

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 25 No. 3 AÑO 2013



EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Aspectos sobre tratamiento, detección y costos en el enfoque de la hipertensión arterial pulmonar. *Página 133*

Artículos originales

Búsqueda de pacientes con hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario San Ignacio. *Página 140*

Artículo de revisión

Vasodilatadores pulmonares. Parte 2. *Página 157*

Presentación de casos

Tuberculosis pericárdica: reporte de caso y revisión de la literatura. *Página 165*

Clubes de revista

Evaluación de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT), interferón gamma, adenosín deaminasa e inmunoglobulina A para el diagnóstico de tuberculosis pleural. *Página 178*

PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 25 N° 3 AÑO 2013

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 6231798 Fax: 6231803 E-mail: asoneumocito@etb.net.co
www.asoneumocito.org / E-mail Editor: revistacolneumologia@gmail.com.
Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.
Incluida en SIBRA
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2011 - 2013

PRESIDENTE
Rubén Darío Contreras Páez
VICEPRESIDENTE
Carlos Ernesto Garavito Barandica
SECRETARIO
Harol Trujillo Bocanegra
TESORERO
Augusto A. Rodríguez Florez
FISCAL
Luis Fernando Giraldo Cadavid

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE
Diego Miguel Celis Mejía
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR
Maximiliano Parra
PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE
Diego H. Pardo Pinzón
PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL
Carlos A. Machado Romero
PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL
Nelson Páez Espinel

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Milena García

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Eli Martínez
Jully Mariana Sánchez
Mauricio Orozco-Levy
Alejandro Casas

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Agustín Castillo B.
Fernando Londoño P.
Pablo Latorre T.

Darío Maldonado G.
Paulina Ojeda L.
Pedro M. Pacheco A.
Gilberto Rueda P.
Carlos Salgado T.
Carlos Torres D.
Humberto Varón A.

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi
Tel.: 476 2800
E-mail: cilarussi@hotmail.com

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

INDICACIONES A LOS AUTORES

1. La **REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA** es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax y publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa autorización del Comité Editorial.
2. La Revista Colombiana de Neumología se acoge a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 34-49).
3. Los trabajos enviados para publicación deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista. Una vez publicados, los artículos pasan a ser propiedad editorial de la Revista y su reproducción total o parcial, a través de otro medio de divulgación, debe contar con la aprobación de la Dirección de la Revista y dar crédito a la publicación original.
4. Todo material enviado para publicación se remitirá en original y copia y será acompañado por una carta en la cual conste que el material es inédito y que no se encuentra en revisión para ser publicado en otro medio; en la carta deberá constar también que todos los autores están de acuerdo con la publicación y deberá ir firmada por el autor principal. El (los) autor(es) deben(n) guardar copia de todo el material enviado.
5. Indique la sección de la Revista en la cual considera que su artículo podría ser incluido. Seleccione dentro de las siguientes: Editorial, Artículos originales, Revisión de tema, Actualización, Presentación de casos, Temas de actualidad, Notas históricas y culturales, Comunicaciones breves, Notas técnicas, Cartas al Editor, Tribuna de los capítulos o Broncos-copia: imagen y discusión.
6. El material recibido será sometido a evaluación por el Comité Editorial. Si existen sugerencias de modificación, adición o supresión al fondo de un artículo (métodos, resultados o conclusión), éstas serán comunicadas a los autores, quienes las podrán acoger y enviar nuevamente el material. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar una publicación que no reúna los criterios científicos exigidos por la Revista. Igualmente, la Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma a los artículos, sin previa comunicación (p.e.: revisión de estilo, posición de tablas y figuras, etc...).
7. Los trabajos deben ser escritos a máquina, en papel blanco tamaño carta, empleando una sola cara del papel, con tinta negra y a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4cm. Es deseable la reproducción por computador, la cual debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales. En este caso el material debe ser enviado, además del impreso, en disquete, indicando el programa en que fue trabajado, así como el nombre del archivo.
8. En el caso de artículos originales, cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: página del título, resumen, resumen en inglés (summary), palabras claves, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada una en página separada con su título y notas explicativas) y figuras (cada una en página se-parada con su título y notas explicativas).
9. En la primera página se incluye el título, los autores y la(s) institución(es) en la cual se realizó el estudio. El título debe ser lo más corto posible y que refleje el contenido del artículo; el nombre de los autores debe ser completo e ir acompañado del cargo más importante de cada uno de ellos. Los nombres de las instituciones deben anotarse completamente, sin olvidar la ciudad sede de ellas. Se debe señalar el nombre y dirección del autor a cargo de la correspondencia.
10. En la primera página se deben especificar las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, drogas, equipos, etc... provenientes de fuentes diferentes a los mismos autores e instituciones ejecutores del trabajo. Se anotará especialmente en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada, si existen o no conflictos de interés.
11. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: introducción, objetivos, diseño, material y métodos, resultados y conclusiones. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse. Los anteriores lineamientos se aplican al resumen en inglés, que se titulará: summary.
12. El texto debe incluir: introducción, material y métodos, resultados y discusión. La introducción debe ser breve e incluir referencias. En material y métodos debe anotarse: el diseño del trabajo; deben referenciarse los métodos, técnicas o procedimientos previamente descritos; cuando se informen estudios o experimentos en humanos se debe indicar si los procedimientos utilizados siguen las normas del Comité de Ética e Investigaciones de la institución donde se realizaron, de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975. Los estudios que pretendan comprobar efectividad de una droga o terapia, deberán ser siempre aleatorizados y dobleciegos. Si no cumplen este requisito los autores dejarán constancia de que es un trabajo descriptivo que no permite concluir sobre eficacia. No mencione nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica. No olvide mencionar los métodos de análisis estadístico empleados. Procure hacer los comentarios a los resultados dentro de la discusión y no dentro de los mismos resultados, los cuales deben ser presentados lo más concisamente posible.
13. Las referencias bibliográficas se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se anotan bajo el título Bibliografía.

Conservando el rigor científico, es aconsejable incluir en las referencias a autores y publicaciones nacionales. Las principales revistas nacionales tienen una abreviatura sugerida para ser referenciadas. La abreviatura de la Revista Colombiana de Neumología es Rev Colomb Neumol. Las referencias se escribirán de acuerdo con las siguientes indicaciones:

- a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación; volumen: páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 90-94.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Neumología. 2ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1979: 275.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Weinstein L, Swart MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; WB Saunders, 1974: 457-472.
14. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras; se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de coloración y el aumento utilizados.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 15. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, summary, introducción, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones.
 17. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 18. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definida en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se deben presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 19. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la Revista Colombiana de Neumología.
 20. En la Sección: Tribuna de los Capítulos se publicarán artículos breves surgidos de la actividad científica de los diferentes capítulos de la Sociedad Colombiana de Neumología. En el caso de artículos de carácter no científico, su publicación quedará sujeta a la aprobación del Comité Editorial y, si es el caso, de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad.
 21. Para incluir presentaciones en la Sección: Broncoscopia, Imagen y discusión, se deberá enviar un resumen corto del caso presentado, con las fotos respectivas, preferiblemente en diapositiva, y de la mejor calidad posible, y al final una breve discusión centrada en la presentación endoscópica de la entidad en mención.
 22. El título resumido del artículo publicado aparece en las páginas pares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de 5 palabras.
 23. Las ideas, conclusiones, comentarios, etc, expresados por los diferentes autores no representan necesariamente posiciones de la Sociedad Colombiana de Neumología ni de su Revista. Por lo tanto, éstas no asumen responsabilidad alguna por las ideas expuestas por los autores. En caso de opiniones, posiciones, pautas o recomendaciones presentadas oficialmente por la Sociedad Colombiana de Neumología, se explicitará claramente.

Neumología

VOLUMEN 25 N° 3 AÑO 2013

CONTENIDO

EDITORIALES

- Aspectos sobre tratamiento, detección y costos en el enfoque de la hipertensión arterial pulmonar 133
Manuel Benavides Luna, Adriana Torres Navas, Carlos Arias Barrera
- Tuberculosis resistente y extrapulmonar: dos retos para el médico de hoy 136
Juan Carlos Rojas Puentes

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Búsqueda de pacientes con hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario San Ignacio 140
Darío Londoño, Claudio Villaquirán, Elena Mora Figueroa
- Determinación de los costos directos e indirectos en hipertensión pulmonar en Colombia 145
Darío Londoño, Claudio Villaquirán, Rubén Dueñas, Efraín Gómez, Paola Coral

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Vasodilatadores pulmonares. Parte 2 157
Clara Patricia García

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Tuberculosis pericárdica: reporte de caso y revisión de la literatura 165
María Isabel Arbeláez, Jairo Andrés Fonseca, Erika Paola Vergara, Paulina Ojeda, Francisco González, Oscar Alberto Sáenz, Juan Carlos Martínez, Diego Pinto, Diego Díaz, Paola Bonilla
- Tuberculosis multirresistente 170
Luis Eduardo Ramírez Bejarano, Julia Edith Chamorro Ortega

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Enfisema 174
Ana Cristina Manzano D, Olga Milena García, Carlos Celis Preciado

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Metástasis endobronquiales de carcinoma broncogénico 177
Alejandra Cañas

CLUBES DE REVISTA

- Evaluación de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT), interferón gamma, adenosín deaminasa e inmunoglobulina A para el diagnóstico de tuberculosis pleural 178
María Fernanda Buitrago Rodríguez, Olga Milena García
- El uso de macitentan disminuye la mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar 181
Edward Cáceres Méndez, Claudio Villaquirán

Neumología

VOLUMEN 25 N° 3 AÑO 2013

CONTENTS

EDITORIALS

- Some aspects of the treatment, detection, and costs of focusing on pulmonary arterial hypertension 133
Manuel Benavides Luna, Adriana Torres Navas, Carlos Arias Barrera
- Resistant and extrapulmonary tuberculosis: two challenges for today's clinician 136
Juan Carlos Rojas Puentes

ORIGINAL ARTICLES

- Search for patients with pulmonary hypertension at the Hospital Universitario San Ignacio 140
Darío Londoño, Claudio Villaquirán, Elena Mora Figueroa
- Identification of direct and indirect costs in pulmonary hypertension in Colombia 145
Sandra Milena Ramírez, Luis Felipe Uriza, Darío Londoño

TOPICS REVIEW

- Pulmonary Vasodilators. Part 2 157
Clara Patricia García

CASE REPORTS

- Tuberculous pericarditis: case report and literature review 165
María Isabel Arbeláez, Jairo Andrés Fonseca, Erika Paola Vergara, Paulina Ojeda, Francisco González, Oscar Alberto Sáenz, Juan Carlos Martínez, Diego Pinto, Diego Díaz, Paola Bonilla
- Drug resistant tuberculosis 170
Luis Eduardo Ramírez Bejarano, Julia Edith Chamorro Ortega

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Enfisema 174
Ana Cristina Manzano D, Olga Milena García, Carlos Celis Preciado

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Metástasis endobronquiales de carcinoma broncogénico 177
Alejandra Cañas

JOURNAL CLUB

- Assessment of real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), interferon gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for diagnosing pleural tuberculosis 178
María Fernanda Buitrago Rodríguez, Olga Milena García

Aspectos sobre tratamiento, detección y costos en el enfoque de la hipertensión arterial pulmonar

Some aspects of the treatment, detection, and costs of focusing on pulmonary arterial hypertension

MANUEL BENAVIDES LUNA, MD⁽¹⁾; ADRIANA TORRES NAVAS, MD⁽²⁾; CARLOS ARIAS BARRERA, MD⁽²⁾

Hace más de un siglo, cuando no era posible la medición directa de la presión arterial pulmonar en humanos, los doctores Ernst von Romberg y Abel Ayersa describieron por primera vez la relación clínico-patológica dada por un síndrome caracterizado por cianosis, disnea y policitemia el cual se asoció a una llamada “esclerosis vascular pulmonar”. Solo hasta 1973 se estandarizó la primera nomenclatura clínico-patológica a la luz del primer encuentro mundial de la Organización Mundial de la Salud. No han pasado aun 20 años desde el consenso de Evian, Francia, reunión que marcó el inicio de una nueva era en el enfoque de la hipertensión pulmonar, donde se establecieron las bases etiológicas para una clasificación que es la esencia de la aproximación unificada a la terapia adecuada (1, 2).

El artículo de revisión publicado en este número abarca una amplia descripción del bagaje terapéutico específico disponible para tratar la hipertensión arterial pulmonar de los grupos uno y cuatro, así como casos especiales de los restantes. Se hace, además, una referencia a los estudios que dan soporte a la evidencia actual.

Es indiscutible la fortaleza de la evidencia y el nivel de recomendación

en cuanto al tratamiento farmacológico (3). Solo resta establecer algunos factores adicionales que seguramente se relacionan con desenlaces en el enfoque de los pacientes. Así mismo, aún existen áreas oscuras en la detección y el enfoque de la enfermedad; algunos de estos aspectos son el tamizaje, las presiones pulmonares en áreas limítrofes, la monoterapia inicial, así como el tratamiento combinado de entrada, y respecto a las terapias específicas más recientes como riociguat y macitentan, la evaluación en la práctica clínica de los resultados arrojados por los estudios SERAPHIN y PATENT, trabajos que ofrecen nuevas luces en cuanto al manejo de la enfermedad tromboembólica crónica inoperable y la mortalidad. Se hace latente, sin embargo, la necesidad de nuevas líneas de investigación que avalen las conclusiones al reevaluar las causas de mortalidad así como aspectos éticos (4, 5).

Se quiere hacer especial énfasis en la sentida necesidad sobre el abordaje de pacientes en centros de referencia con todos los estándares de calidad, indispensables para el inicio de terapias específicas solo en el contexto de un diagnóstico adecuado y de una clasificación que incluya siempre un cateterismo cardiaco derecho. Una

⁽¹⁾Internista, Neumólogo. Grupo de Hipertensión Pulmonar Clínica Universitaria Colombia.

⁽²⁾Internista, Cardiólogo. Grupo de Hipertensión Pulmonar Clínica Universitaria Colombia.

Correspondencia: Manuel Benavides Luna. Correo electrónico: hmbenavides luna@hotmail.com

Recibido: 1-09-13. Aceptado: 25-09-13.

vez se inicie tratamiento médico en uno de estos centros, debe especificarse el seguimiento según las recomendaciones actuales, basándose en parámetros clínicos, funcionales, ecocardiográficos, bioquímicos y hemodinámicos. Solo de esta forma es posible establecer la efectividad, los efectos adversos así como la indicación de terapia escalonada. En este orden de ideas, ¿cuál sería el papel del clínico que evalúa en primera instancia pacientes fuera de centros de referencia?; ¿cuál sería el papel del médico general, del internista o el familiarista? Su enfoque no debe estar para nada relegado. Es fundamental la sospecha, detección y clasificación temprana, proceso que no le compete al centro especializado sino al clínico en las primeras valoraciones del paciente. Esta medida es la que realmente, evaluando el curso natural de la enfermedad y los costos, conllevaría mayor efectividad mediante diagnósticos tempranos, y en ese sentido es preciso trabajar como asociaciones científicas e instituciones universitarias.

La ecocardiografía se considera como un método de detección, graduación y seguimiento de la hipertensión pulmonar; y continúa siendo una herramienta de fácil acceso, que adicionalmente brinda información no solo del valor de presión sistólica de la arteria pulmonar sino de la presencia de anomalías asociadas, que indiquen alteración estructural y/o funcional, cronicidad y severidad de la enfermedad y, por consiguiente, ofrece un enfoque diagnóstico y terapéutico.

El análisis adecuado del estudio ecocardiográfico, con determinaciones cualitativas y mediciones hemodinámicas cuantitativas, permite darle mayor importancia en la etapa de tamizaje y de evaluación de respuesta a terapias específicas instauradas, junto con los criterios de evaluación de posibilidad de hipertensión pulmonar establecidos como improbable, posible o probable, basados en la velocidad de regurgitación a través de la válvula tricúspide, la presión sistólica de la arteria pulmonar y otros datos que sugieran hipertensión pulmonar; acompañada de un buen juicio clínico fundamentado en la historia clínica, la determinación de factores de riesgo y el examen físico (6).

De igual forma, la disnea, el aumento de la clase funcional, los episodios de dolor torácico y los síncope o presíncope, deben alertar para descartar enfermedad cardíaca o pulmonar, que en ausencia de otros signos específicos deben hacer sospechar hipertensión pulmonar y enfocar métodos de tamizaje hacia esta enfermedad.

Cabe recordar que existen condiciones en las que la evidencia indica la necesidad de hacer búsqueda activa y protocolaria de hipertensión pulmonar; entre éstas se incluyen: pacientes con antecedentes personales o familiares que les confieren alto riesgo como la esclerodermia sistémica, y familiares con hipertensión arterial pulmonar hereditaria, o en el grupo en que su diagnóstico modifica la forma de acción terapéutica como los candidatos a trasplante hepático. Existen otros grupos poblacionales de riesgo, como cardiopatías congénitas, tromboembolia pulmonar, antecedente de esplenectomía, enfermedades del tejido conectivo diferentes a esclerosis sistémicas, en las que si bien la búsqueda activa no se justifica, la presencia de disnea debe alertar para buscar su diagnóstico; de igual manera están los pacientes con cardiopatías y enfermedades pulmonares, debido a que su presencia concomitante empeora el pronóstico. Es importante destacar que en los casos en que la hipertensión arterial pulmonar es una complicación esperada, el diagnóstico debe hacerse en fases tempranas, y no como ocurre en la mayoría de casos que se hace en clases funcionales avanzadas, disnea NYHA III/IV (6).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara que causa discapacidad grave y es letal, afecta a pacientes de todas las edades y genera costos elevados a causa de tratamientos farmacológicos, hospitalizaciones y discapacidad. En tal sentido, se ha evaluado la costo-efectividad de diversos fármacos, y en 2008, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) publicó un documento de evaluación en el que se aceptó que los antagonistas de receptores de la endotelina y los inhibidores de fosfodiesterasa 5 son costo-efectivos y por tanto recomendó su uso como monoterapia (7).

La carga económica de la enfermedad es considerable, con un costo descrito en estudios previos

que varía entre US\$30.000 a US\$90.000 por paciente por año (8).

