ser continuo o que no debe interrumpirse por intervalos mayores a los tres meses.

En vista de los efectos adversos potenciales de la terapia antiinfecciosa, otros investigadores dedicaron sus esfuerzos a hallar un tratamiento antiinflamatorio como alternativa para interrumpir el ciclo de inflamación e infección. En un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado se investigó la eficacia a largo plazo de la azitromicina como antiinflamatorio en pacientes con al menos una exacerbación en el año previo. En el estudio participaron 141 sujetos; la mitad de ellos recibió 500 mg de azitromicina tres veces por semana o placebo durante seis meses. En el grupo de los participantes que recibieron la droga, el 48% de 71 pacientes se encontraban crónicamente infectados con un microorganismo potencialmente patógeno. Aunque no se informaron efectos adversos graves,

el 27% de los pacientes que recibieron azitromicina informaron efectos adversos gastrointestinales (a consecuencia de lo cual el 3% debió interrumpir el tratamiento). El tiempo transcurrido hasta que al menos el 25% de los pacientes tuvo una exacerbación fue mucho más prolongado en el grupo medicado con azitromicina, en comparación con el grupo placebo, y este efecto persistió por seis meses luego de finalizado el tratamiento.

Aún se requieren más estudios para evaluar la seguridad a largo plazo de ambos tratamientos, el antiinfeccioso y el antiinflamatorio, así como para investigar los efectos locales y sistémicos, los patrones de resistencia bacteriana y el efecto sobre la micobacteria no tuberculosa. Estas micobacterias ha sido hallada en algunos pacientes, y los macrólidos son parte importante de su tratamiento. No obstante, a nivel internacional existe preocupación por la posibilidad de que la terapia prolongada con macrólidos pueda llevar a la aparición de resistencia en este tipo de micobacterias.

Los resultados de los mencionados estudios demuestran que es posible interrumpir el ciclo de inflamación e infección mediante la implementación de tratamientos con agentes antiinfecciosos y antiinflamatorios. Sin embargo, la seguridad a largo plazo de este tipo de terapias aún es desconocida.

Por lo tanto, se requieren más estudios para evaluar diferentes cuestiones en relación con este tipo de terapias. De los aspectos que deben ser investigados, aún queda por definir cuál es el período óptimo de tratamiento, cuáles son los mejores agentes a utilizar, si el tratamiento dual con antiinflamatorios y antiinfecciosos es más eficaz que la monoterapia, cuál es la mejor modalidad y frecuencia en la implementación del tratamiento y, por último, si deben existir períodos de interrupción de la terapia o si ésta debe ser continua. La respuesta a éstos y a otros interrogantes contribuirá a mejorar el manejo terapéutico de las bronquiectasias.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136064

7 - Eficacia y Seguridad de la Combinación de Budesonida y Formoterol en Pacientes Asmáticos Adultos de Alto Riesgo

Patel M, Pilcher J, Beasley R y colaboradores

Lancet Respiratory Medicine 1(1):32-42, Mar 2013

El pilar del tratamiento de los pacientes con asma moderada a grave es el uso combinado de corticoides y beta dos agonistas de acción prolongada, combinados por vía inhalatoria. Estos fármacos se indican en dosis fijas estándar a las que se suma el uso de beta dos agonistas de acción rápida cuando es necesario aliviar la exacerbación de los síntomas. Otra posibilidad es utilizar un único esquema terapéutico para el tratamiento basal y el alivio sintomático en las crisis.

La combinación de budesonida y formoterol por vía inhalatoria puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y de rescate; esta estrategia de tratamiento, denominada en inglés *Single combination budesonide-formoterol inhaler maintenance and reliever therapy*, se conoce como SMART.

Se ha comprobado que el esquema de tratamiento SMART reduce la intensidad de las crisis asmáticas graves en sujetos adultos, pero se desconoce si las dosis altas de corticoides y beta dos agonistas aumentan el riesgo de efectos adversos.

La hipótesis de los autores fue que con el tratamiento con el esquema SMART los pacientes tendrían menos riesgo de presentar episodios con uso elevado de beta dos agonistas, pero que, cuando éstos sucedieran, serían menos proclives a buscar asistencia médica. Además, se plantearon si la reducción de las exacerbaciones asmáticas graves tendría como consecuencia una mayor exposición sistémica a los corticoides.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar si las dosis altas de corticoides y beta dos agonistas disminuían las consultas médicas necesarias ante exacerbaciones graves y si la reducción de las crisis se lograba a expensas de la mayor exposición sistémica a corticoides.