En el estudio de Londoño y colaboradores, los autores dan una aproximación de costos directos de la enfermedad en un grupo hipotético de cien pacientes, definiendo un número de intervenciones a través de un consenso de expertos y basados en las guías nacionales e internacionales, para dar una idea de los mismos en un escenario de diagnóstico, seguimiento y manejo cercano a lo ideal. Los costos fueron extraídos del manual tarifario del Ministerio de Salud 2001 y multiplicados por el número de intervenciones propuestas por el comité Delphi; para los costos indirectos se realizaron entrevistas a una cohorte de 35 pacientes acerca de incapacidades, costos de transporte, copagos y tiempo dedicado por sus cuidadores.

Los autores describen los costos por diagnóstico y terapia específica y el incremento de los mismos a medida que aumenta la severidad de la enfermedad medida por clase funcional. En la literatura, los datos sobre los costos para la hipertensión pulmonar son escasos y se refieren a la comparación de los diferentes tratamientos para esta enfermedad. Los costos médicos directos reportados para 2002 en los Estados Unidos fueron US\$36,208, US\$89,038 y US\$73,790 para la terapia con bosentán, treprostinil y epoprostenol, respectivamente, por un año (9).

En este estudio se extrapola información de las guías nacionales e internacionales consensuada por un grupo de expertos para proponer un modelo de costos que muestra una considerable carga económica de los pacientes con hipertensión pulmonar; los medicamentos, las hospitalizaciones, así como los exámenes diagnósticos y de seguimiento constituyen una elevada carga económica. De igual forma, los costos indirectos dados por incapacidades laborales, copagos y asistencia al hospital, tienen un importante efecto adicional en estos pacientes y

sus familias, como también un impacto económico sustancial para la sociedad debido a la pérdida de productividad de los mismos. El artículo constituye una primera aproximación a los costos directos e indirectos de la hipertensión pulmonar en Colombia y es un llamado a los grupos que manejan esta patología para establecer protocolos para el estudio, seguimiento y tratamiento de pacientes, y recolectar información de forma prospectiva que permita obtener datos más reales acerca de la carga económica de esta patología en dicho país.

Bibliografía

1. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl. S):2S-4S.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
3. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-18.
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. *N Engl J Med.* 2013;369:319-329.
6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009;34:1219-63.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pulmonary arterial hypertension (adults) e drugs: appraisal consultation document. [March 2008]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=1/article&o=1/439688>
8. Chen YF, Jowett S, Barton P, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1e320.
9. Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respiratory Medicine.* 2010;104:902-910.

Tuberculosis resistente y extrapulmonar: dos retos para el médico de hoy

Resistant and extrapulmonary tuberculosis: two challenges for today's clinician

JUAN CARLOS ROJAS PUENTES, MD.

En este número de la revista se publican dos casos de tuberculosis que reflejan de manera perfecta la problemática actual en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad.

En uno de éstos, los autores presentan el caso de un paciente con derrame pericárdico, en quien los estudios de líquido pericárdico y la biopsia pericárdica mostraron hallazgos compatibles con pericarditis tuberculosa, entidad que, como se comenta en el artículo, es poco frecuente pero conlleva gran mortalidad si no se realiza un diagnóstico oportuno. Puede derivar de reactivaciones tardías o deberse a extensiones, al pericardio, de focos pulmonares, pleurales y ganglionares subcarinales vecinos al corazón (1, 2).

A propósito de este caso es recomendable hacer énfasis en el diagnóstico precoz, para lo cual es esencial tener en cuenta esta etiología ante cualquier compromiso pericárdico sin causa aparente. Conviene, así mismo, llamar la atención respecto a la necesidad de efectuar estudios complementarios al momento de realizar el diagnóstico, incluyendo el procesamiento de muestras para cultivos, sin olvidar que tienen un bajo rendimiento ya que solo son positivas en menos de un tercio de los casos (1, 2).

Otras ayudas diagnósticas útiles a la hora de abordar el paciente con pericarditis tuberculosa, como las pruebas de genotipificación, la medición de interferón gamma y la adenosín deaminasa (ADA) sirven de apoyo para la toma de decisiones rápidas y son útiles en pacientes inmunocomprometidos, en quienes las pruebas microbiológicas habituales tienen aun menos utilidad (3). Si la pericarditis tuberculosa se deja evolucionar de forma espontánea, puede seguir un curso crónico, produciendo un mezcla variable de fibrosis, caseosis y compromiso cardíaco de vecindad, finalizando en la conocida pericarditis constrictiva, entidad de pronóstico reservado, en la cual la pericardiectomía no siempre es efectiva y conlleva gran riesgo (1, 2).

Es una de las formas en las que, como se afirma en el reporte, está especialmente indicado el manejo con esteroides sistémicos además del tratamiento con fármacos antituberculosos, demostrándose en varios estudios observacionales mayor reabsorción del líquido y menor evolución hacia pericarditis constrictiva (1, 2).

De otro lado, al abordar el tema de resistencia, se presenta el caso de una paciente sin factores de riesgo, con historia de contacto con paciente con tuberculosis sensible, lo que invita

Internista-Neumólogo. Pereira, Colombia.
Correspondencia: Dr. Juan Carlos Rojas Puentes. Correo electrónico: jrojaspuentes@gmail.com
Recibido: 7-07-2013. Aceptado: 17-08-2013.

precisamente a preguntarse si los casos de tuberculosis con resistencia primaria son más frecuentes en nuestro medio y si existen otros factores de riesgo que usualmente no identificamos. Para este caso llama la atención el antecedente de uso de antibióticos, por lo que en un comienzo se consideró una neumonía adquirida en la comunidad. De igual forma, el caso demuestra cómo el compromiso endobronquial puede llevar a consecuencias catastróficas de la enfermedad, como la necesidad de intervenciones quirúrgicas extensas con alto grado de dificultad y riesgo, así como a pérdidas funcionales importantes.

A pesar del mejor entendimiento desde el punto de vista molecular e inmunológico de la dinámica del bacilo tuberculoso y sus mecanismos de resistencia, continúan reportándose tasas sumamente altas de multidrogorresistencia alrededor del mundo. Colombia, con una prevalencia intermedia para tuberculosis y un porcentaje alto de subdiagnóstico, no es la excepción; según datos del Instituto Nacional de Salud (INS), se estima una prevalencia de 2,3% y 33% para multidrogorresistencia (MDR) en pacientes nuevos y previamente tratados, respectivamente (4).

Desde el punto de vista histórico, conforme han aparecido los medicamentos antituberculosos se han descrito fenómenos de resistencia. El primer medicamento utilizado contra la enfermedad fue la estreptomina, hacia el año de 1944, cuando por primera vez se describió un tratamiento exitoso con este fármaco en monoterapia; sin embargo, fue hasta 1948 que se diseñó el primer estudio clínico controlado en pacientes con tuberculosis, en el que se utilizó estreptomina como único medicamento, reportándose como resultado una proporción importante de recaídas y fracasos, que condujo a sospechar por primera vez el fenómeno de resistencia (5).

Hacia 1951, se introdujo un derivado del ácido nicotínico conocido como isoniazida, que mostró mejoría clínica importante en pacientes tuberculosos, llevando rápidamente a su introducción al tratamiento y uso generalizado, constituyéndose en uno de los principios básicos del manejo (utilización de al menos tres medicamentos) con el empleo conjunto de isoniazida, estreptomina y ácido para-amino salicílico (PAS). Posteriormente, con la aparición de la rifampicina hacia 1966 y su uso generalizado hacia finales de

los setenta, se describió, en conjunto con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) hacia inicio de los ochenta, la resistencia a isoniazida y rifampicina, considerados los medicamentos más potentes hasta ahora disponibles, convirtiéndose así la tuberculosis multidrogorresistente (TBMDR) en un problema serio de salud pública mundial (5).

A diferencia de otro tipo de bacterias en las que generalmente los mecanismos son transmitidos a partir de elementos móviles en el genoma (plásmidos y transposones), en *Mycobacterium tuberculosis* la resistencia se debe a mutaciones cromosómicas que se presentan en una frecuencia de 10⁻⁶–10⁻⁸ divisiones que se dan de acuerdo con el tipo de exposición a medicamentos; así que para cuatro medicamentos la probabilidad de desarrollar resistencia sería del orden de 10⁻²⁷, situación prácticamente imposible en los esquemas actuales de tratamiento (6).

Existen tres tipos principales de resistencia del *M. tuberculosis* frente a los medicamentos. La resistencia natural es aquella que se presenta sin que la cepa de micobacteria haya estado expuesta al medicamento y se explica por la existencia de mutaciones que ocurren al azar como parte de un ciclo evolutivo; tiene mayor posibilidad de aparecer en poblaciones muy numerosas de micobacterias, siendo ejemplo clásico las que se localizan en las cavernas dado el alto número de éstas existentes allí. La resistencia primaria ocurre en enfermos que nunca han recibido tratamiento antituberculoso, y se da típicamente en pacientes que son contacto de enfermos con algún tipo de resistencia; el límite de tiempo de tratamiento previamente recibido considerado para diferenciar una resistencia primaria de una adquirida es de un mes. Por último, está la resistencia secundaria, adquirida, o resistencia en enfermos previamente tratados, la cual resulta de la administración incorrecta de medicamentos antituberculosos, bien sea a dosis inadecuadas, a dosis parciales o en monoterapia; guarda una estrecha relación con fenómenos de abandono, tratamiento irregular y recaídas tempranas a los tratamientos (6).

Conscientes de la necesidad de poder acceder a un diagnóstico temprano y aprovechando el conocimiento del genoma del *M. tuberculosis*, la comunidad científica desarrolló en los últimos años las conocidas pruebas de genotipificación, que tienen como gran

ventaja, no solo la rápida identificación de la micobacteria, sino la de genes asociados con resistencia, superando los métodos de fenotipificación convencionales, los cuales requieren un tiempo mayor para suministrar un resultado (7).

Con estas nuevas ayudas ya es posible pensar en tener el diagnóstico de tuberculosis resistente en cuestión de horas, lo que, por supuesto, redundará en tratamientos tempranos y dirigidos. En la actualidad existe gran variedad de pruebas de genotipificación, siendo las más utilizadas, el sistema de detección de PCR en tiempo real (*GenXpert*[®]) y el *Genotype*[®] *MTBDR plus* (7). Este tipo de pruebas permite la detección de mutaciones con ayuda de sondas de ADN marcadas; para ello se amplifica la región en donde se sospecha la mutación causante de resistencia y se analiza según la fluorescencia del producto generado, identificándose mutaciones en *RpoB*, *KatG*, *inhA* y *embB*. Pueden emplearse en líquidos paucibacilares, así como en muestras de esputo y tejido, permitiendo una gran versatilidad (8).

El *GenXpert*[®] no solo permite la identificación del *M. tuberculosis*, sino que detecta las mutaciones en el gen *RpoB*, el cual está relacionado con resistencia a la rifampicina. Si se tiene en cuenta que el 95% de las cepas que son resistentes a rifampicina también lo son a isoniazida, puede decirse que con esta prueba se llega al diagnóstico de TBMDR de una forma muy rápida y precisa, si se compara con los métodos tradicionales (9, 10). Existe ahora un gran interés por los organismos internacionales en salud (OMS/OPS)

en posicionar esta técnica alrededor del mundo como pilar en el diagnóstico rápido de las formas de multidrogorresistencia. Su gran ventaja está dada en que si bien es una técnica de biología molecular, no requiere el apoyo de un laboratorio sofisticado y tampoco de personal con altos estándares académicos, y se reportan resultados en dos horas (9, 10).

La prueba está claramente dirigida a poblaciones con alta prevalencia de resistencia y pacientes con VIH. Su principal desventaja está dada por los resultados falsos positivos reportados en poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad. Ha sido validada en múltiples escenarios clínicos, predominantemente en pacientes con baciloscopias positivas, reportándose un rendimiento de la prueba para el diagnóstico de multidrogorresistencia del 95% tanto en sensibilidad como en especificidad. En los pacientes con baciloscopias negativas después de la recolección y procesamiento de tres muestras, se reporta un rendimiento máximo del 80% (11).

La prueba *Genotype*[®] *MTBDR plus*, aventaja al *GenXpert*[®], en que no solo detecta de forma directa resistencia a la rifampicina, sino que identifica mutaciones en otros genes como el *KatG* y el *inhA*, los cuales están relacionados con resistencia a isoniazida, incluso este último también asociado con resistencia a etionamida (12, 13).

En tabla se resumen las principales mutaciones relacionadas con resistencia y si hay disponibilidad en la actualidad de detección mediante prueba rápida (8, 14).

Tabla.

Agente terapéutico	Mecanismo genético	Detección rápida
Rifampicina	Mutación gen <i>RpoB</i>	Si
Isoniazida	Mutaciones en el gen <i>KatG inhA</i> y <i>aphC</i>	Si
Pirazinamida	Mutaciones Pnca	No
Etionamida	Sobreproducción de Rv 3855 (EtaR)	No
Etambutol	Sobre-expresión emb mutación del codón 306, 330 and 630	Si
Fluoroquinolonas	Mutación <i>gyrA</i> codón 94, sustituciones A90V, S91P y 88C	Si
Estreptomina	Mutaciones en <i>Rrs</i> y <i>RpsL</i>	No
Amikacina/kanamicina	<i>Rrs</i> mutación de nucleótidos 1400G y 11401G	Si (amikacina)

En conclusión, la mayor frecuencia con la que se presentan en la actualidad tanto los casos de tuberculosis extrapulmonar como los de tuberculosis resistente, plantean un gran reto en el ejercicio clínico diario, frente al cual el médico debe responder haciendo uso adecuado de todas las ayudas diagnósticas disponibles en el momento y promoviendo escenarios de investigación que ayuden a entender mejor el comportamiento de la enfermedad y la utilidad de las nuevas tecnologías.

Bibliografía

1. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. Tercera edición 2011. Santiago, Buenos Aires: Editorial Mediterráneo.
2. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005;112:3608-16.
3. Pandie S, Peter J, Kerbelker Z. BMC Medicine. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous pericarditis compared to adenosine deaminase and unstimulated interferon- γ in a high burden setting: a prospective study. *BMC Medicine* 2014;12:101.
4. Torres C, Awad C, Dennis R. Guía para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente en Colombia 2012. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Fundación Neumológica Colombiana, Instituto Nacional de Salud. Organización Panamericana de la Salud.
5. Keshavjee S, Farmer P. Tuberculosis, Drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 2012;367:931-6.
6. Caminero J. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factor and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:382-390.
7. Yew W, Zhang Y. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1320-1330.
8. Cuevas C; Zenteno R. tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:6221-628.
9. Van rie A, Page L, Scott L. Xpert MTB/RIF for point of care diagnosis of TB in high HIV burden, resource-limited countries: hype o hope? *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10:937-946.
10. Lawn S, Nicol M, Xpert MTB/RIF assay: Development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol*. 2011;6:1067-1082.
11. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005-1015.
12. Arentz M, Sorensen B, Horne DJ, Walson JL. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *Plos One*. 2013;8:e76533.
13. Vigneshwaran M, Wang S, Inci F, De Libero G. Emerging technologies for monitoring drug-resistant tuberculosis and the point-of-care. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 (in Press).
14. Georghiou S, Magana M, Garfein R, Catanzaro D, Catanzaro A. Evaluation of genetic mutations associates with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacina, kanamycin, capreomycin: a systematic review. *Plos ONE*. 2012;7:e33275.

Búsqueda de pacientes con hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario San Ignacio

Search for patients with pulmonary hypertension at the Hospital Universitario San Ignacio

DARÍO LONDOÑO, MD., MSc.⁽¹⁾; CLAUDIO VILLAGUIRÁN MD., MSc.⁽²⁾; ELENA MORA FIGUEROA, MD.⁽³⁾

Resumen

OBJETIVO: describir la prevalencia de hipertensión pulmonar evaluada por ecocardiograma en pacientes con y sin indicación de búsqueda activa de hipertensión pulmonar, pertenecientes al Hospital Universitario San Ignacio, en el período enero de 2004 hasta junio de 2012.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio descriptivo de corte transversal, en el que se revisaron las historias clínicas de pacientes con y sin indicación de búsqueda activa de hipertensión pulmonar, teniendo en cuenta el antecedente de esclerosis sistémica y cirrosis hepática, candidatos a trasplante hepático en el primer grupo y pacientes con enfermedad renal terminal y cirrosis hepática e hipertensión portal no candidatos a trasplante hepático en el segundo grupo.

RESULTADOS: se revisaron 331 registros clínicos de los cuales el 39,5% contaba con ecocardiograma en algún momento del tiempo del estudio. En el grupo de pacientes con indicación de búsqueda activa se encontró una prevalencia de hipertensión pulmonar del 25% en los pacientes con esclerosis sistémica, y del 27,9% en pacientes con cirrosis e indicación de trasplante hepático. En el grupo de pacientes sin indicación de búsqueda activa, la prevalencia de hipertensión pulmonar fue del 51% en pacientes con enfermedad renal terminal y del 35,71% en pacientes con cirrosis e hipertensión portal sin indicación de trasplante hepático.

CONCLUSIONES: la prevalencia de hipertensión pulmonar por ecocardiograma en nuestra comunidad es mayor a la que se reporta en el mundo. Sin embargo, en un porcentaje importante de pacientes no se realiza ecocardiograma como prueba de tamizaje.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, ecocardiograma.

Abstract

OBJECTIVE: to describe the prevalence of pulmonary hypertension, as assessed by echocardiography, in patients with or without indication for active search of pulmonary hypertension, at San Ignacio University Hospital, over the period from January 2004 to June 2012.

MATERIALS AND METHODS: descriptive, cross-cut study, in which the clinical histories of patients with or without indication for active search of pulmonary hypertension were reviewed, taking into account a background of systemic sclerosis and cirrhosis of the liver, candidates for liver transplant, in the first group, and patients with end-stage kidney disease and cirrhosis of the liver and portal hypertension who were not candidates for liver transplant, in the second group.

RESULTS: 331 clinical records were reviewed, 39,5% of which had an echocardiogram at some moment of the study period. in the group of patients with indication for active search, a 25%-prevalence of pulmonary hypertension was found in patients with systemic sclerosis, and a 27,9%-prevalence was found in patients with cirrhosis and indication for liver transplant. in the group of patients without indication for active search, the prevalence of pulmonary hypertension was 51% in patients with end-stage kidney disease, and 35,71% in patients with cirrhosis and portal hypertension without indication for liver transplant.

CONCLUSIONS: in our community, the prevalence of pulmonary hypertension as determined by echocardiography is higher than that reported globally. However, echocardiography is not performed as a screening test in an important percentage of patients.

Keywords: pulmonary hypertension, echocardiogram.

^(1,2)Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: dlondono@javeriana.com. Recibido: 22-07-2013. Aceptado: 2-09-2013

Introducción

La hipertensión pulmonar es una patología cuya prevalencia se estima en 15 casos por millón de habitantes (1), pero su pobre pronóstico a mediano y corto plazo conlleva un alto impacto en la sociedad y el sistema de salud.

Dentro de los factores descritos que influyen en la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar figura la patología subyacente, de tal manera que el pronóstico varía dentro de los diferentes grupos. Así pues, en la esclerosis sistémica se describe la peor supervivencia, siendo ésta de aproximadamente 40% a los dos años, y en otras patologías como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) su comportamiento es similar al presentado en la hipertensión pulmonar idiopática con una supervivencia a cinco años del 34% (2).

Teniendo en cuenta las implicaciones del diagnóstico en la supervivencia de los pacientes se han realizado múltiples estudios de la fisiopatología y a partir de estos hallazgos se han desarrollado diferentes opciones terapéuticas (3). Las prostaciclina, los antagonistas del receptor de endotelina, el sildenafil, y los bloqueadores de canales de calcio son algunos de los medicamentos descritos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Dichos medicamentos han tenido impacto en la supervivencia y/o en la calidad de vida de los pacientes con patologías del grupo 1 y 4 de la Organización Mundial de la Salud (4).

La búsqueda activa de pacientes con hipertensión pulmonar puede llevar a un diagnóstico más temprano, así como al consecuente inicio de la terapia farmacológica, lo cual favorecería un mejor pronóstico y calidad de vida para las personas afectadas por dicha patología. Dado lo anterior, se considera de suma importancia realizar búsqueda activa entre el grupo de pacientes con patologías que se asocian con una mayor frecuencia de la enfermedad.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de una cohorte, en el que se incluyeron

¿Qué se conocía previamente del tema?

Las guías internacionales recomiendan realizar un ecocardiograma anual en pacientes con esclerosis sistémica y cirrosis hepática como estrategia de búsqueda activa de hipertensión pulmonar.

¿Qué aporta el estudio?

En un centro de referencia de hipertensión pulmonar en Colombia, el 63% del grupo de pacientes con indicación de búsqueda activa contaba con ecocardiograma en algún momento del estudio. La prevalencia de hipertensión pulmonar por ecocardiograma fue mayor a la que se reporta en otros estudios.

pacientes mayores de 18 años con comorbilidades de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar que asistieran al Hospital Universitario San Ignacio desde enero del 2004 hasta junio del 2012. Se dividió la población estudiada en dos grupos teniendo en cuenta la indicación de búsqueda activa de hipertensión pulmonar.

En el grupo con indicación de búsqueda activa se seleccionó a aquellos pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica o con cirrosis e hipertensión portal que fueran candidatos a trasplante hepático, pues son estas las dos únicas patologías en las cuales existen guías internacionales (2) que establecen la realización de ecocardiograma de manera rutinaria para la búsqueda de hipertensión pulmonar dentro del grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud en pacientes asintomáticos.

En el grupo sin indicación de búsqueda activa se evaluaron aquellos con enfermedad renal terminal y diagnóstico de hipertensión portal que no fueran candidatos a trasplante hepático, pues en estos se ha considerado una prevalencia mayor a la descrita en la población general sin indicación de búsqueda activa para hipertensión pulmonar, pero con indicación de realización de ecocardiograma de manera rutinaria debido a sus comorbilidades y complicaciones.

Se excluyeron aquellos que tuvieran otra patología diferente de hipertensión portal y esclerosis sistémica que se encontrara dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para hipertensión pulmonar, distinta a la enfermedad renal crónica.

Se realizó el análisis a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central para las variables continuas y cálculo de frecuencias para las variables categóricas.

Resultados

Se revisaron en total 514 historias clínicas, de las cuales 331 cumplían los criterios de ingreso al estudio; sin embargo tan solo 131 (39,5%) pacientes contaban con ecocardiograma en algún momento del estudio. La población tenía una mediana de edad de 54 años, con predominio del sexo femenino (tabla 1).

En el grupo con indicación de búsqueda activa, como es el caso de la esclerosis sistémica, se encontraron 25 pacientes a quienes se les había realizado ecocardiograma durante el estudio (66%), de los cuales 5 cumplían criterios de hipertensión pulmonar posible o probable por ecocardiograma (presión sistólica pulmonar entre 35-50 mm Hg y > 50 mm Hg respectivamente).

Al revisar el grupo con cirrosis hepática e indicación de trasplante hepático, el 63% contaban con ecocardiograma, y de éstos, 12 cumplían criterios de hipertensión pulmonar posible o probable, y en ocho de ellos existía confirmación por cateterismo.

En el grupo sin indicación de búsqueda activa, aquellos con enfermedad renal terminal, se realizó ecocardiograma en 49 de 73 (67%), de los cuales 25 presentaban hipertensión pulmonar posible o probable por ecocardiograma (51%).

En el grupo con cirrosis e hipertensión portal sin indicación de trasplante hepático, menos del 10% contaba con ecocardiograma, y en 5 de 14 (36%) había datos sugestivos de hipertensión pulmonar.

Esclerosis sistémica

En el grupo con esclerosis sistémica, todos presentaban la forma difusa cutánea, y 3 de 5 tenía títulos positivos para anticuerpos antitopoisomerasa; mientras que 4 de 5 presentaban títulos positivos de anticuerpos antinucleares cuyo menor valor fue de 1:1.280 diluciones.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de esclerosis sistémica hasta el diagnóstico de hipertensión pulmonar fue de $1 \pm 0,6$ años. De igual manera 3 de 5 pacientes refirieron disnea, dentro de los cuales 3 casos se clasificaron en clase funcional II y uno en clase funcional III de la NHYA.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con ecocardiograma.

Grupo total de estudio N=131		Min	Max
Edad (años)	54,47 ± 9,6	21	89
Hombres (%)	58 (44,27)		
Mujeres (%)	73 (55,72)		
Esclerosis sistémica N=25		Min	Max
Edad (años)	56,24 ± 22,3	21	89
Hombres (%)	2 (8)		
Cirrosis e indicación de trasplante N=43		Min	Max
Edad (años)	48,54 ± 13,21	21	70
Hombres (%)	17 (39,53)		
H. portal sin indicación de trasplante N=14		Min	Max
Edad (años)	53,91 ± 12,66	26	85
Hombres (%)	7 (50)		
Enfermedad renal terminal N=49		Min	Max
Edad (años)	58,9 ± 15,83	24	81
Hombres (%)	32 (65,3)		

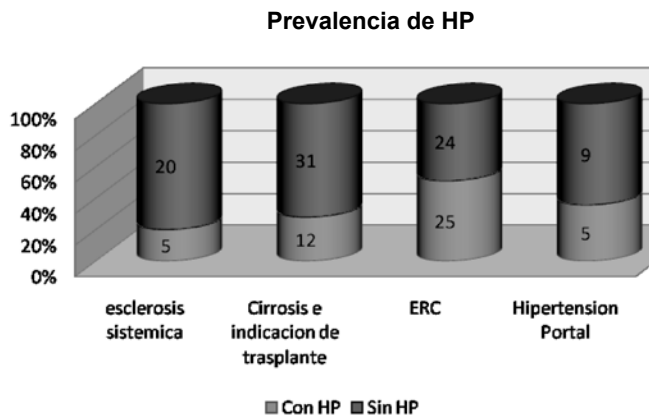


Figura 1. Porcentaje de pacientes con y sin Hipertensión Pulmonar.

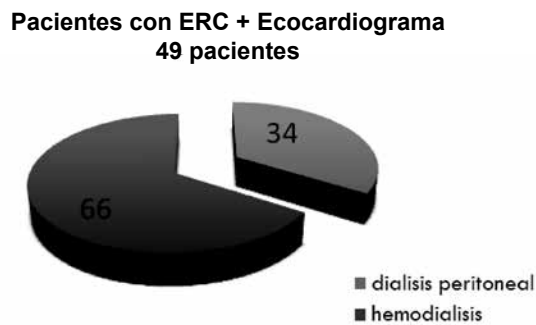


Figura 2. Frecuencia y porcentaje de pacientes con enfermedad renal y ecocardiograma.

Respecto al manejo de la hipertensión pulmonar, 2 de 5 pacientes recibía oxígeno suplementario y uno manejo con anticoagulación, resaltándose que tenía como comorbilidad síndrome antifosfolípido. Dentro del manejo farmacológico específico, un paciente estaba en tratamiento con ambrisentan.

Cirrosis hepática e indicación de trasplante hepático

La etiología de la cirrosis en los 12 pacientes con hipertensión pulmonar posible o probable por ecocardiograma fue hepatitis autoinmune en 3 pacientes, cirrosis biliar primaria en 3 pacientes, y viral, alcohólica y criptogénica en los restantes.

El síntoma de disnea se presentó en 7 de 12 pacientes, los cuales tenían una clase funcional II de

la NYHA. Ninguno refirió dolor torácico o síncope, el signo más frecuente fue edema en miembros inferiores el cual se presentó en 3 de 12 pacientes, resaltándose que en ninguno se evidenció ingurgitación yugular, o reforzamiento del segundo ruido cardiaco.

En ninguno de los 12 pacientes se documentaron hallazgos anormales en el electrocardiograma, y tan solo en 2 de los 12 pacientes se encontró hipoxemia en los gases arteriales. El hallazgo más frecuente en los gases arteriales fue aumento en la diferencia arterio-alveolar de oxígeno en 9 de 12 pacientes.

En cuanto al tratamiento, dos pacientes usaban oxígeno domiciliario, y dos sildenafil, resaltándose que todos aquellos con diagnóstico de hipertensión pulmonar posible o probable fueron retirados de la lista de trasplante hepático hasta su evaluación con cateterismo derecho.

Enfermedad renal terminal

De 49 pacientes con enfermedad renal terminal que contaron con ecocardiograma durante el estudio, 11 se encontraban en diálisis peritoneal y los restantes en hemodiálisis, resaltando que 41 tenían fístula arteriovenosa. La frecuencia de hipertensión pulmonar en pacientes con diálisis peritoneal fue igual que en pacientes de hemodiálisis, dado por una prevalencia del 35% y del 34% respectivamente.

Las causas más frecuentes de enfermedad renal fueron hipertensión arterial en 10 pacientes, diabetes en 10 pacientes y enfermedad poliquística en 2 pacientes. Las demás etiologías se encontraban en una frecuencia menor de 1 paciente, con diagnósticos tan diversos como nefropatía lúpica, síndrome de Alport, vasculitis, entre otros.

Hipertensión portal sin indicación de trasplante hepático

De los 7 pacientes en quienes se documentó hipertensión pulmonar posible o probable por ecocardiograma, el diagnóstico más frecuente fue cirrosis alcohólica, en conjunto con cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune que se encontró en 2 pacientes en cada una de estas tres patologías.

Ninguno recibía manejo con oxigenoterapia, tratamiento farmacológico específico o seguimiento por Neumología.

Discusión

Se ha establecido que en los pacientes con esclerosis sistémica al igual que en aquellos que sean candidatos a trasplante hepático, debe realizarse estudio ecocardiográfico una vez al año (5, 6). Sin embargo, se encontró que solo el 63% del grupo de pacientes con indicación de búsqueda activa de hipertensión pulmonar, contaba con ecocardiograma en algún momento del estudio.

De igual manera, en los pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda llevar a cabo un seguimiento con ecocardiograma una vez se logre el peso seco óptimo, y de ahí en adelante de manera anual (7), mientras que en los pacientes con hipertensión portal, el ecocardiograma hace parte de su evaluación inicial. En el grupo de pacientes sin indicación de búsqueda activa de hipertensión pulmonar, se llevó a cabo ecocardiograma en el 28% de los pacientes incluidos en el estudio.

A pesar de las limitaciones metodológicas del estudio y del tamaño de la muestra que no permitió hacer otros análisis estadísticos, la prevalencia de hipertensión pulmonar fue mayor a la reportada en publicaciones donde se abordaron preguntas de investigación similares. En los pacientes con indicación de búsqueda activa, se reporta una prevalencia entre el 7,8% y el 12% con esclerosis sistémica (8), mientras que en este estudio fue del 25%. De igual manera, en los pacientes con cirrosis e indicación de trasplante hepático la prevalencia reportada previamente es del 16% (9), mientras que en este estudio fue del 27%.

En el grupo sin indicación de búsqueda activa, la prevalencia reportada de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal terminal es del 49,3%-37,1% mientras que en este estudio fue del 51%. De igual manera, en los pacientes con hipertensión portal sin indicación de trasplante hepático

la prevalencia obtenida previamente es del 2%-10%, mientras que en nuestro estudio fue del 35,1%.

La mayor prevalencia en nuestro estudio puede deberse a que esta estimación fue determinada por medio de ecocardiograma, mas no por cateterismo derecho, resaltándose, por tanto que este método es el indicado para su diagnóstico, y que el ecocardiograma hace parte de las herramientas de tamizaje (10).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30. Epub 2006 Feb 2.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-800.
- Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut*. 2003;52:1355-62.
- K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:S1-153.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1088-93.
- Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation*. 1999;67:1087-93.
- Villaquirán C, Dueñas R, Londoño D. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Colomb Neumol*. 2010; 22 S1:1-127.

Determinación de los costos directos e indirectos en hipertensión pulmonar en Colombia

Identification of direct and indirect costs in pulmonary hypertension in Colombia

DARÍO LONDOÑO, MD., MSc.⁽¹⁾; CLAUDIO VILLAQUIRÁN, MD.⁽¹⁾; RUBÉN DUEÑAS, MD.⁽²⁾; EFRAÍN GÓMEZ, MD.⁽³⁾; PAOLA CORAL MD.⁽⁴⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: la hipertensión arterial pulmonar es una entidad infrecuente, con alta morbilidad y mortalidad. Su diagnóstico es altamente especializado y acarrea costos elevados, al igual que lo hacen el tratamiento, el seguimiento, las incapacidades y la hospitalizaciones por su causa. En Colombia se desconocen los costos asociados con el diagnóstico y tratamiento de esta condición, fundamentales para diferentes procesos de planeación en salud.

MÉTODOS: *Costos directos:* se aplicó el algoritmo diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) en una cohorte hipotética de cien pacientes con hipertensión pulmonar, asignando un valor a cada procedimiento con el manual tarifario nacional. El diagnóstico se dividió en una fase inicial enfocada en descartar a los grupos de I, II, IV de hipertensión pulmonar y una segunda fase enfocada en el diagnóstico hemodinámico, capacidad de ejercicio y tipo. Un panel Delphi indicó la terapia según la clase funcional, los procedimientos de seguimiento y su frecuencia. *Costos indirectos:* se obtuvieron mediante entrevistas a 35 pacientes con hipertensión arterial pulmonar sobre los días de trabajo perdidos y discapacidades. El costo total corresponde a la suma de los costos directos e indirectos. Todos los costos se presentan en dólares americanos (EE.UU.) (1 dólar EE.UU. = 1.900 pesos colombianos para el año 2010).

RESULTADOS: *Costos directos:* en la primera fase del diagnóstico se realiza una inversión de dinero de US\$23,874.90 para 100 pacientes, lo que corresponde a US\$238,749 por paciente. Para la segunda fase la inversión es cercana a los US\$14,854.57; que corresponden a US\$742,7 por paciente. En pacientes con clase funcional II y III, los costos totales de 100 pacientes son de US\$9,128,933.46, tanto en manejo ambulatorio como hospitalario. En clase funcional IV, los costos totales de manejo de 100 pacientes son de US\$35,128,260.2, lo que condiciona un costo aproximado de US\$351,282.6 por paciente. Si se compara un paciente en clase funcional II-III vs. en clase funcional IV los costos se incrementan en un 384,6%.

Costos indirectos: el 31% de los encuestados fueron incapacitados en el último año (promedio 58 días) y el 28,6% requirieron hospitalización. Con un salario mínimo legal mensual en Colombia de US\$279, los ingresos promedio mensuales de los pacientes encuestados fueron US\$804 (ingreso diario de US\$26,8). El costo de las incapacidades de los once sujetos es de US\$17,098.4. Dado que en Colombia las aseguradoras cubren solo el 70% de los ingresos salariales, puede decirse que los sujetos tendrán que invertir mensualmente el 30% de sus ingresos.

CONCLUSIONES: los costos directos para diagnosticar y tratar la hipertensión arterial pulmonar, incluso utilizando las normas apropiadas son muy altos y aumentan cuando la clase funcional empeora, hecho que recuerda la importancia del diagnóstico precoz no sólo para mejorar la supervivencia, sino posiblemente para reducir los costos. El costo indirecto que pagan los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en Colombia tuvo un impacto muy alto respecto a sus ingresos mensuales, lo que podría reducir el cumplimiento del tratamiento.

Palabras clave: *hipertensión pulmonar; costos directos; costos indirectos.*

Abstract

INTRODUCTION: pulmonary arterial hypertension is an uncommon condition, whose morbidity and mortality are high. Its diagnosis is highly specialized and very costly. The same holds true for its treatment, follow-up, absences from work, and hospitalizations for its cause. In Colombia, the costs associated with the diagnosis and treatment of this condition, which are essential for many healthcare planning processes, are unknown.

⁽¹⁾Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo. Fundación Clínica Shaio. Bogotá. Colombia.

⁽³⁾Internista, Cardiólogo. Fundación Clínica Shaio. Bogotá. Colombia.

⁽⁴⁾Internista, Reumatóloga, Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Darío Londoño Trujillo, Correo electrónico: dlondono@gmail.com

Recibido: 10-06-2014. Aceptado: 25-09-2014.

METHODS: Direct costs: the diagnostic algorithm for pulmonary arterial hypertension of the European Respiratory Society (ERS) was applied to an hypothetic cohort of one hundred patients with pulmonary hypertension. A value was assigned to each procedure in accordance with the national tariff manual. Diagnosis was divided into an initial phase, focusing on ruling out groups I, II, IV of pulmonary hypertension, and a second phase, focusing on hemodynamic diagnosis, exercise capability, and type. A delphi panel indicated therapy according to the functional class, the follow-up procedures, and their frequency. Indirect costs: these were established by interviewing 35 patients with pulmonary arterial hypertension about lost working days and disabilities. Total costs are equal to the sum of direct and indirect costs. All costs are presented in US dollars (1 US dollar = 1.900 Colombian pesos for the year 2010).