El estudio se realizó durante 24 semanas en cuatro centros de atención primaria y un hospital, en Nueva Zelanda. Participaron pacientes de 16 a 65 años que habían presentado un episodio reciente de exacerbación de su asma.

Los criterios de exclusión fueron el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el inicio de los síntomas respiratorios después de los 40 años o el antecedente de fumar al menos 10 paquetes de cigarrillos por año.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo de tratamiento SMART o a un esquema terapéutico de dosis fija estándar.

El tratamiento en el grupo SMART consistió en dos aplicaciones de budesonida y formoterol (200 µg y 6 µg, respectivamente, por aplicación) dos veces por día, administradas con inhalador de dosis medida (MDI por su sigla en inglés), con una aplicación adicional, según necesidad, para aliviar los síntomas agudos. Como tratamiento del grupo estándar se administró el mismo esquema de mantenimiento; sin embargo, como terapia de rescate se indicaron una o dos inhalaciones de salbutamol (100 µg por aplicación).

Los dispositivos para las inhalaciones se supervisaron electrónicamente para medir la utilización real de los fármacos. El criterio primario de evaluación fue la proporción de participantes que presentó al menos un episodio que demandó el uso intensivo de beta dos agonistas. Esos episodios se definieron en el grupo SMART por el uso de más de ocho aplicaciones diarias de la combinación de budesonida y formoterol sumadas a las cuatro dosis de mantenimiento, y en el grupo de tratamiento estándar como el uso de más de 16 aplicaciones de salbutamol en el día.

Participaron en la investigación un total de 303 pacientes, de los cuales 151 fueron asignados

aleatoriamente al grupo SMART y 152 al grupo de terapia estándar. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de participantes que presentaron al menos un episodio que motivara el uso elevado de beta dos agonistas: 84 (56%) en el grupo SMART y 68 (45%) en el grupo estándar. Los pacientes del grupo SMART requirieron menos días con dosis mayores de medicación, con una media de 5.1 días.

Entre los pacientes que presentaron al menos un episodio de aumento en el uso de la medicación, en el grupo SMART el número de días sin solicitar atención médica fue menor que en el grupo estándar ($p = 0.001$).

Con la estrategia de tratamiento SMART la exposición a corticoides inhalables fue mayor (943.5 μg de budesonida por día), mientras que en el grupo de tratamiento estándar fue de 684.3 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($p=0.006$). Sin embargo, la exposición a los corticoides orales fue menor y no se presentaron diferencias significativas en la exposición compuesta a corticoides sistémicos, con un equivalente a 793.7 mg de prednisona por año en el grupo SMART y 772.1 mg en el grupo de tratamiento estándar.

Se observó que los participantes del grupo SMART presentaron menos crisis asmáticas graves que los del grupo control ($p = 0.004$). Los pacientes en ambos grupos utilizaron poco el tratamiento de mantenimiento, pero esto ocurrió en menor grado en el grupo de intervención, lo que pudo contribuir a la reducción del riesgo de presentar exacerbaciones graves.

Los participantes conformaban una población en riesgo de presentar crisis asmáticas graves. En el año previo, el 92% había padecido al menos un episodio y un 39% presentó dos o más. Uno de cada cuatro enfermos se autoadministró 32 aplicaciones por día de salbutamol o un fármaco equivalente, al menos en una oportunidad durante el estudio. Además, los pacientes con mayor uso intensivo de la medicación de rescate no realizaron consultas médicas en las siguientes 48 horas en un 90% de los casos, a pesar de las recomendaciones recibidas. Estos hallazgos muestran que el uso excesivo de los beta dos agonistas sin supervisión médica en pacientes con riesgo de presentar crisis asmáticas graves es un hecho frecuente.

En este estudio, los autores consideraron que el uso excesivo de beta dos agonistas fue una medida indirecta del riesgo de mortalidad. Por tal motivo, les preocupó que el formoterol tuviera una actividad intrínseca mayor que el salbutamol, que podría resultar en mayores efectos adversos asociados con su uso excesivo, por lo cual proponen realizar estudios con mayor poder estadístico para descartar este riesgo.

El uso de los monitores electrónicos permitió medir los riesgos potenciales asociados con las dosis altas de corticoides y beta agonistas inhalados. Se obtuvieron datos completos a partir de los monitores y de los registros clínicos, lo cual disminuyó los sesgos ocasionados por la falta de datos.