RESULTS: Direct costs: during the first phase of diagnosis, an investment of US \$23,874.90 was done for 100 patients, which represents an investment of US \$238,749 per patient. For the second phase, the investment is close to US \$14,854.57, corresponding to \$742,7 per patient. In patients with functional classes II and III, the total cost for 100 patients is US \$9,128,933.46, both for inpatients and outpatients. In functional class IV patients, the total cost of managing 100 individuals is US \$35,128,260.2, which represents an average cost of US \$351,282.6 per patient. Costs are increased by 384,6% in class IV patients in comparison with class II-III patients. Indirect costs: 31% of surveyed patients had to take leaves from work during the last year (an average of 58 days), and 28,6% required hospitalization. Taking into account that the minimum legal monthly salary in Colombia is US \$279, the average monthly income of surveyed patients was US \$804 (daily income of US \$26,8). The cost of absences from work of the eleven subjects was US \$17,098.4. Since insurance companies in Colombia cover only 70% of income from salaries, it can be said that the subjects will have to invest 30% of their monthly income.

CONCLUSIONS: the direct costs of diagnosing and treating pulmonary arterial hypertension are very high, even when adequate guidelines are used. These costs increase as the functional class worsens. This reminds us of the importance of early diagnosis, not only for improving survival, but also for potentially reducing costs. The direct cost paid by patients with pulmonary arterial hypertension in Colombia had a very high impact on their monthly income, which could reduce their compliance with treatment.

Keywords: *pulmonary hypertension, direct costs, indirect costs*

Introducción

La incidencia estimada de la hipertensión pulmonar es de 2 a 5 casos nuevos por millón por año (1, 2) y la prevalencia es de 25 y 50 casos por millón por año (3). No obstante, esta entidad produce un gran impacto en el paciente y la sociedad debido a su alta mortalidad con o sin tratamiento (4, 5), la discapacidad generada y los costos elevados de atención tanto para su diagnóstico como para su tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad se hace usualmente de manera tardía, pues pasan aproximadamente tres años entre los síntomas iniciales y el diagnóstico definitivo, lo cual conlleva que se realice el diagnóstico en estadios avanzados y es así como cuando se confirma cerca del 80% de los pacientes se clasifican en clase funcional II y III (4, 6)

Obtener la información del uso de recursos para el manejo de una patología es importante para la planeación de la atención en salud, definir la evaluación de tecnologías que se usan o se usarán en la entidad, definir las maneras de contratación, negociar

¿Qué se conocía previamente del tema?

En hipertensión pulmonar, los estudios económicos se han centrado en la determinación de la costoefectividad de las diferentes estrategias terapéuticas. No hay información acerca de los costos directos asociados al diagnóstico y los indirectos, asumidos por el paciente.

¿Qué aporta el estudio?

En Colombia, los costos directos para diagnosticar y tratar la hipertensión arterial pulmonar son muy altos y aumentan cuando la clase funcional empeora; el costo indirecto tuvo un impacto muy alto respecto a los ingresos mensuales de los pacientes, lo que podría reducir el cumplimiento del tratamiento.

precios, realizar cambios en los procesos de atención, estandarizar actividades, definir la manera de uso de los recursos, desarrollar programas de manejo de enfermedad, conocer los costos de productos, subproductos, procesos y actividades, controlar la gestión, realizar benchmarking, controlar costos, decidir en los procesos de atención, decidir sobre volumen y beneficios, realizar modelos y determinar puntos de equilibrio y costos de no calidad.

Los costos de atención se analizan organizándolos en tres grupos grandes:

- Costos directos: a su vez se pueden dividir en costos directos médicos, aquellos relacionados con el acto médico (drogas, pago a médicos, laboratorios, radiografías, prótesis, cuidados de enfermería, rehabilitación) y costos directos no médicos (transporte, ropa, administración, cuidados de la familia, comida, entre otros).
- Costos indirectos (costos de mortalidad y morbilidad, como discapacidades o ausentismos laborales).
- Costos intangibles: como su nombre lo indica son usualmente difíciles de medir, por ejemplo el costo del dolor, del sufrimiento, de la pérdida de una extremidad (7).

Por otro lado, existen unos costos asumidos por los pacientes o su familia, denominados gastos de bolsillo, algunos de ellos relacionados con costos directos y otros con costos indirectos.

Frente a una entidad de alto tanto impacto en el paciente y en la sociedad se hace indispensable evaluar los costos directos médicos y los costos indirectos.

Este estudio busca determinar los costos directos e indirectos que se consumen para el diagnóstico y el manejo de esta entidad de acuerdo con la clase funcional.

Material y métodos

Se efectuó un estudio de descripción de costos directos e indirectos de la hipertensión pulmonar. La determinación de los costos directos se llevó a cabo mediante el uso de dos estrategias; la primera de ellas fue la revisión de las guías de diagnóstico y manejo internacionales (2, 8, 9) y la guía Colombiana para esta entidad (10), a partir de las cuales se definió un esquema adecuado estándar de diagnóstico y manejo, así como la frecuencia de algunos sistemas de apoyo diagnóstico. El segundo elemento usado fue una reunión delphi con expertos (Neumología, Cardiología, Reumatología) en la que se discutieron aquellos aspectos que podrían no haber sido claros en la frecuencia de actividades y la periodicidad de las mismas para el diagnóstico y seguimiento de la entidad.

Luego de tener la cantidad y la frecuencia de cada actividad para el diagnóstico y manejo se aplicó el precio de cada actividad de acuerdo con el manual tarifario de uso en Colombia, manual del Seguro Social del año 2001 (ISS – 2001) (11), pues la mayoría de las negociaciones de tarifas de salud en Colombia se realiza con base en este manual más un porcentaje adicional. Toda la información se presenta en dólares americanos (US\$) (1 US = 1.900 pesos colombianos para el año 2010).

Para la determinación de los gastos de bolsillo y los costos indirectos, se realizó un formato estandarizado de entrevista a un grupo de 35 pacientes con la enfermedad, en la que se obtuvo información respecto a aspectos como conocimiento acerca de sufrir de la enfermedad y terapias recibidas para la misma.

Resultados

Proceso diagnóstico

Como se describió, el primer proceso realizado fue el algoritmo estándar de diagnóstico obtenido como se mencionó en las guías Internacionales y colombiana para el diagnóstico y manejo de la hipertensión pulmonar. El estándar diagnóstico se describe en la figura 1. De acuerdo con la reunión de expertos se consideró que se deberían usar los datos del estudio ARMADALE (12), realizado en un laboratorio de ecocardiografía, en el cual se estimó la prevalencia de la hipertensión pulmonar (definida por una PAP sistólica > 40 mm Hg); entre 4.579 pacientes esta fue del 10,5%. De los 483 casos con hipertensión pulmonar, el 78,7% padecía cardiopatía izquierda (grupo 2), el 9,7% sufría de enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), el 4,2% tenía hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) y el 0,6%, HPTC (grupo 4) y el 6,8% restante diagnóstico indefinido.

En la primera fase es indispensable realizar un ecocardiograma detallado, y en algunos casos ecocardiograma transesofágico y relación de pruebas de función pulmonar (curva flujo-volumen, volúmenes pulmonares y difusión de monóxido de carbono), así como evaluación por un neumólogo y un cardiólogo, asociado a la realización de algunas pruebas básicas de laboratorio. Esto genera una inversión de dinero

de US\$23,874.90 para 100 pacientes, lo que corresponde a US\$238,749 por paciente. El principal rubro de la inversión recae en estudios como ecocardiogramas, radiografías de tórax y caminatas de seis minutos, lo que corresponde al 61% y posteriormente en las pruebas de gases arteriales y polisomnografía, con 1,340.59 (5,6%) (tabla 1).

En la segunda fase de diagnóstico, realizar la exclusión de embolia pulmonar requiere de gammagrafía

de ventilación/perfusión o de angio-TAC, mas si estos métodos son conclusivos de ausencia de embolia pulmonar se continúa con un procedimiento invasivo para medir la presión pulmonar de una manera directa, además de una prueba de reactividad vascular pulmonar con epoprostenol, óxido nítrico o iloprost. Luego de confirmado el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se realiza la medición de pruebas para estudio de enfermedad autoinmune,

Tabla 1. Aspectos evaluados y costos de primera fase de diagnóstico.

Aspectos	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Consultas					
Neumología	1	3	100	6,58	1.975,26
Medicina general	1	2	100	4,61	921,58
Cardiología	1	1	100	6,58	658,42
Subtotal consultas					3.555,26
Imaginología y pruebas diagnósticas					
	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	1	100	87,10	8.709,74
RX de tórax	1	1	100	10,87	2.066.000,00
Caminata 6 min.	1	1	100	48,18	9.153.500,00
Subtotal imaginología					11.228.209,74
Estudios complementarios					
	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoximetrías	1	1	100	5,32	531,58
Gases arteriales	1	1	100	6,68	667,89
Curva flujo-vol.	1	1	60	17,56	1.053,47
Volúmenes pul,	1	1	60	35,33	2.119,89
Difusión	1	1	60	28,72	1.722,95
Polisomnograma	1	1	10	224,23	2.242,34
Ergoespirometría	1	1	10	50,23	502,29
Hemograma	1	1	100	5,80	579,74
Nitrógeno ureico	1	1	100	1,93	192,89
Uroanálisis	1	1	100	1,99	199,21
Creatinina	1	1	100	1,63	162,89
TGO	1	1	100	2,38	238,42
TGP	1	1	100	2,38	238,42
Bilirrubinas total y directa	1	1	100	2,64	264,47
PT	1	1	100	3,96	395,53
PTT	1	1	100	4,94	493,95
SUBTOTAL ESTUDIOS					11.605,95
COSTO TOTAL					11.243.370,95

HIV, hemoglobinopatías, enfermedad hepática crónica, entre otras. Para esta segunda fase al que entran solo 20% de los pacientes, la inversión es cercana a los US\$14,854.57, que corresponde a US\$742,7 por paciente. El principal aspecto de los costos está dado por los cateterismos (81%) (tabla 2).

El proceso total de diagnóstico tiene una estimación de inversión de US\$11,258,225.52 para 100 pacientes, lo que corresponde a una inversión por sujeto de US\$112,582.25 (tabla 2).

Proceso de seguimiento y tratamiento

Se realizó un análisis de costos directos con base en una cohorte hipotética de 100 sujetos con hipertensión arterial pulmonar y se tuvo en cuenta la clase funcional, pues de acuerdo con las guías y a la práctica usual los pacientes en clase funcional I no requieren terapias específicas ni hospitalizaciones para el manejo de la enfermedad, pero en algunos casos

precisan de tratamientos adicionales generales como anticonceptivos orales, oxígeno, anticoagulación y algunos procedimientos de seguimiento. En los pacientes con clase funcional II o mayor se requieren terapias específicas y otros manejos, así como actividades de seguimiento y hospitalizaciones. En cuanto a los costos para los pacientes en clase funcional IV, no se tuvieron en cuenta aquellos relacionados con trasplante pulmonar o septotomía.

Para los pacientes en clase funcional I, la inversión es de US\$124,874.61 en los 100 sujetos, lo que corresponde a US\$1,248.75 por paciente, siendo el manejo farmacológico el principal costo US\$63,368.42 (51%) dado principalmente por el costo del oxígeno, lo que lleva a pensar que si un número menor de pacientes requiere oxígeno los costos para esta clase funcional serían mucho menores. El segundo aspecto que influye de manera significativa son los estudios de seguimiento de imágenes (ecocardiogramas, cateterismos de seguimiento,

Tabla 2. Costo de la segunda fase de diagnóstico.

Aspectos	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Consultas					
Reumatología	1	2	10	6,58	131,68
Subtotal consultas					
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Gammagrafía V/Q	1	1	10	71,34	713,37
AngioTAC	1	1	10	53,15	531,53
Cateterismo cardiaco	1	1	20	334,26	6.685,21
Test de vasorreactividad	1	1	20	263,16	5.263,16
Anticuerpos antinucleares	1	1	20	16,30	325,95
Anti-DNA	1	1	15	7,94	119,13
Complemento C3	1	1	15	8,16	122,33
Complemento C4	1	1	15	7,84	117,55
Anti-Ro, La y SM	1	1	15	29,65	444,71
P-ANCAS	1	1	5	29,41	147,04
VIH	1	1	15	12,46	186,83
VIH confirmación	1	1	1	66,08	66,08
SUBTOTAL ESTUDIOS					14.722,88
COSTO TOTAL DE DIAGNÓSTICO INCLUIDAS LAS FASES I Y II					14.854,57

radiografías de tórax y caminatas de seis minutos) con un costo de US\$43,682.34 (35%), entre ellos los ecocardiogramas son los de mayor costo; por otro lado, si no se requiriera un 30% de cateterismos de control se podría disminuir la inversión de esta clase funcional (tabla 3).

En pacientes con clase funcional II y III, los costos totales de 100 pacientes son de US\$9,128,933.46, tanto en manejo ambulatorio como hospitalario. Lo que lleva a un costo anual por sujeto de US\$91,289.33. Al comparar la inversión de pacientes en clase funcional I vs. pacientes en clase funcional II y III esta se incrementa un US\$7,310.46%. La principal inversión es el seguimiento y manejo ambulatorio con el 98,71% y el rubro de medicamentos, que contribuye con el 97,64%. El siguiente rubro corresponde a las pruebas diagnósticas de seguimiento (ecocardiogramas, cateterismos, radiografías de tórax y caminatas de seis minutos) con el 0,67% (tablas 4A y 4B)

En los pacientes con clase funcional IV, los costos totales de manejo de 100 pacientes son de US\$35,128,260.2, lo que condiciona un costo aproximado de US\$351,282.6 por paciente. Al comparar un paciente en clase funcional II-III vs. en clase funcional IV los costos se incrementan en un 384,6%. El manejo ambulatorio corresponde al 98,9% de los costos y sin lugar a dudas los principales costos están dados por el costo de los medicamentos, con el 98,3%, seguido de los estudios de seguimiento tanto ambulatorios como intrahospitalarios (tablas 5A y 5B).

Costos indirectos

Para la medición de los costos indirectos, se realizaron 35 encuestas a pacientes con hipertensión pulmonar, once de ellos de causa idiopática, cinco con comunicación interauricular (CIA), tres con comunicación interventricular (CIV), siete con enfermedades del tejido conectivo, seis con enfermedad tromboembólica crónica, uno con un ventrículo único y dos con diagnóstico indeterminado. El 77% correspondían a mujeres, con promedio de edad de 42,8 años (19 a 72), cinco con la formación universitaria, cinco con formación técnica, cinco con secundaria,

cinco con básica primaria, uno con maestría, uno con doctorado y uno sin formación; siete de ellos eran pensionados. El 65% recibía un medicamento, 20% dos medicamentos, 5,7% tres medicamentos y 8,6% ningún medicamento. Los medicamentos más usados fueron: warfarina (18), bosentán (17), sildenafil (11), oxígeno (11), ambrisentán (7) e iloprost (6).

De los 35 pacientes encuestados, 24 pagaron copagos o bonos, 25 transporte, 8 trámites, 6 medicamentos y 11 aumento de la factura de la luz por el uso de los concentradores de oxígeno domiciliario. Al realizar los cálculos de los gastos de bolsillo, se observó que los 35 pacientes pagaron US\$663.16 mensuales (tabla 6) lo que conlleva un costo promedio mensual por persona de US\$19 y anual de US\$228.

De los encuestados, el 31% tuvo incapacidades en el último año, con un promedio de 58 días (rango de 2 a 365) y el 28,6% requirió hospitalización. Nueve de ellos necesitaron acompañamiento de más o menos diecisiete horas al día y la persona que los acompañaba tenía en promedio una edad de 49 años.

El salario mínimo legal mensual en Colombia es de US\$279, pero los ingresos promedio mensuales de los pacientes encuestados fueron de US\$708 y con otros ingresos diferentes de los salarios de US\$96, para un total de ingresos de US\$804, lo que constituye un ingreso diario de US\$26.8. Asumiendo que un mes tiene treinta días, al analizar las incapacidades de los once sujetos con un promedio de 58 días, los costos de éstas ascienden a los US\$17,098.4; conociendo que en cuanto a incapacidades en Colombia las empresas aseguradoras solo pagan el 70% de los ingresos salariales, se puede decir que los sujetos tendrán que invertir mensualmente el 30% de los ingresos salariales y los otros ingresos no salariales, lo que corresponde a US\$212.6 y US\$96, respectivamente, para un total de US\$308.4. De otro lado, asumiendo un salario mínimo mensual de ingresos, por los costos de las nueve personas acompañantes, es decir un costo por hora de US\$1.46, puede decirse que para cubrir estas 17 horas del día de los 58 días de incapacidad para los nueve pacientes se realizó una inversión de US\$13,030.8 o US\$1,447.9 por paciente (tabla 6).

Tabla 3. Costo de seguimiento y manejo de pacientes en clase funcional i.

Consultas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Neumología	1	2	100	6,58	1.316,84
Medicina general	1	4	100	4,61	1.843,16
Cardiología	1	1	100	6,58	658,42
Reumatología	1	1	100	6,58	658,42
Otras consultas especializadas	1	1	100	6,58	658,42
Terapia Respiratoria	1	1	10	4,26	42,58
Psicología	1	1	30	2,90	87,08
Nutrición	1	1	20	2,88	57,68
Subtotal consultas					5.322,61
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	2	100	87,10	17.419,47
Cateterismo cardiaco.	1	1,0	30	254,85	7.645,50
Test de vasorreactividad	1	1,0	30	263,16	7.894,74
RX de tórax	1	1	100	10,87	1.087,37
Caminata de 6 min.	1	2	100	48,18	9.635,26
Subtotal imaginología					43.682,34
Otras pruebas	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoxiometrías	1	2	100	5,32	1.063,16
Gases arteriales	1	1	100	6,68	667,89
Ergoespirometría	1	1	10	50,23	502,29
Péptido natriurético atrial	1	2	100	23,68	4.736,84
Hemograma	1	2	100	5,80	1.159,47
Nitrógeno ureico	1	2	100	1,93	385,79
Uroanálisis	1	2	100	1,99	398,42
Creatinina	1	2	100	1,63	325,79
TGO	1	2	100	2,38	476,84
TGP	1	2	100	2,38	476,84
Bilirrubinas total y directa	1	2	100	2,64	528,95
Tiempo de protrombina [PT]	1	2	100	3,96	791,05
PTT	1	2	100	4,94	987,89
SUBTOTAL LABORATORIO CLÍNICO					12.501,24
Fármacos utilizados	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Anticonceptivos orales	1	12	50	15,79	9.473,68
Vacuna de neumococo	1	1	100	49,47	4.947,37
Vacuna de influenza	1	1	100	47,37	4.736,84
Diuréticos	1	12	0	0,00	0,00
Warfarina	1	12	0	0,00	0,00
Oxígeno	1	12	20	184,21	44.210,53
Digoxina	1	12	0	0,00	0,00
SUBTOTAL MEDICAMENTOS					63.368,42
COSTO TOTAL DE MANEJO POR AÑO					124.874,61

Tabla 4A. Costos ambulatorios de seguimiento y manejo de pacientes en clase funcional II o III.

Consultas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Neumología	1	4	100	6,58	2.633,68
Medicina general	1	6	100	4,61	2.764,74
Cardiología	1	1	100	6,58	658,42
Reumatología	1	1	100	6,58	658,42
Otras consultas especializadas	1	1	100	6,58	658,42
Terapia respiratoria	1	1	10	4,26	42,58
Psicología	1	1	30	2,90	87,08
Nutrición	1	1	20	2,88	57,68
Subtotal consultas					7.561,03
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	4	100	87,10	34.838,95
Cateterismo cardiaco.	1	1	10	334,26	3.342,61
Test de vasorreactividad	1	1	10	263,16	2.631,58
Radiografía de tórax	1	1	100	10,87	1.087,37
Caminata de 6 min.	1	4	100	48,18	19.270,53
Subtotal imaginología					61.171,03
Laboratorio clínico	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoximetrías	1	4	100	5,32	2.126,32
Péptido Natriurético atrial	1	4	100	23,68	9.473,68
Hemograma	1	2	100	5,80	1.159,47
Nitrógeno ureico	1	2	100	1,93	385,79
Uroanálisis	1	2	100	1,99	398,42
Creatinina	1	2	100	1,63	325,79
TGO	1	6	100	2,38	1.430,53
TGP	1	6	100	2,38	1.430,53
Bilirrubinas total y directa	1	6	100	2,64	1.586,84
PT	1	12	100	3,96	4.746,32
PTT	1	12	100	4,94	5.927,37
SUBTOTAL LABORATORIO CLÍNICO					28.991,05
Fármacos utilizados	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Anticonceptivos orales	1	12	50	15,79	9.473,68
Vacuna de neumococo	1	1	100	49,47	4.947,37
Vacuna de influenza	1	1	100	47,37	4.736,84
Diuréticos	1	12	30	13,16	4.736,84
Warfarina	1	12	50	15,79	9.473,68
Oxígeno	1	12	50	184,21	110.526,32
Digoxina	1	12	5	7,89	473,68
Sildenafil	1	12	100	96,83	116.190,95
Ambrisentán	1	12	30	6.315,79	2.273.684,21
Bosentán	1	12	40	7.368,42	3.536.842,11
Iloprost	1	12	30	7.894,74	2.842.105,26
SUBTOTAL MEDICAMENTOS					8.913.190,95
COSTO TOTAL DE MANEJO AMBULATORIO					9.010.914,05

Tabla 4B. Costos hospitalarios de seguimiento y manejo de pacientes en clase funcional II O III.

Días de estancia hospitalaria	Días estancia	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Habitación bipersonal	6	2,00	100	46,19	55.427,37
SUBTOTAL DÍAS-ESTANCIA HOSPITALARIA					55.427,37
Interconsultas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Neumología	1	12	100	7,94	9.533,68
Cardiología	1	2	100	7,94	1.588,95
Otras consultas especializadas	1	2	30	7,94	476,68
Terapia respiratoria	1	2	50	4,26	425,79
Psicología	1	2	50	2,90	290,26
Nutrición	1	0	0	2,88	0,00
SUBTOTAL CONSULTAS					12.315,37
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	2	100	87,10	17.419,47
RX de tórax	1	4	100	10,87	4.349,47
Caminata de 6 min.	1	2	100	48,18	9.635,26
SUBTOTAL IMAGINOLOGÍA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN					31.404,21
Laboratorio clínico	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoximetrías	1	12	100	5,32	6.378,95
Gases arteriales	1	2	100	6,68	1.335,79
Ergoespirometría	1	1	5	50,23	251,14
Péptido natriurético atrial	1	2	100	23,68	4.736,84
Hemograma	1	4	100	5,80	2.318,95
Nitrógeno ureico	1	4	100	1,93	771,58
Uroanálisis	1	4	100	1,99	796,84
Creatinina	1	4	100	1,63	651,58
TGO	1	1	100	2,38	238,42
TGP	1	1	100	2,38	238,42
Bilirrubinas total y directa	1	1	100	2,64	264,47
Tiempo de protrombina [PT]	1	1	100	3,96	395,53
Tiempo de tromboplastina parcial [PTT]	1	1	100	4,94	493,95
TOTAL DE LABORATORIOS DURANTE HOSPITALIZACIÓN					18.872,46
TOTAL HOSPITALIZACION					118.019,41
TOTAL DE CLASE FUNCIONAL II-III AMBULATORIO Y HOSPITALARIO					9.128.933,46

Tabla 5A. Costos ambulatorios de seguimiento y tratamiento de pacientes clase funcional IV.

Consultas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Neumología	1	6	100	12.510	7.506.000
Medicina general	1	12	100	8.755	10.506.000
Cardiología	1	2	100	12.510	2.502.000
Reumatología	1	1	100	12.510	1.251.000
Otras consultas especializadas	1	2	100	12.510	2.502.000
Terapia respiratoria	1	1	10	8.090	80.900
Psicología	1	1	30	5.515	165.450
Nutrición	1	1	20	5.480	109.600
Subtotal consultas					24.622.950
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	4	100	165.485	66.194.000
Cateterismo cardiaco.	1	1,0	10	635.095	6.350.950
Test de vasorreactividad	1	1,0	10	500.000	5.000.000
RX de tórax	1	2	100	20.660	4.132.000
Caminata 6 min.	1	4	100	91.535	36.614.000
Subtotal imaginología					118.290.950
Laboratorio clínico	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoximetrías	1	6	100	10.100	6.060.000
Gases arteriales	1	2	100	12.690	2.538.000
Ergoespirometría	1	1	100	95.435	9.543.500
Péptido natriurético atrial	1	6	100	45.000	27.000.000
Hemograma	1	4	100	11.015	4.406.000
Nitrógeno ureico	1	4	100	3.665	1.466.000
Uroanálisis	1	4	100	3.785	1.514.000
Creatinina	1	4	100	3.095	1.238.000
TGO	1	12	100	4.530	5.436.000
TGP	1	12	100	4.530	5.436.000
Bilirrubinas total y directa	1	12	100	5.025	6.030.000
Tiempo de protrombina [PT]	1	12	100	7.515	9.018.000
Tiempo de tromboplastina parcial [PTT]	1	12	100	9.385	11.262.000
SUBTOTAL LABORATORIO CLÍNICO					90.947.500
Fármacos utilizados	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Anticonceptivos orales	1	12	50	30.000	18.000.000
Vacuna de neumococo	1	1	100	94.000	9.400.000
Vacuna de influenza	1	1	100	90.000	9.000.000
Diuréticos	1	12	50		0
Warfarina	1	12	70		0
Oxígeno	1	12	100	350.000	420.000.000
Digoxina	1	12	5		0
Sildenafil	1	12	100	183.969	220.762.800
Ambrisentán	1	12	40	12.000.000	5.760.000.000
Bosentán	1	12	60	14.000.000	10.080.000.000
Iloprost	1	12	100	15.000.000	18.000.000.000
SUBTOTAL MEDICAMENTOS					34.517.162.800
TOTAL DE COSTOS DE MANEJO AMBULATORIO					34.751.024.200

Tabla 5B. Costos hospitalarios de seguimiento y tratamiento de pacientes clase funcional IV.

Días de estancia hospitalaria	Días estancia	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Habitación bipersonal (complejidad alta)	6	4	100	46	110.400
SUBTOTAL DÍAS-ESTANCIA HOSPITALARIA					
Interconsultas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Neumología	1	12	100	15.095	18.114.000
Cardiología	1	2	100	15.095	3.019.000
Otras consultas especializadas	1	2	50	15.095	1.509.500
Terapia respiratoria	1	2	50	8.090	809.000
Psicología	1	2	50	5.515	551.500
Nutrición	1	1	10	5.480	54.800
SUBTOTAL CONSULTAS					24.057.800
Imaginología y pruebas diagnósticas	Cantidad	Periodicidad	Porcentaje de pacientes	Costo unitario	Costo total
Ecocardiograma	1	4	100	165.485	66.194.000
Cateterismo cardiaco	1	1	10	635.095	6.350.950
Test de vasorreactividad	1	1	10	500.000	5.000.000
RX de tórax	1	4	100	20.660	8.264.000
Caminata de 6 min.	1	2	100	91.535	18.307.000
SUBTOTAL IMAGINOLOGÍA					104.115.950
Laboratorio clínico	Cantidad	Periodicidad	% de pacientes	Costo unitario	Costo total
Pulsoximetrías	1	12	100	10.100	12.120.000
Gases arteriales	1	2	100	12.690	2.538.000
Ergoespirometría	1	1	50	95.435	4.771.750
Péptido natriurético atrial	1	2	100		0
Hemograma	1	8	100	11.015	8.812.000
Nitrógeno ureico	1	8	100	3.665	2.932.000
Uroanálisis	1	8	100		0
Creatinina	1	8	100	3.095	2.476.000
TGO	1	1	100	4.530	453.000
TGP	1	1	100	4.530	453.000
Bilirrubinas total y directa	1	1	100	5.025	502.500
Tiempo de protrombina [PT]	1	2	100	7.515	1.503.000
Tiempo de tromboplastina parcial [PTT]	1	2	100	9.385	1.877.000
COSTO DE LABORATORIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS					38.438.250
COSTO TOTAL DE HOSPITALIZACIÓN					166.722.400
COSTO TOTAL DE MANEJO DE CLASE FUNCIONAL IV AMBULATORIO Y HOSPITALARIO					34.917.746.600

Tabla 6. Gastos de bolsillo mensual.

Aspectos	Número	Costo promedio mensual	Costo por costo
Bonos	24	5,26	126,32
Trasporte	25	5,26	131,58
Trámites	8	7,89	63,16
Medicamentos	6	18,42	110,53
Factura de luz	11	21,05	231,58
Total			663,16

Discusión

No se ha publicado ningún estudio en el que se midan los costos de realizar el diagnóstico de acuerdo con las guías internacionales y/o nacionales, como este que se presenta. Como se puede concluir los costos de los medicamentos y los procedimientos de seguimiento corresponden a los principales rubros en cuanto a los costos de manejo de esta patología para Colombia; para el diagnóstico los procedimientos con rubros de mayor costo son los ecocardiogramas, las caminatas de seis minutos, las radiografías de tórax y el cateterismo derecho.

La información de costos expuesta se lograría siempre y cuando se llegue al cumplimiento de las guías descritas, se tenga un grupo médicos entrenado en el tema y se realicen procedimientos de buena calidad, que no requieran repetición.

En vista de que existen varios supuestos en el estudio, los costos esperados son inexactos, a lo cual se suma que se usaron las tarifas de 2001, que son las que se emplean para negociación en la mayoría de las instituciones de salud más un porcentaje; pese a estas limitaciones, el estudio ofrece una buena aproximación a la situación de esta entidad y a los costos en los que se puede incurrir si no se logra un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado que evite la progresión de la enfermedad y todas sus consecuencias.

Es interesante el análisis de costos indirectos, en el cual se puede ver que algunos pacientes consumen US\$1,057.3 por mes, dado por ingresos diferentes a los salariales, el 30% de los ingresos salariales y el costo de un mes de una persona que lo acompañe.

Al comparar los costos de esta entidad con algunas otras de alto costo, como por ejemplo la falla renal crónica en programa de hemodiálisis crónica, la cual tiene un costo aproximado de US\$33,000 anuales vs. un sujeto con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II-III con un costo anual de US\$91,289.33, es, sin lugar a dudas, una entidad con un impacto económico altísimo.

Agradecimientos

A la persona encargada de las encuestas, a los pacientes por la colaboración prestada para conocer la información descrita, y GlaxoSmithKline por su financiación.

Bibliografía

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1655-65.
- McLaughlin VV, Archer SL, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009;119:2250-94.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:104-109.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J.* 2007;30:1103-1110.
- D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* September. 1991;1(115):343-349.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. *A J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-1030.
- Drummond M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Third Edition. Oxford University Press. 2005.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(12):1464.e1-e58.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-2537.
- Villaquirán C, Dueñas R, et al. Guía de diagnóstico y manejo de hipertensión pulmonar para Colombia. *Rev Colomb Neumol.* 2010.
- Manual ISS 2001. Disponible en: www.manuales-pdf.com/manual-tarifario-iss-2001-de-colombia. Fecha de acceso: 10-04-2014
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the ARMADALE echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175:A713.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.

Vasodilatadores pulmonares Parte 2

Pulmonary Vasodilators. Part 2

CLARA PATRICIA GARCÍA, MD⁽¹⁾

Resumen

Los vasodilatadores pulmonares actualmente son fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, los cuales se han introducido en los últimos años y muchos de ellos ya están disponibles en Colombia para su uso. Sin embargo, el advenimiento de estas terapias amerita un conocimiento más profundo de sus acciones, potenciales interacciones, mecanismos de acción y efectos adversos, así como de los beneficios demostrados en los diversos estudios clínicos que permiten que el médico haga una selección más adecuada para cada individuo que padece esta enfermedad según su grupo, comorbilidades y clase funcional, al igual que para educar tanto al médico como al paciente acerca del reconocimiento de sus potenciales eventos adversos.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, vasodilatadores, prostaciclina, endotelina, guanilato ciclasa.

Abstract

Pulmonary vasodilators are drugs which are currently used in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. They have been introduced over the last few years, and many of them are already available in Colombia. However, the advent of these therapies demands a deeper knowledge of their actions, potential interactions, mechanisms of action, and adverse effects, as well as the benefits which have been demonstrated in several clinical trials, so that the physician is able to make the best choice for each individual suffering from this disease according to group, comorbidities, and functional class, as well as to teach both the physician and the patient to recognize their potential adverse events.

Keywords: pulmonary hypertension, vasodilators, prostacyclin, endothelin, guanylate cyclase.

1. Antagonistas de la endotelina

La endotelina-1 es un factor derivado del endotelio con un potente efecto vasoconstrictor y mediador de la remodelación vascular. El gen de la endotelina-1 es el ET-1 gen, el cual genera un ARNm preproET1 que sufre un clivaje a la BIG ET-1, la misma que se procesa a cualquier forma de endotelina de la cual hay cuatro isoformas (endotelinas 1-4) (1).

La endotelina-1 es la forma principal cardiovascular; se produce principalmente en las células endoteliales vasculares pero también la producen otras células como macrófagos, leucocitos y células de músculo liso. Es un potente vasoconstrictor y modulador de la proliferación vascular, regulador del tono vascular. Su potencia es cien veces mayor que la de la noradrenalina y diez veces mayor que la de la angiotensina II (2, 3).

⁽¹⁾Internista, Neumóloga. Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Fundación Antioqueña de Infectología. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Clara Patricia García. Correo electrónico: patogar@hotmail.com
Recibido: 26-01-2013. Aceptado: 15-06-2013.

Hay dos receptores de endotelina ETA y ETB. El primero se localiza en las células de músculo liso vascular y el segundo principalmente en el endotelio vascular pero también en células de músculo liso. Cuando se localizan en el músculo liso vascular, la activación de ambos subtipos promueve la vasoconstricción, pero el ETB también induce vasodilatación mediada a través del óxido nítrico (ON) y prostaciclina I4, al igual que depuración del 50% de la ET-1. Por otro lado, se ha visto que la estimulación de ETB induce la proliferación de fibroblastos e induce la producción de componentes de la matriz extracelular como colágeno, efecto profibrótico y proinflamatorio. En este último punto se apoyan en más utilidad en bloqueos duales que selectivos (1, 4).

El receptor de endotelina A en el músculo liso vascular, vasoconstruye a través de la activación de una fosfolipasa C mediante una proteína G. La fosfolipasa C induce la formación de 1,4,5-inositol trifosfato, lo cual permite la liberación del calcio intracelular (5).

En la actualidad hay antagonistas selectivos para endotelina A como el ambrisentán u otros como bosentán los cuales son no selectivos, con acción dual para receptores A y B. No obstante surge la duda de si es mejor el bloqueo dual o el selectivo. Si el bloqueo de receptores B es en el músculo liso, induce vasodilatación pero el receptor B que se localiza en el endotelio vascular por el contrario normalmente vasodilata y por eso algunos argumentan solo bloquear el A; sin embargo, esto pudiera tener menos efecto que el bloqueo dual, por lo cual el sistema es aún complejo y no se puede asegurar cuál de los dos es el mejor. Por esta razón, los fármacos no solo deben ser selectivos en su receptor sino en el tipo de receptor según su localización. No hay estudios de superioridad entre el bloqueo selectivo versus el dual (6).

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen niveles elevados de endotelina en su plasma y aumento de expresión de la proteína ET-1 y su ARNm. Algunos proponen que la medición de BIG ET-1 se correlaciona más con actividad de la enfermedad pues hay estudios que demuestran una correlación

con la resistencia vascular pulmonar y la PAPm en correlación inversa con el gasto cardiaco, el índice cardiaco, la caminata de 6 minutos y la severidad de la enfermedad (7).

1.1 Ambrisentán

Es un ERA selectivo del receptor ETA. Bloquea la activación por parte de la ET-1 de los receptores ETA, lo cual causa reducción de la vasoconstricción y potencialmente de la proliferación de las células del músculo liso involucradas en la patogénesis de la HAP. Se espera que con la selectividad por el ETA sin actuar sobre ETB, se continúe la vasodilatación mediada por ON y prostaciclina mediada por ese receptor B.