Los autores sostienen que el esquema de tratamiento SMART presenta un buen equilibrio entre los beneficios y los riesgos potenciales, por lo que puede recomendarse su uso en adultos asmáticos con riesgo de padecer exacerbaciones graves de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136065

8 - Amiloidosis Pulmonar y Enfermedad Pulmonar Quística en los Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario

Baqir M, Kluka E, Ryu J y colaboradores

Respiratory Medicine 107(4):616-621, Abr 2013

La infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas es el trastorno que define el síndrome de Sjögren (SS); los síntomas consisten en xerostomía, queratoconjuntivitis sicca e hipertrofia de la glándula parótida. El SS secundario se observa en los pacientes con otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide. El SS primario afecta fundamentalmente a las mujeres, con una incidencia de 3% a 4%. El SS primario se asocia con diversas manifestaciones extraglandulares cutáneas, renales, pulmonares, vasculares y neurológicas. Las alteraciones pulmonares más comunes, en los pacientes con SS primario, incluyen enfermedad pulmonar intersticial, trastornos de las vías aéreas, enfermedad linfoproliferativa y pleural y trastornos vasculares. Diversos trabajos anteriores revelaron que la enfermedad pulmonar quística (EPQ), en los pacientes con SS, habitualmente se acompaña de neumonía intersticial linfocítica y bronquiolitis folicular; en cambio, la amiloidosis sólo se ha referido ocasionalmente.

En el presente trabajo, los autores analizaron la relación entre la amiloidosis pulmonar y la EPQ en pacientes con SS primario.

Se identificaron 8 pacientes (7 mujeres) con SS primario y amiloidosis pulmonar asistidos en la *Mayo Clinic* de Rochester entre 1997 y 2010. Todos los enfermos reunían los criterios que se utilizan en la actualidad para establecer el diagnóstico de SS primario. La amiloidosis pulmonar se diagnosticó mediante biopsias pulmonares obtenidas por broncoscopia o quirúrgicamente. A partir de las historias clínicas se obtuvo información acerca de la edad, el sexo, el tabaquismo, las manifestaciones clínicas iniciales, los hallazgos en los estudios por imágenes y los diagnósticos.

En los estudios por imágenes se analizaron las alteraciones pulmonares, pleurales y del hilio y el mediastino. Las primeras consistieron en nódulos, opacidades reticulares, engrosamiento septal interlobular, opacidades en vidrio esmerilado, consolidación, quistes, imágenes en panal de abejas y enfisema. Para los nódulos se tuvieron en cuenta el número (solitarios, 2 a 10 y más de 10), la atenuación (sólidos, semisólidos y con patrón en vidrio esmerilado), los márgenes (lisos o irregulares), la superficie

pulmonar afectada (< 10%, 10% a 40% y > 40%), la distribución pulmonar (unilaterales, bilaterales asimétricos y bilaterales simétricos) y la localización axial (central, subpleural y perilinfática) y cefalocaudal (superior, inferior o difusa). Para las alteraciones radiográficas restantes se consideraron la magnitud, la distribución y la localización. El tamaño de los quistes y de las imágenes en panal de abejas se clasificó en < 5 mm, 6 a 10 mm, 11 a 20 mm y más de 20 mm. Para el hilio y el mediastino, el parámetro principal de análisis fue la presencia de adenopatías (> 10 mm). Los estudios histopatológicos se realizaron con tinción con hematoxilina y eosina y con rojo Congo. En 7 pacientes se realizaron estudios inmunohistoquímicos o hibridación fluorescente *in situ* para descartar linfomas. La amiloidosis se diagnosticó por inmunohistoquímica o con cromatografía líquida y espectrometría de masa: componente sérico amiloide P, proteína amiloide sérica A, transtirretina, beta-2 microglobulina y cadenas livianas kappa y lambda de inmunoglobulinas.

Mediante biopsias pulmonares se estableció el diagnóstico de amiloidosis pulmonar en 8 pacientes no fumadores con SS primario; la mediana de edad de los enfermos fue de 55 años. Cuatro pacientes referían tos y disnea, en tanto que en los 4 sujetos restantes, el diagnóstico se realizó en forma accidental por el hallazgo de alteraciones radiológicas. Dos pacientes tenían síntomas asociados con sequedad de las mucosas y 2 enfermos presentaban hipertrofia de la parótida. En todos los casos se detectaron anticuerpos anti-SS-A/Ro y anti-SS-B/La. La electroforesis sérica sólo reveló gammapatía biclonal en un paciente; la electroforesis del suero y de la orina fue negativa en los casos restantes. Sólo un enfermo sintomático con compromiso nodular y quístico extenso fue tratado con rituximab; los pacientes restantes no recibieron terapia específica para la amiloidosis o para los linfomas del tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT [*mucosa-associated lymphoid tissue*]).