La tableta se absorbe en el intestino y llega rápidamente a la circulación sistémica. Tiene un 98,8% de unión a proteínas plasmáticas. Su concentración máxima se logra en 1,5 horas después de la administración y no se afecta con la ingestión de alimentos; no obstante dura hasta 13,6 a 16,5 horas, por lo cual se administra solo una vez al día. Logra niveles estables en plasma luego de tres a cuatro días de su administración diaria (8). Es de metabolismo principalmente hepático, pues la mayor parte de la droga es de eliminación biliar y tiene metabolismo extra hepático, el 22% mediante orina y el 3,3% sin cambios.

No causa inducción ni inhibición de las enzimas de la citocromo p450 de ahí sus pocas interacciones con otras medicaciones. En estudio in vitro no inhibe o induce transportadores hepáticos como la bomba de exportación de sales biliares en el hepatocito, cuya función normalmente es limitar la exportación de sales biliares a través de la membrana plasmática canalicular del hepatocito, que media el paso de sales biliares de la sangre a la bilis. Cuando la bomba se inhibe se acumulan sales biliares en el hepatocito y se induce su daño mitocondrial y por ende se elevan las transaminasas. Esto sucede con bosentán pero al parecer no con ambrisentán por lo cual la hepatotoxicidad es más rara (9).

Pese a ello no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática significativa o con transaminasas por encima de tres veces su valor normal, y

en vista de su baja eliminación renal, no hay inconvenientes en su administración o su efectividad en pacientes con enfermedad renal (8).

1.1.1 Indicaciones

HAP en clase funcional II y III.

Está demostrada en HAP idiopática y asociada con enfermedad del tejido conectivo.

1.1.2 Eficacia

Los principales estudios que demostraron la eficacia del ambrisentán fueron el ARIES 1, 2 y el C. En el ARIES-1 los pacientes fueron aleatorizados a dosis de 5 mg y 10 mg una vez al día versus placebo por doce semanas.

En el ARIES-2, con 192 pacientes, se investigó la dosis de 2,5 y 5 mg una vez al día versus placebo. Como desenlaces primarios se buscaba la caminata de 6 minutos a las dos semanas del tratamiento y como secundarios el tiempo al deterioro clínico, la clase funcional, el SF36 (calidad de vida), el índice de disnea por BORG y el BNP.

En el ARIES 2 se evaluó la efectividad y la tolerancia a largo plazo como extensión de los otros dos estudios. Éste incluyó 383 pacientes.

Con relación a la capacidad de ejercicio, hubo mejoría en todos los grupos de dosis de ambrisentán en la semana 4,8 y 12, mientras en placebo hubo deterioro. Según el ARIES E, el efecto se mantuvo hasta la semana 48 (9) (Tabla 1).

Con relación a la hemodinámica, hubo mejoría significativa en IC, PAPm y RVP (9) (tabla 2).

Tabla 1.

Dosis	Caminata de 6 minutos (metros)	Valor de p
ARIES-1, 5 mg	+ 31	p=0,008
ARIES-1, 10 mg	+ 51	p ≤0,001
ARIES-2, 5 mg	+ 59	p ≤0,001

Tiempo al deterioro clínico

En el ARIES-2 se demostró retraso al deterioro clínico con la dosis de 5 mg versus placebo, donde el 22% experimentó deterioro vs. 5% con ambrisentán. En el ARIES-1 también hubo retardo al deterioro, pero no fue significativo (9).

La supervivencia para la población general fue de 94% al primer año y de 88% al segundo año. Para el grupo de HAP idiopática, la supervivencia fue del 96% al primer año y del 89% al segundo, mientras en el *National Institutes of Health Registry* la supervivencia fue del 72% un año y del 61% al segundo. En el grupo con enfermedad del tejido conectivo fue 91% al año y del 83% a los dos años, similar respecto a los idiopáticos (10).

Con relación al péptido natriurético cerebral (BNP) se sabe que los niveles se correlacionan inversamente con la supervivencia, donde valores de 155 pg/mL se asocian con mayor mortalidad así como con falla en disminuir a valores por debajo de 180 pg/mL post-tratamiento. En ambos ARIES los valores de BNP eran similares respecto al grupo placebo y a la semana doce el BNP aumentó 9% en el grupo placebo y 13% en el ARIES-1 y 2 respectivamente, mientras que con 5 mg de ambrisentán disminuyó el 30% y con 10 mg el 45% en el ARIES-1 y 29% con la dosis de 2,5 mg y 30% con la dosis de 5 mg en ARIES-2 (p<0,003) con valores por debajo de 100 pg/mL en todos los grupos (11).

1.1.3 Seguridad

Los principales efectos adversos en dos años de tratamiento fueron, en su orden, edema periférico,

Tabla 2.

Parámetro	5 mg	10 mg
IC (L/min/m ²)	0,47±0,62	0,37±0,16
PAP m	- 4,3±4,8	- 13,3±5,1
RVP (mm Hg)	- 277±261	- 345±266

cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior y mareo. La mayoría tenía edema leve o moderado y solo un paciente discontinuó el tratamiento por esta causa en dos años.

El principal efecto que llevó a la discontinuación de la droga fue la falla ventricular derecha (3,9%), seguida de hipertensión pulmonar (3,7%), falla respiratoria aguda (1%) o paro cardiaco (0,8%). Estos efectos fueron similares en todos los grupos y solo la HAP fue mayor en el grupo de 2,5 mg. El riesgo de desarrollar alteraciones en las aminotrasferasas (mayor a tres veces su valor normal) fue de 1,8% al primer año y de 3,9% a dos años, lo que equivale a un riesgo anual del 2%. En ninguno de los estudios ARIES hubo pacientes con elevaciones a doce semanas. Estos resultados son más favorables que el incremento en las transaminasas tres veces su valor normal en el 4% al 14% de pacientes con bosentán, y en el 3% al 6% con sitaxsentán.

Sin embargo, se recomienda la medición de la función hepática mensual con AST y ALT; si se presentan elevaciones con signos clínicos, se sugiere discontinuarla (10, 11).

Con relación al uso de sildenafil más ambrisentán, no es necesario ajustar la dosis cuando se coadministran (12). La coadministración con warfarina tampoco altera la dosis (11).

Las concentraciones de hemoglobina se han visto reducidas durante el tratamiento con ambrisentán y parecen independientes de la dosis, en promedio 1,2 g/dL a 108 semanas, por lo cual se recomienda monitorear la hemoglobina y el hematocrito periódicamente y no iniciarla en caso de anemia severa (10). De otra parte, está contraindicada en el embarazo, y se recomiendan pruebas de embarazo mensuales a mujeres en edad reproductiva. Adicionalmente, no se sabe si se excreta por leche materna, motivo por el cual no se recomienda la lactancia (13).

1.2 Bosentán

Es un antagonista de los receptores ETA y ETB. Hay algunos estudios que han demostrado cómo el bloqueo dual produce mayor vasodilatación que el bloqueo de cualquiera de los dos subtipos, y, por

otro lado, disminuye más la producción de colágeno inducida por la endotelina (14).

Hay un estudio en ratas a las que se les indujo hipertensión pulmonar mediante la administración de monocrotolina durante un periodo de dos semanas. Posterior a esto, se les administraron antagonistas selectivos de ETA y no selectivos ETA y ETB, y se encontró que el bloqueo no selectivo tuvo mejores resultados en cuanto a la sobrevida, si bien ambos mejoraron la resistencia vascular pulmonar sistólica (15).

1.2.1 Farmacocinética

La biodisponibilidad del bosentán es del 50% y no varía con el tratamiento crónico ni se modifica con la ingestión de alimentos a la dosis recomendada de 125 mg vía oral cada doce horas. Su concentración plasmática se alcanza en tres a cinco horas y su vida media de eliminación terminal es de 5,4 horas. Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 98% y no penetra en los eritrocitos.

Se elimina por excreción biliar al ser metabolizada en el hígado y menos del 3% sale por la orina. Una vez metabolizado, genera tres metabolitos de los cuales solo uno es activo y sale por vía biliar, por lo cual se aumentan sus niveles en colestasis. Debido a lo anterior se dice que la administración concomitante con ciclosporina A aumenta cuatro a treinta veces las concentraciones de bosentán ya que inhibe la CYP3A4; por tanto está contraindicada. Con glibenclamida, aumenta las transaminasas a la dosis de 125 mg cada doce horas de bosentán. Las administraciones concomitantes inhiben la bomba exportadora de sales biliares y por lo cual no se recomienda el uso concomitante. Y con anticonceptivos hormonales estos pueden no funcionar eficazmente debido a que los estrógenos y los progestágenos se metabolizan por la citocromo p450 y el bosentán aumenta su eliminación.

Se considera que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal pero la diálisis puede afectar eventualmente su eliminación dada su alta unión a proteínas; por ello está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave con clasificación de Child-Pugh B o C. Se recomienda monitorización de las pruebas de

función hepática mensual y cada dos semanas de algún ajuste de una dosis y siempre antes del inicio del tratamiento (14).

En la tabla 3 se observan los valores para enzimas hepáticas (AST o ALT) y sus recomendaciones.

Ya que es teratogénico en ratas, está contraindicado en el embarazo y se desconoce si se elimina por leche materna, de ahí que tampoco se recomiende la lactancia.

Se ha observado una disminución de la hemoglobina y el hematocrito con su uso pero parece ser un efecto de hemodilución por redistribución de líquidos aunque no hay evidencia de toxicidad medular o hemólisis.

Los efectos adversos a las dosis de 125 x 2 ó 250 mg x 2 mayores al 3% fueron: rubor facial, nasofaringitis, alteración en la función hepática, edema de miembros inferiores, hipotensión, palpitaciones, dispepsia y prurito.

Las reacciones adversas que ocurrieron en el 1-3% de los casos fueron: anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal.

Dosis

Se recomienda su inicio con 62,5 mg dos veces al día por cuatro semanas y luego aumentar a 125 mg dos veces al día; si hay progresión de la enfermedad se aumenta a 250 mg dos veces al día. Hay experiencia en sanos con dosis única de 2.400 mg dosis, reportándose cefalea o hipotensión que

requiere soporte vasopresor, por lo cual no se recomienda a esas dosis. No se requieren ajustes en mayores de 65 años y no hay mucha experiencia en menores de 40 kg (14).

1.2.2 Estudios

En el BREATHE-1 (*Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy*) se investigó el efecto del bosentán en la capacidad para hacer ejercicio en pacientes con HAP, incluido el grupo IV y con la comparación de dos dosis: la de 125 y la de 250 mg vía oral cada doce horas.

N = 213 (74 pacientes con bosentán 125 mg, 70 con 250 mg y 69 con placebo).

A las dieciséis semanas la distancia caminada en 6 minutos aumentó 36 m en los grupos de bosentán combinados vs. una caída en 8 m con el placebo ($p < 0,001$). La mejoría fue más notable con la dosis de 250 mg x 2 que con la de 125 mg cada doce horas (54 y 35 m, respectivamente).

El índice de disnea del BORG también mejoró en promedio -0,6 puntos a favor del tratamiento con bosentán vs. un deterioro con el placebo (IC95% -1,2 a -0,1), con una mejoría significativa entre la dosis de 250 mg x 2 que con la de 125 mg x 2 ($p = 0,42$).

La mayoría de los pacientes estaba en clase funcional OMS III al inicio y para la semana dieciséis, en los de 125 mg x 2; el 38% habían pasado a clase II y de los de 250 mg x 2 el 34% había pasado a clase II. Es decir, el 42% con bosentán mejoró una clase

Tabla 3. Valores de enzimas hepáticas y recomendaciones.

Valores	Recomendación
> 3 y ≤ 5 límite superior normal (LSN)	Confirme con otra determinación Si se confirma, reduzca o suspenda y reevalúe las transaminasas al menos cada dos semanas. Si las concentraciones están normales considere reinstaurar el tratamiento si hay más beneficio que riesgo, y repita el control en tres días y luego a las dos semanas. Considere asesoría de un hepatólogo
> 5 y ≤ 8 LSN	Confirme el resultado. Suspenda en tratamiento. Revise al menos cada dos semanas. Si retornan al valor normal, considere reinstaurar el tratamiento si hay más beneficio que riesgo, y repita el control en tres días y luego en dos semanas. Considere asesoría de un hepatólogo
> 8 LSN	Suspenda y no reinicie el producto.

funcional vs. 30% con placebo. También se demostró retraso al empeoramiento clínico en comparación con el placebo ($p=0,002$).

En relación con eventos adversos, la dosis de 125 mg cada doce horas no se asoció con un aumento de éstos al compararlo con placebo, mientras que la dosis de 250 mg vía oral cada doce horas sí llevó a un aumento en los niveles de aminotrasferasas, por lo cual se optó por la dosis de 125 cada doce horas como la indicada (16).

En cuanto a parámetros hemodinámicos, la dosis de 125 mg doce horas versus placebo, demostró mejoría en IC, RVP; PAPm, cuña y presión de la AD (17) (tabla 4).

Con base en estos dos estudios, está aprobado por la FDA para HAP en grupos III y IV. Ambos estudios incluyeron pacientes idiopáticos con escleroderma o con lupus.

Los efectos benéficos se mantuvieron al año de tratamiento como se observó en el estudio de Sitbon y colaboradores en los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la NYHA (18).

En otras causas de HAP

Enfermedad congénita cardíaca

El síndrome de Eisenmenger se define como un defecto congénito cardíaco que produce un shunt grande de izquierda a derecha que conlleva

hipertensión arterial pulmonar con reversión del shunt. Su calidad de vida no es buena pese a que su progresión es lenta y tiene mejor pronóstico que pacientes con HAP idiopática. Con base en algunos estudios que sugerían que podía mejorar con el uso de bosentán, se llevó a cabo este estudio con 24 pacientes y un seguimiento a doce meses.

Durante el tratamiento sólo tres pacientes experimentaron elevaciones de las transaminasas, las cuales mejoraron al disminuir la dosis a 62,6 mg cada doce horas.

En el momento del inicio del estudio cuatro pacientes tenían clase funcional OMS II, doce en la III y seis en la IV: tras doce meses catorce pacientes de los veintidós habían mejorado al menos una clase funcional, lo cual fue estadísticamente significativo. La caminata de 6 minutos había mejorado, al igual que el puntaje de disnea por BORG, la oximetría de pulso y la resistencia vascular pulmonar y sistémica, lo cual se avala en otro estudio (19, 20).

Hay indicación y evidencia en (14, 21):

- VIH.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Hipertensión portal.
- Niños.
- Tromboembólica crónica inoperable (14, 21)

En el estudio EARLY se demostró que podía ser usado en pacientes con clase funcional II (22).

Tabla 4. Resultados estudio BREATHE.

Variable	Cambios respecto al basal			Valor de p
	Placebo (n=10)	Bosentán (n=20)	Diferencias entre tratamientos (IC95%)	
IC (L/min/m ²)	-0,5	0,5	1 (0,6-1,4)	< 0,001
RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	191	-223	-415 (608 a -221)	< 0,001
PAPm (mm Hg)	5,1	-1,6	-6,7 (-11,9 a -1,5)	0,013
Cuña (mm Hg)	3,9	0,1	-3,8 (-7,3 a -0,3)	0,035
PAD (mm Hg)	4,9	-1,3	-6,2 (-9,6 a -2,7)	0,001

1.3 Macitentan

Es otro antagonista de acción dual desarrollado a partir del bosentan para aumentar su efectividad y seguridad. Tiene mayor duración de unión a su receptor y más alta penetración tisular.

1.3.1 Estudio

Su estudio es el SERAPHIN que incluyó 742 pacientes tratados por cien semanas con 3-10 mg/día de macitentan versus placebo (24).

Su objetivo primordial fue el tiempo desde el inicio de la droga a un desenlace como muerte, septostomía atrial, trasplante o necesidad de prostanoideos IV o SC o deterioro de la hipertensión arterial pulmonar, con importante retardo de morbilidad y mortalidad.

El HR para la dosis de 3 mg macitentan vs. placebo fue de 0,70 (IC 97,5% de 0,52-0,96; $p=0,01$), y para la dosis de 10 mg versus placebo fue de 0,55 (IC 97,5% de 0,39-0,76; $p<0,001$); el deterioro clínico fue el desenlace más común. También hubo mejoría en la capacidad de ejercicio con ambas dosis versus placebo medido en caminata de 6 minutos (24).

Se encontró una disminución de la hemoglobina a menor de 8 g/dL en 4,3% de los estudiados con la dosis de 10 mg (23).

Resumen de evidencia (23) (tabla 5)

Conclusión

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad que ha tenido grandes avances en su manejo en las últimas dos décadas, hecho que ha tenido un impacto en la mortalidad y en la sobrevida de los pacientes. Esto ha llevado a la introducción de un número considerable de medicamentos con diversos mecanismos de acción y dirigidos a dianas diferentes que se ven afectadas en la fisiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, son medicamentos de muy alto costo económico y con interacciones medicamentosas potenciales, así como efectos adversos que ameritan una comprensión más profunda al momento de su selección individual.

La primera parte de esta revisión se encuentra en el en el número previo. Rev Col Neumol 2013; 25 (2): 98-109.

Bibliografía

1. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2008;32:503-512.
2. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1993;328:1732-1739.
3. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by the vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-15.

Tabla 5. Evidencia de los medicamentos vasodilatadores en hipertensión pulmonar.

Nivel de evidencia	Clase funcional II	Clase funcional III	Clase funcional IV
A o B	Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan Epoprostenol IV Iloprost inhalado Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil SC o inhalado	Epoprostenol IV
C		Iloprost IV Treprostinil IV	Ambrisentan Bosentan Iloprost inhalado e IV Macitentan Riociguat Sildenafil/tadalafil Treprostinil SC, inhalado, IV

No hay medicaciones aprobadas en el grupo con clase funcional I.

4. Hoger G, Schwarz A, Fagan KA, et al. Pulmonary Fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 Transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:19-26.
5. Channick R, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:62S-67S.
6. Dupuis J. Endothelin/receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001;358:1113-1114.
7. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:1562-1569.
8. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:11-22.
9. Mano Y, Usui T, Kamimura H. Effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, on bile salt export pump and multidrug resistance-associated protein 2. *Biopharm Drug Dispos*. 2007;28:13-18.
9. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
10. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. *Am Coll Cardiol*. 2009;54:1971-81.
11. Casserly B, Klinger JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Design, Development and Therapy*. 2008;2:265-280.
12. Dufton C, Gerber M, Yin O, et al. No clinically relevant pharmacokinetic interaction between ambrisentan and sildenafil. *Chest*. 2006;130:254S.
13. Volibris®. Monografía del producto. 2008.
14. Tacleer® Monografía del producto. 2004.
15. Jasmin J, Lucas M, Cernacek P, Dupuis J. Effectiveness of a nonselective ETA/B and a selective ETA antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:314-318.
16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
17. Channick R, Sunomeau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
18. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124:247-54.
19. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart* 2007;93:621-625.
20. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA; et al. For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) investigators. bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
21. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST* 2005;128:2363-2367.
22. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
23. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60-72.
24. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.