La radiografía de tórax mostró, en 7 sujetos, imágenes nodulares u opacidades intersticiales; en 2 de los 8 pacientes se observaron lesiones quísticas. La tomografía computarizada (TAC) mostró quistes parenquimatosos en los 8 pacientes. En 6 casos, los quistes fueron bilaterales y asimétricos; los pacientes con quistes unilaterales tuvieron un único quiste o 2 quistes. En los 6 enfermos con compromiso bilateral, 4 presentaron compromiso quístico con predominio de los lóbulos pulmonares inferiores, en tanto que, en 2 pacientes, los quistes fueron difusos; no se encontró compromiso subpleural, central o perilinfático. En un sujeto, el quiste más importante fue de menos de 5 mm; en 4 pacientes, éste fue de 6 a 10 mm, en tanto que en 3 enfermos, la imagen quística principal tuvo 11 a 20 mm.

La TAC mostró 2 nódulos o más en los 8 enfermos; en 4 de ellos se comprobó atenuación mixta, con componentes sólido, semisólido y en vidrio esmerilado. En los 4 enfermos restantes sólo se observaron nódulos sólidos. Los nódulos variaron en tamaño desde < 5 mm a más de 10 mm; se comprobó un nódulo con

cavitación. En un paciente, algunos de los nódulos de mayor tamaño estuvieron parcialmente calcificados. Los nódulos fueron bilaterales y asimétricos en los 8 enfermos; en 5 pacientes, los nódulos afectaron predominantemente los lóbulos pulmonares inferiores. En 2 sujetos se observaron opacidades en vidrio esmerilado, como una zona solitaria de atenuación que comprometía menos del 10% de la superficie pulmonar. No se detectaron otras alteraciones pulmonares.

Para 4 pacientes con nódulos sólidos se dispuso de TAC realizadas durante el seguimiento. La evolución de los nódulos fue sumamente variable; algunos permanecieron estables, otros presentaron cavitación y otros disminuyeron o aumentaron de tamaño en el transcurso de los 68 meses de seguimiento. En un caso, los nódulos se incrementaron en tamaño y número. En los 4 pacientes con nódulos mixtos, la evolución también fue diversa. En un sujeto, el nódulo cavitado observado inicialmente en la TAC se transformó en sólido.

Un enfermo presentó nuevas estructuras quísticas durante el seguimiento. Los quistes se mantuvieron estables o aumentaron de tamaño en 6 y 2 pacientes, respectivamente. Las imágenes en vidrio esmerilado se mantuvieron estables (n = 1) o disminuyeron en tamaño (n = 1). Los nódulos no se transformaron en quistes en ningún paciente.

Seis enfermos fueron sometidos a TAC por emisión de positrones (PET); se comprobó captación marginal de ¹⁸F-2-desoxiglucosa (FDG) en un único nódulo. Las pruebas funcionales pulmonares fueron normales en 6 enfermos; un paciente presentó compromiso leve y otro, tuvo un patrón mixto.

En los 8 enfermos se confirmó la presencia de amiloide en las biopsias pulmonares, mediante la tinción con rojo Congo, inmunohistoquímica y espectrometría de masa. En 7 enfermos se comprobaron cadenas livianas kappa y en 3 pacientes, el componente amiloide se vinculó con linfoma MALT: en 2 casos con restricción de las cadenas livianas kappa y, en un enfermo, con restricción de las cadenas livianas lambda en las células plasmáticas. En 2 de los 5 pacientes sin linfoma MALT se comprobó bronquiolititis folicular e hiperplasia linfoide (1 en cada caso); los 3 enfermos restantes sólo presentaron depósito de amiloide. No se comprobó neumonía intersticial linfocítica en ningún caso. En todos los pacientes, los nódulos se vincularon con el depósito amiloide, en asociación con infiltrados linfoides o sin éstos.

En el presente estudio en pacientes con SS primario, la amiloidosis pulmonar se asoció con lesiones quísticas y nódulos; la primera vinculación tiene relevancia diagnóstica importante, ya que, en los enfermos con SS primario, los quistes suelen considerarse secundarios a neumonía linfocítica intersticial y, por lo tanto, no se realizan biopsias. En el presente trabajo, casi la mitad de los pacientes tuvo linfomas MALT.

Aunque el SS se considera un trastorno inflamatorio crónico, actualmente se lo incluye en el grupo de enfermedades linfoproliferativas, con un amplio

espectro clínico, desde la infiltración linfocítica policlonal de las glándulas salivales hasta la proliferación oligoclonal o monoclonal de linfocitos B, como en el caso de la gammapatía monoclonal, la amiloidosis por cadenas livianas y los linfomas malignos.

El compromiso pulmonar, en los pacientes con SS primario, se reconoce cada vez mejor; se caracteriza por alteraciones parenquimatosas, pleurales, vasculares o de las vías aéreas. En los enfermos con SS primario, el depósito de amiloide no sólo se produce en los pulmones, sino también en la piel, en los riñones, en las mamas, en la lengua y en los ganglios linfáticos.

Los 8 pacientes con SS primario y amiloidosis pulmonar descritos en la presente ocasión presentaron quistes y nódulos en los estudios por imágenes; todos tuvieron AL, habitualmente asociada con enfermedad nodular.

Los mecanismos que participan en la formación de los quistes no se conocen, pero es posible que las células inflamatorias y la obstrucción de los bronquiolos tengan algún papel en este sentido. De hecho, en un estudio los quistes aparecieron en forma distal a los bronquiolos obstruidos por el depósito de amiloide y la infiltración celular linfoproliferativa. Además, los quistes suelen estar cubiertos por células epiteliales bronquiales y no por epitelio alveolar. La destrucción de las paredes de los alvéolos también podría contribuir en la formación de las estructuras quísticas. Un grupo de investigadores sugirió que las metaloproteinasas liberadas por los macrófagos generarían elastólisis y quistes en las enfermedades pulmonares caracterizadas por el depósito de cadenas livianas de las inmunoglobulinas. Si bien se comprueba captación de FDG en la mayoría de los enfermos con linfomas MALT, en 5 de los 6 de los sujetos sometidos a PET en el presente estudio, la captación fue negativa; sólo un paciente (con linfoma MALT pulmonar) presentó captación en el límite de la positividad.

El diseño retrospectivo del estudio y la muestra reducida de enfermos fueron algunas de las limitaciones del presente trabajo. Sin embargo, los resultados en conjunto sugieren que las lesiones pulmonares nodulares y quísticas en los enfermos con SS primario pueden representar amiloidosis pulmonar y, en ocasiones, linfomas MALT.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136079



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 2 (2014) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las principales vinculaciones entre la apnea obstructiva del sueño y los eventos cardiovasculares?	A) La apnea obstructiva del sueño se asocia con hipertensión arterial. B) La apnea obstructiva del sueño aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca. C) La apnea obstructiva del sueño aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular. D) Todas ellas.
2	¿Cuáles son los factores que predicen la respuesta al tratamiento con corticoides, en los pacientes con asma?	A) La fracción exhalada de óxido nítrico. B) La presencia de pruebas cutáneas positivas. C) La respuesta positiva a los broncodilatadores. D) Todos ellos.
3	¿Cuáles de estos fármacos son eficaces en el tratamiento de la tuberculosis?	A) Pirazinamida. B) Etambutol. C) Rifampicina. D) Todos los anteriores.
4	La actividad de los músculos inspiratorios puede inducir fatiga, tanto en éstos como en los músculos no respiratorios, por cambios centrales a nivel espinal o supraespinal. ¿Cómo se define, en general, la fatiga?	A) La fatiga se define como la pérdida de fuerza, velocidad o ambas. B) Como la pérdida de fuerza, sin disminución de la velocidad. C) Como la pérdida sólo de velocidad. D) Como la pérdida de al menos 50% de energía cinética.
5	¿Cuáles son los fármacos más importantes para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?	A) Los beta 2 agonistas de acción corta. B) Los beta 2 agonistas de acción prolongada. C) Los anticolinérgicos. D) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas ellas.	La información en conjunto confirma que la apnea obstructiva del sueño se asocia con todas estas complicaciones cardiovasculares.	D
2	Todos ellos.	Todos estos factores predicen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con corticoides. La fracción exhalada de óxido nítrico tiene un valor predictivo particularmente alto.	D
3	Todos los anteriores.	De los fármacos antituberculosos de primera línea, 4 (generalmente, rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) están incluidos en la mayoría de los protocolos terapéuticos, en forma conjunta, al menos por los primeros 2 meses de tratamiento.	D
4	La fatiga se define como la pérdida de fuerza, velocidad o ambas.	La fatiga se define como la pérdida de fuerza, velocidad o ambas, del músculo, con menor carga muscular y en forma reversible mediante reposo.	A
5	Todos ellos.	Los broncodilatadores son los principales fármacos para el tratamiento de la EPOC.	D