Tuberculosis pericárdica: reporte de caso y revisión de la literatura

Tuberculous pericarditis: case report and literature review

MARÍA ISABEL ARBELÁEZ⁽¹⁾, JAIRO ANDRÉS FONSECA⁽²⁾, ERIKA PAOLA VERGARA⁽³⁾, PAULINA OJEDA⁽⁴⁾, FRANCISCO GONZÁLEZ⁽⁵⁾, OSCAR ALBERTO SÁENZ⁽⁶⁾, JUAN CARLOS MARTÍNEZ⁽⁷⁾, DIEGO PINTO⁽⁸⁾, DIEGO DÍAZ⁽⁹⁾, PAOLA BONILLA⁽¹⁰⁾

Resumen

La tuberculosis pericárdica es una forma de presentación poco frecuente de tuberculosis asociada con alta mortalidad; se presenta tanto en pacientes inmunosuprimidos como inmunocompetentes. En países endémicos para tuberculosis como Colombia, debe tenerse en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de pericarditis, en especial en los casos con compromiso hemodinámico. Su diagnóstico definitivo se realiza con demostración del bacilo tuberculoso en el líquido pericárdico o en una biopsia pericárdica. También es útil la determinación de los niveles de adenosín deaminasa en líquido pericárdico. El tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar y se deben adjuntar corticosteroides para disminuir la incidencia de complicaciones.

En este artículo se presenta un caso de tuberculosis pericárdica, diagnosticado y tratado por nuestro servicio. Se describen sus principales hallazgos clínicos y paraclínicos y se hace una revisión de la literatura.

Palabras clave: *tuberculosis cardiovascular, pericarditis, tratamiento.*

Abstract

Tuberculous pericarditis is an infrequent clinical presentation of tuberculosis associated with a high mortality and occurs both in immunocompromised and immunocompetent patients. In endemic countries like Colombia it has to be considered between the pericarditis' differential diagnoses, especially in the cases with hemodynamic compromise. Diagnosis is made with the demonstration of tuberculous bacilli in the pericardial fluid or in a pericardial biopsy. The determination of adenosin deaminase levels in pericardial fluid is also useful. Treatment is similar to the pulmonary tuberculosis and corticosteroids should be associated to decrease the incidence of complications.

In this article we present a tuberculous pericarditis case which was diagnosed and treated by our service, its principal clinical and laboratory findings are described and a literature review is presented.

Keywords: *cardiovascular tuberculosis, pericarditis, treatment.*

Caso

Paciente de género masculino, de 59 años, natural y procedente de Bogotá, institucionalizado en hogar del estado, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de veinte días de evolución de dolor torácico de características opresivas, no irradiado, de intensidad moderada, asociado a disnea hasta clase funcional III/IV. Al examen físico presentó ingurgitación yugular grado II, ruidos cardíacos velados y edema en miembros inferiores. Antecedente de manejo de animales de circo, y viaje en los últimos seis meses a Ecuador y Perú. Los exámenes de ingreso se muestran en la tabla. 1. En la radiografía

⁽¹⁾Residente de Medicina Interna; Universidad El Bosque.

⁽²⁾Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

⁽³⁾Especialista en Medicina Interna, Epidemiología clínica, Universidad Eel Bosque

⁽⁴⁾Especialista Patología, Departamento de patología Hospital Santa Clara ESE.

⁽⁵⁾Médico Especialista Instructor Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara ESE.

⁽⁶⁾Especialista en Medicina Interna, Neumología Hospital Santa Clara ESE.

⁽⁷⁾Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara ESE.

⁽⁸⁾Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara ESE.

⁽⁹⁾Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara ESE.

⁽¹⁰⁾Especialista en Medicina Interna, Hospital Santa Clara ESE.

Correspondencia:

Recibido: . Aceptado:

de tórax se documentó cardiomegalia importante y doble contorno pericárdico en posible relación a derrame, sin opacidades parenquimatosas (figura 1).

En el ecocardiograma transtorácico (figura 2) se evidenció derrame pericárdico severo aproximadamente, de 1000 mL, con signos de repercusión hemodinámica, dilatación de la vena cava inferior sin



Figura 1. Radiografía de tórax, en la que se evidencia aumento de la silueta cardiomediastínica, sin alteraciones del parénquima pulmonar, recesos costofrénicos libres.

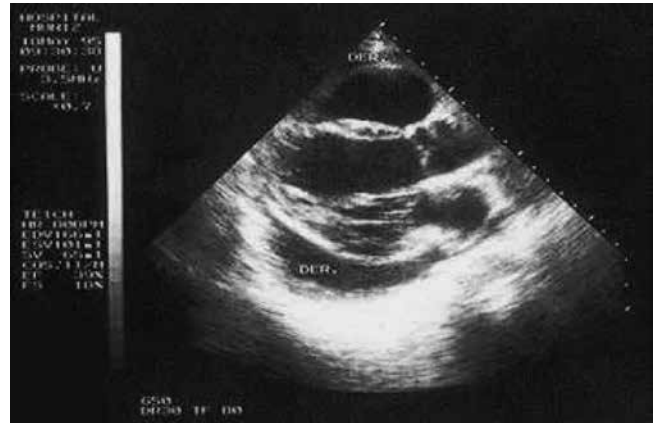


Figura 2. Ecocardiograma. Se evidencia derrame pericárdico. No hay signos de cicatrización pericárdica.

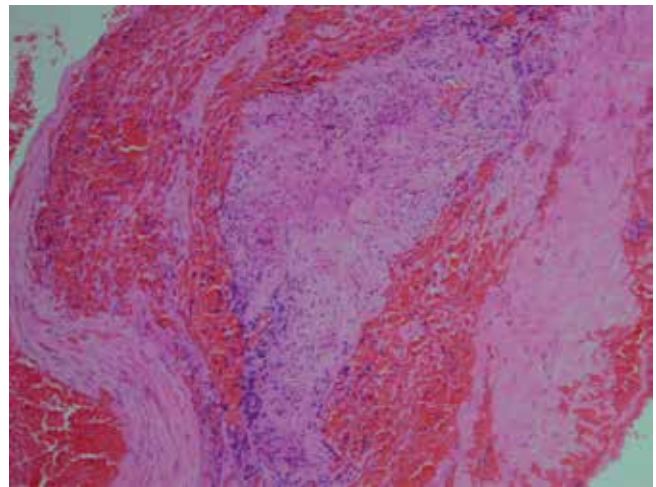


Figura 3. Biopsia de pericardio. Tinción hematoxilina – eosina. Se evidencian granulomas en el corte.

Tabla 1. Exámenes de ingreso.

Leucocitos	3.700/mm ³
Neutrófilos	78%
Linfocitos	8%
Hemoglobina	13,3 g/dL
Hematocrito	39%
Plaquetas	377.000
CKMB	27 UI/L
CPK	139 UI/L
Nitrógeno ureico en sangre	21 g/dL
Creatinina	0,85 mg/dL
Sodio	136 mmol/L
Potasio	4,6 mmol/L
Cloro	103 mmol/L

colapso inspiratorio, hallazgos compatibles con pericarditis constrictiva. Se llevó a ventana y biopsia pericárdica y se dejó toracostomía izquierda por la que se evidenció drenaje de líquido hemático.

El reporte de líquido pericárdico mostró exudado polimorfonuclear. Se recibió patología de tejido pericárdico que reportó reacción granulomatosa necrotizante tipo tuberculosa (figura 3) y actividad ADA de 46 UI/L con lo que se diagnosticó tuberculosis pericárdica y se inició tratamiento antituberculoso con tetraconjugado (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol) asociado a prednisona. Además,

como parte de los estudios complementarios y ante la probabilidad de inmunodeficiencia asociada a compromiso pericárdico por tuberculosis, se realizó prueba de ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana, que resultó negativa.

El paciente evolucionó de manera satisfactoria, con mejoría de los síntomas y fue dado de alta. Controles posteriores reportaron paciente asintomático con adecuada adherencia al tratamiento.

Revisión

La tuberculosis pericárdica es responsable del 1% de los casos de tuberculosis, pero su importancia radica en que del 2,5% al 8% de los casos de muerte por su causa, se deben a esta presentación. En los lugares donde la tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública, es una de las causas más comunes de pericarditis; llegando a ser tan alta como del 69% en países africanos. La incidencia de esta enfermedad va en aumento gracias al aumento de los casos de VIH (1).

En una serie de casos sudafricana, el 50% de los pacientes que presentaron esta patología eran inmunocompetentes y en este grupo era más frecuente en hombres (relación 3:1); sin embargo, esta relación tiende a igualarse en pacientes VIH (relación 1:1). En cuanto a la edad de presentación, la seropositividad VIH desempeña un papel importante ya que ocurre en los pacientes inmunocomprometidos antes de los 30 años, mientras que en los no infectados por VIH se da a partir de los 40 años. La mortalidad a un año reportada para tuberculosis pericárdica pericárdica fue del 17,3%, siendo significativamente más alta en pacientes VIH, con el 22,2% (2).

En lo referente a la fisiopatología de la enfermedad, la forma más frecuente de compromiso pericárdico es por la diseminación de la infección desde los ganglios mediastinales, principalmente de aquellos en la bifurcación traqueobronquial, a través de los canales linfáticos que se unen donde la pleura y el pericardio parietal se separan. Es importante recordar que el drenaje del pericardio se hace por los ganglios mediastinales anteriores, traqueobronquiales, lateropericárdicos y yuxtaesofágicos pero no a través de los ganglios hiliares (3). El compromiso

pericárdico también puede ocurrir por otras rutas como diseminación por continuidad de lesiones en el pulmón, la pleura, la caja torácica o el diafragma. También ocurre diseminación por vía hematogena, aunque el compromiso pericárdico en tuberculosis miliar es muy poco frecuente (4).

El compromiso de otros órganos es común; 75% a 90% de los pacientes estudiados por autopsia presentan compromiso pulmonar y del 25% al 50% compromiso extrapulmonar, entre los cuales los más comunes fueron el derrame pleural, las linfadenopatías cervicales y el compromiso abdominal (4).

La respuesta inmune a las micobacterias que infectan el pericardio es responsable de la morbilidad de la tuberculosis pericárdica. Los antígenos protéicos del bacilo activan los linfocitos que producen respuestas tardías de hipersensibilidad principalmente mediadas por linfocitos TH1 a través de IFN- γ y TNF- α , las cuales activan los macrófagos e influyen en la formación del granuloma. En los derrames pericárdicos se demuestran anticuerpos anti-miolemales y anti-miosinas y es la citólisis mediada por estos anticuerpos la que posiblemente explique el desarrollo de la pericarditis exudativa en esta infección (1, 4).

Existen cuatro estadios patológicos:

1. Exudación fibrinosa con leucocitosis polimorfonuclear con una pobre organización de macrófagos y células T que forman granulomas de manera temprana. En este punto las micobacterias son abundantes.
2. Derrame serosanguinolento con exudado linfocítico.
3. Absorción del derrame con caseificación granulomatosa y fibrosis del pericardio secundaria a depósitos de fibrina y colágeno.
4. Cicatrización y constricción; la fibrosis y calcificación del pericardio visceral y parietal contraen las cámaras cardíacas, limitan el llenado diastólico y así producen pericarditis constrictiva (1, 4).

En los pacientes VIH, parece existir un efecto protector ante la pericarditis constrictiva como puede verse en el estudio de Ntsekhe y colaboradores,

que muestra una incidencia menor de pericarditis constrictiva en pacientes VIH positivo (5). Lo anterior podría explicarse ya que la respuesta inmune en la tuberculosis pericárdica es predominantemente linfocítica y como es de esperarse, en los derrames pericárdicos de pacientes seropositivos esta dominancia es menos marcada, en especial en la presencia de linfocitos T CD4⁺. Sin embargo, en los pacientes VIH existen valores marcados de linfocitos T CD8⁺ lo que explica que los niveles de INF- γ sean similares a los de los pacientes inmunocompetentes, y hace pensar que aunque esta citoquina es esencial para organizar la respuesta frente al bacilo tuberculoso, no está directamente relacionada con el daño tisular. Se podría, así mismo, explicar el aumento en la incidencia del daño tisular en las personas inmunocompetentes debido a la presencia de otras células como monocitos y linfocitos NK, que también se encuentran en menor cantidad en pacientes seropositivos (6).

Las manifestaciones clínicas deben llevar a sospechar el diagnóstico, dado que los cuadros con presentaciones asintomáticas son infrecuentes. Usualmente se presenta de forma insidiosa, siendo característico un cuadro lento y progresivo de enfermedad febril, disnea y pérdida de peso; la asociación con taponamiento no es frecuente y tiende a precipitar el diagnóstico por lo profuso del cuadro. En todo caso, las formas el taponamiento cardiaco en el paciente con pericarditis aguda, delimitan ciertas causas que pueden ser útiles en el enfoque diagnóstico, siendo más común la tuberculosis, la pericarditis purulenta y las neoplasias (7).

La presencia de síntomas tiende a ser similar en áreas endémicas, con fiebre (73%–97%), disnea (80%–88%), asociados a otros síntomas menos comunes como dolor torácico (39%–59%). También pueden estar presentes síntomas menos frecuentes como frote pericárdico en la auscultación (37%–84%) y aumento en la presión venosa yugular (3).

Dentro de los criterios diagnósticos que se han propuesto para pericarditis tuberculosa, en países endémicos para ésta, se deben considerar criterios definitivos como el aislamiento del bacilo tuberculoso en el líquido pericárdico y/o la presencia de

granulomas caseificantes con o sin aislamiento del bacilo en el examen histológico del pericardio, así como criterios que sugieren que la pericarditis tuberculosa es un diagnóstico probable, como la evidencia de pericarditis en un paciente con tuberculosis diagnosticada en otra parte del cuerpo y/o líquido pericárdico tipo exudado linfocítico con actividad elevada de ADA (4). Al respecto, con un punto de corte de 40UI/L, un meta-análisis demostró que la actividad de esta enzima tiene alta sensibilidad 0,88 (CI 0,82–0,91) y especificidad 0,83 (CI 0,78–0,88), características que la convierten en un test útil para el diagnóstico de dicha entidad. Sin embargo, no se debe considerar un test diagnóstico sino un test que permite confirmar el diagnóstico cuando la sospecha clínica de la enfermedad es alta (8). En regiones endémicas también se puede considerar la repuesta adecuada al manejo antituberculoso como criterio diagnóstico (4).

El enfoque encaminado a confirmar la presencia de pericarditis de origen tuberculoso, debe incluir radiografía de tórax, la cual puede mostrar cambios sugestivos de infección por tuberculosis hasta en el 30% de los casos (1). Ecocardiograma evidencia derrame pericárdico y engrosamiento pericárdico asociado son cambios sugestivos. La tomografía axial computarizada y/o la resonancia magnética nuclear, en caso de estar disponibles, pueden confirmar los cambios encontrados en el ecocardiograma y adicionar información sobre linfadenopatías de localización típica mediastinal y traqueobronquial, con o sin diseminación a ganglios linfáticos hiliares. Por último, se debe realizar cultivo de esputo y aspirado gástrico en todos los casos, para confirmar tuberculosis en otras localizaciones (1). La realización de pericardiocentesis está indicada en pacientes con taponamiento cardiaco y la biopsia pericárdica se puede realizar para complementar el diagnóstico cuando el paciente ha sido llevado a pericardiocentesis, pero en áreas endémicas no es necesario el reporte de biopsia para iniciar el tratamiento.

La quimioterapia antituberculosa incrementa la supervivencia en la tuberculosis pericárdica; sin tratamiento la mortalidad es mayor al 80% y con tratamiento es del 8% al 17% en pacientes inmunocompetentes y del 17% al 34% en pacientes con

VIH (1). El tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar activa. Un régimen de seis meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por dos meses, seguido de cuatro meses de rifampicina e isoniazida es efectivo para tratar pacientes con tuberculosis pericárdica. Esquemas de tratamiento más largos no producen mejores resultados y tienen la desventaja de un costo más alto y mala adherencia (9).

En cuanto al tratamiento con corticosteroides en diferentes estudios clínicos realizados por Strang y colaboradores, mostraron mejoría en los parámetros clínicos como la frecuencia cardíaca, la presión venosa yugular y la actividad física dentro de las primeras diez semanas de tratamiento con corticosteroides. Los pacientes también requirieron menos pericardectomías y se informó menor mortalidad en el seguimiento a dos y a diez años (10). Un meta-análisis reciente incluyó cuatro estudios con un total de 469 participantes, y mostró una reducción en la mortalidad en los pacientes tratados con corticosteroides (RR 0,43, 95% CI 0,18–0,99), la persistencia de la enfermedad a dos años (RR 0,69, 95% CI 0,48–0,98) y la necesidad de repetir pericardiocentesis (0,45, 95% CI 0,2–0,105), aunque al evaluar la necesidad de pericardiotomía no hubo diferencias significativas entre los grupos (0,85, 95% CI 0,51–1,42) (11).

El único estudio que ha evaluado el rol de los corticosteroides en pacientes VIH ha sido el de Hakim y colegas, un estudio doble ciego aleatorizado, que incluyó 58 pacientes de los cuales el 50% recibió corticoides y el otro 50% placebo. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo que usó corticosteroides ($p=0,004$); además, variables clínicas como presión venosa yugular, hepatomegalia, ascitis y mejoría de la clase funcional se resolvieron más rápido en el grupo del tratamiento. Este artículo mostró beneficio de los corticosteroides en pacientes VIH; sin embargo se deben confirmar estos datos en estudios con muestras mayores (12).

Por el momento se recomienda en todo paciente con tuberculosis pericárdica sin importar el estado

inmunológico, el tratamiento con corticosteroides, usando un esquema de once semanas: prednisona 60 mg día por cuatro semanas seguido de 30 mg día por cuatro semanas y 15 mg día por dos semanas, para terminar con 5 mg día en la última semana (13).

En los pacientes con pericarditis constrictiva, el esquema de tratamiento es el mismo y dura el mismo tiempo, y son indicaciones de pericardiectomía la falta de mejoría o el empeoramiento de los síntomas después de seis semanas de tratamiento y la evidencia de calcificación pericárdica (4).

Bibliografía

1. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005;112:3608-16.
2. Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect*. 2005;133:393-9.
3. Cherian, G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J*. 2004;80:262-6.
4. Syed FF, Mayosi MB. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 50:218-36.
5. Ntsekhe M, Wiysonge CS, Gumedze F, Maartens G, Commerford PJ, Volmink JA et al. HIV Infection is associated with a lower incidence of constriction in presumed tuberculous pericarditis: a prospective observational study. *PLoS ONE*;3:e2253.
6. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Characterization of the immunological features of tuberculous pericardial effusions in HIV positive and HIV negative patients in contrast with non-tuberculous effusions. *Tuberculosis*. 2006;86:125-33.
7. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiological diagnosis. *Heart* 2004;90:252-54.
8. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis. A systematic review with meta-analysis. *Acta Trop*. 2006;99:67-74.
9. Lazarus AA, Thilagar B. Tuberculosis of pericardium, larynx, and other uncommon sites. *Dis Mon*. 2007;53:46-54.
10. Evans DJ. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: Do they improve outcome? *Resp Med*. 2008;102:793-800.
11. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;4.
12. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000;84:183-8.
13. American Thoracic Society, Centers for Disease Control, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:1.

Tuberculosis multirresistente

Drug resistant tuberculosis

LUIS EDUARDO RAMÍREZ BEJARANO⁽¹⁾, JULIA EDITH CHAMORRO ORTEGA⁽²⁾

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad que a ha generado 1,4 millones de muertes por año en el mundo y que en América Latina sigue siendo una endémica, pese a los avances en los métodos diagnósticos y en el tratamiento. Adicionalmente, se ha visto un incremento de los casos de tuberculosis multirresistente a los antibióticos de primera línea, hecho que constituye un problema clínico y epidemiológico que conlleva elevada morbimortalidad y requiere intervención prioritaria de salud pública. El tratamiento para la tuberculosis multirresistente se basa en antituberculosos de segunda línea los cuales tienen mayor costo, mayores eventos adversos, y necesidad de tratamientos prolongados. Se presenta el caso clínico de paciente de sexo femenino, de 25 años de edad, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, con resistencia a fármacos de primera línea y complicaciones respiratorias y sistémicas severas, antecedente familiar de madre con diagnóstico de tuberculosis pulmonar 4 años previos con tratamiento completo y criterios de curación.

Palabras clave: *tuberculosis, multirresistente, isoniazida, rifampicina.*

Abstract

Tuberculosis is a sickness that in the world has generated 1,4 millions of dead people by year, and today tuberculosis in Latin America is an endemic sickness despite improvements in treatments and diagnosis methods, else many cases of tuberculosis multi-resistant to the antibiotics of first line are seen these cases show us a big problema of Public Health Service. The treatment of these multi-resistant bacteria need new drugs, drugs called of second line and these drugs are more expensive, have more adverse events and treatments are longer. We have a clinic case of tuberculosis in a woman 25 years old. This patient with resistant treatment to antibiotics of first, many breaths problems; her mother had tuberculosis illness too 4 years ago; her mother received full basic treatment and after.. criterium of healing.

Keywords: *tuberculosis, multi-resistant, isoniazid, rifampicina*

Introducción

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas responsables de las más altas tasas de morbimortalidad en el mundo, al punto de convertirse en un problema de salud pública. En 2011, se reportaron 8,7 millones de nuevos casos de tuberculosis activa en todo el mundo (13% de los cuales estaba asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana –VIH-) y 1,4 millones de muertes, incluyendo 430 mil, entre pacientes infectados por el VIH. Por otro lado, se estiman 310.000 casos nuevos de tuberculosis multirresistente (1, 2) asociados a múltiples factores entre los que se destacan: VIH y su asociación con enfermedad activa, expansión de la población, mala identificación y detección de casos, transmisión activa en cárceles y otros lugares públicos, migración de personas de países de alta incidencia, entre otros (2-4).

La fármacorresistencia plantea una amenaza particular a los programas nacionales contra la tuberculosis, ya que las pruebas de sensibilidad de las drogas no están disponibles.

⁽¹⁾Médico General, Fundación Universitaria San Martín.

⁽²⁾Especialista en Medicina Interna, Universidad del Cauca, Neumología Universidad Javeriana. Fundación para el cuidado del corazón y el pulmón.

Correspondencia:
Recibido: . Aceptado:

En Colombia existen informes de resistencia global del 14,1% y de multirresistencia del 1,8% para el año 1992, del 15,6% entre el año 1999 - 2000 para resistencia global y del 1,5% para multirresistencia (5).

En el Reino Unido, alrededor del 8% de los pacientes con tuberculosis tienen *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los medicamentos de primera línea, el 6,9% a la isoniazida y el 1,4% a la rifampicina (6).

La aparición de la tuberculosis extremadamente multirresistente en el sur de África, y la aparición de amplia resistencia a los medicamentos en Europa del Este, ha dado lugar a nuevos análisis de la prevalencia mundial (6).

El resurgimiento de la tuberculosis con características epidémicas y la aparición de cepas multirresistentes, hace imperativo el diseño de estrategias de diagnóstico y estudios de susceptibilidad a drogas que permitan obtener resultados inmediatos.

Caso

Paciente femenina, de 25 años, con antecedente patológico de asma en manejo con salmeterol fluticasona, espirometría con reporte de alteración ventilatoria restrictiva y obstructiva severa, sin mejoría con el broncodilatador; antecedente quirúrgico de liposucción cinco meses previos, y hospitalización por neumonía basal izquierda tres meses atrás.

Consultó a un Hospital de Nivel III de atención, por cuadro clínico de sintomatología respiratoria conformado por disnea progresiva, hemoptisis leve, diaforesis nocturna y pérdida de peso; se documentó neumonía basal izquierda (figura 1), al examen físico TA 102/73, FC 120, FR 19, alerta, ruidos respiratorios disminuidos en hemitórax izquierdo, estertores crepitantes de predominio izquierdo, resto del examen normal; paraclínicos: leucocitosis 19.349, neutrofilia 78,8%, trombocitosis 731,000, PCR positiva, prueba rápida VIH negativa; cultivo de secreción bronquial: *Enterobacter cloacae*. Se inició manejo antibiótico con meropenem, con persistencia de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se solicitó fibrobroncoscopia la cual reportó endobronquitis

severa con estenosis del bronquio fuente izquierdo (figura 2) con estudios de lavado bronquial positivo para BAAR⁺⁺⁺. Se inició manejo antituberculoso de primera línea tetraconjugado: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, sin mejoría clínica, con deterioro de función hepática. Fue valorada por Infectología, que suspendió el manejo de primera línea. Se documentó multirresistencia (isoniazida y rifampicina) por lo cual se inició manejo con claritromicina, moxifloxacina, ácido paraminosalicílico y ampicilina sulbactam. Presentó atelectasia masiva pulmonar izquierda por estenosis bronquial persistente, por lo cual se decidió realizar manejo quirúrgico con neumonectomía radical izquierda.

Discusión

El caso corresponde a una mujer en la segunda década de la vida, previamente sana, quien consultó por cuadro de sintomatología respiratoria, documentándose tuberculosis multirresistente. La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* se observó después de la introducción de la estreptomocina en 1944; algunos casos han sido notificados desde 1977, pero a partir de 1987 se empezaron a notificar brotes de esta patología en diversas partes de Estados Unidos,



Figura 1.



Figura 2.

principalmente en Nueva York. Las cepas resistentes se perpetúan por tratamiento inadecuado o suspensión del tratamiento por eventos de adversos (7, 8).

El término tuberculosis multirresistente se define cuando una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* es resistente, como mínimo, a los efectos de la isoniazida y la rifampicina con o sin resistencia a cualquier otro medicamento.

La tuberculosis extremadamente multirresistente se define como la resistencia a alguna fluoroquinolona y a, por lo menos, uno de los tres fármacos endovenosos de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de ser tuberculosis multirresistente (1, 4, 8, 9).

Se han establecido cuatro categorías diferentes de farmacoresistencia:

- Monorresistencia: resistencia a un fármaco anti-tuberculoso.
- Polirresistencia: resistencia a más de un fármaco antituberculoso diferente de la isoniazida y la rifampicina.
- Multidrogorresistencia: resistencia a, por lo menos, isoniazida y rifampicina.
- Resistencia extendida a los fármacos: resistencia a alguna fluoroquinolona, y a, por lo menos uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de multidrogorresistencia (1, 4, 9).

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* se debe predominantemente a alteraciones en la secuencia de nucleótidos en genes que codifican blancos de antibióticos, desarrollan resistencia a múltiples drogas por la acumulación de mutaciones individuales en varios genes, cada uno de los cuales es responsable de la resistencia a un antibiótico en particular (8). La caracterización de estas mutaciones ha conducido al desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico molecular que podrían acortar el periodo de reporte del patrón de resistencia a las drogas. La detección temprana de cepas resistentes a drogas de primera línea, contribuiría a un mejor manejo terapéutico del paciente con drogas de segunda línea y disminución del riesgo de propagación de cepas de tuberculosis multirresistente (4, 7, 9, 10).

La terapia de corta duración recomendada por la Organización de la Salud incluye los antibióticos de primera línea Categoría grupo I: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomocina y etambutol. Lamentablemente, la estrategia de corta duración deja de ser la opción terapéutica para pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes (8, 10, 11).

De otro lado, el tratamiento de cepas multirresistentes requiere medicamentos de segunda línea los cuales tienen más eventos adversos, mayores costos y tiempo de duración prolongado. Una limitación importante en la elección de la mejor estrategia de tratamiento para la tuberculosis multirresistente, es la escasez de ensayos controlados, y la mayoría de las recomendaciones se basan en revisiones retrospectivas, caso de serie u opinión de expertos.

Las recomendaciones del tratamiento para la tuberculosis multirresistente consisten en una fase intensiva de ocho meses, que incluye pirazinamida y un mínimo de cuatro fármacos de segunda línea: un antibiótico inyectable tuberculostático Categoría grupo II (kanamicina, amikacina, capreomicina, o viomicina), una fluoroquinolona de última generación Categoría grupo III (moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina), un tuberculostático bacteriostático Categoría grupo IV (etionamida, protionamida, cicloserina, teridizone y ácido para-aminosalicílico) y como última opción fármacos de eficacia dudosa

para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente Categoría grupo V (clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, imipenem/cilastatina, claritromicina). El tratamiento debe ser continuo por un mínimo de veinte meses con cuatro fármacos eficaces, y la interrupción de la medicación inyectable al final del octavo mes de tratamiento si hay un buena respuesta clínica (8, 10, 11).

Un tratamiento coadyuvante que ha demostrado aumento de la tasa de curación en relación con la utilización de tratamiento médico es la cirugía de tórax, la cual está indicada en pacientes con tuberculosis multirresistente o extremadamente resistente que tengan lesión localizada susceptible de resección, fracaso al tratamiento médico, alto riesgo de recaídas o complicaciones de la enfermedad (bronquiectasias, empiema, hemoptisis), en cuyos casos se han demostrado resultados favorables en el 89,5%, si bien el momento óptimo de la cirugía adyuvante sigue siendo desconocido y no se ha abordado de manera adecuada en las pautas del tratamiento (12, 13).

Los patrones de resistencia en los diversos países y zonas, deben estudiarse y reportarse con rapidez, para permitirle al médico realizar un diseño correcto de regímenes terapéuticos eficaces, ya que la gran variabilidad de la resistencia, hace imposible una terapéutica uniforme en el mundo.

Bibliografía

1. World Health Organization Global tuberculosis control: WHO report 2012. Geneva: Disponible en: (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Current concepts on tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(8):745-55.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362:887-99.
4. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease, our journey over a millennium. *Indian J Med Res*. 2013;137:455-93.
5. Miranda J, Ríos R, Clavijo A, Chacón C, Mattar S. Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* en un área del Caribe colombiano. *Colomb Med*. 2006;37:275-86.
6. Maguire H, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995–7 showing low rate of active transmission. *J Clin Pathol*. 2003;56(2):121-6.
7. Edli BR, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:1514-21.
8. Field SK, et al. New treatment options for multidrug-resistant tuberculosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(5):255-68.
9. Zumla A, et al. Drug resistant tuberculosis current dilemmas, unanswered questions, challenges, and priority needs. *J Infect Dis*. 2012;205(2):228-40.
10. Dooley KE, et al. Old drugs, new purpose: retooling existing drugs for optimized treatment of resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):572-81.
11. Lienhardt C, et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis*. 2012;205(2):241-9.
12. Vashakidze S, et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1892-8.
13. Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):157-66.

Enfisema

Emphysema

ANA CRISTINA MANZANO D., MD⁽¹⁾; OLGA MILENA GARCÍA, MD⁽²⁾; CARLOS CELIS PRECIADO, MD⁽³⁾

⁽¹⁾Radióloga, Departamento de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Fellow de Neumología, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Cristina Manzano. Correo electrónico: acmanzano@javeriana.edu.co

Recibido: 20-08-2013. Aceptado: 15-09-2013.

La Sociedad Fleischner define este hallazgo en la tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) como áreas focales o regionales de baja atenuación, generalmente con paredes imperceptibles (1). Desde el punto de vista histopatológico, fue descrito por la Asociación Americana del Tórax (ATS) en 1962, como una condición del pulmón caracterizada por aumento permanente y anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado por destrucción de sus paredes (2).

Respecto a su localización en el acino comprometido, el enfisema se clasifica en centroacinar (centrilobulillar), paraseptal (distal) o panacinar (3) (tabla).

Enfisema centrilobulillar

Es el tipo más común de enfisema y se caracteriza por la destrucción de las paredes de los alvéolos centrales del acino y aumento del tamaño de los bronquiolos respiratorios asociados (1). Su desarrollo se ha asociado

con el antecedente de tabaquismo e inhalación de polvos (2), y por lo general se localiza principalmente en lóbulos superiores o segmento superior de lóbulos inferiores; las razones de esta distribución no están claras, pero se han propuesto diferencias regionales de perfusión, menor tiempo de tránsito de los leucocitos, baja remoción de polvo depositado y diferencias de presión pleural (4).

En la tomografía se presenta como en áreas centrilobulillares de disminución de la atenuación, de paredes imperceptibles o compuestas por el parénquima sano, de distribución no uniforme y predominantemente localizado en las zonas pulmonares superiores (figura 1).

Enfisema paraseptal

Este tipo de enfisema se caracteriza por un aumento del espacio aéreo en la periferia del lobulillo pulmonar secundario (parte distal alvéolo, ductos y sacos). Por lo general, su extensión es limitada, siendo más frecuente en la región posterior

Tabla. Tipos de enfisema, correlación clínica y localización.

Tipo de enfisema	Patología relacionada	Localización
Centrilobulillar	Antecedente de tabaquismo	Lóbulos superiores
Panacinar	Deficiencia de alfa 1-antitripsina	Lóbulos inferiores
Paraseptal	Causa de neumotórax en adultos jóvenes	Subpleural

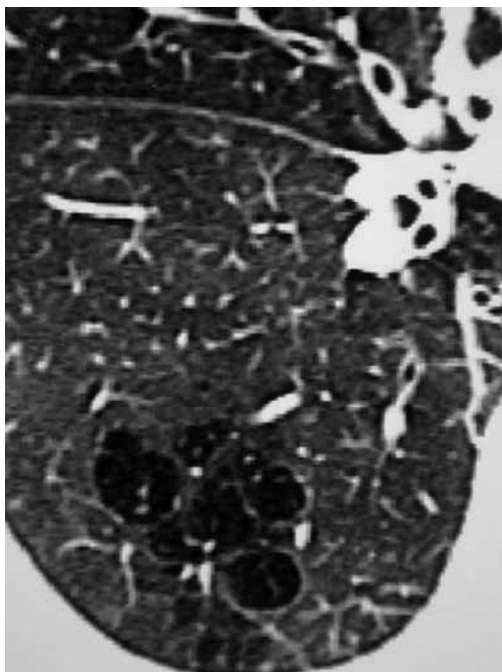


Figura 1. Enfisema centrilobulillar. Se observan varias zonas de enfisema centrilobulillar agrupadas, presentadas como quistes de pared imperceptible y en su centro se identifica la arteria del centro del lobulillo.

de los lóbulos superiores, limitado por la superficie pleural y los septos interlobulillares; puede coexistir con fibrosis y otros tipos de enfisema (1, 3).

En la escanografía se caracteriza por zonas de baja atenuación, de localización subpleural o peribroncovascular, limitadas por septos interlobulillares intactos. Este tipo de enfisema generalmente es el que da origen a las bulas (figura 2).

Enfisema panacinar

Se caracteriza por dilatación uniforme del espacio aéreo de los bronquiolos respiratorios hasta el alvéolo, lo que se traduce en cambios distribuidos uniformemente dentro de los lobulillos secundarios. Se presenta con mayor frecuencia en los lóbulos inferiores y es el tipo de enfisema que se relaciona con deficiencia de alfa 1-antitripsina; también se describe en otras etiologías menos prevalentes como el síndrome de Swyer-James y la toxicidad por ritalina (1, 3).

En la escanografía se manifiesta como una disminución generalizada de la atenuación del parénquima

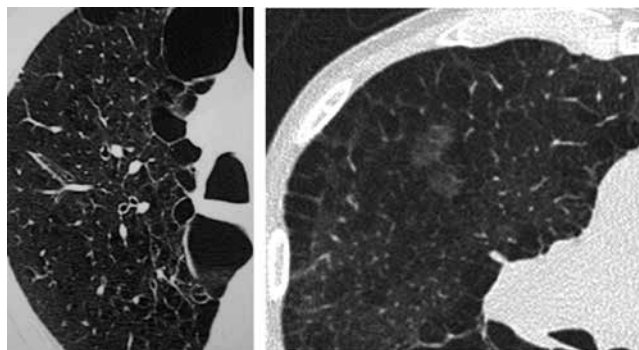


Figura 2. Enfisema paraseptal. Se presenta como quistes subpleurales delimitados por septos interlobulillares. Cuando superan 1 cm de diámetro, constituyen bulas.

pulmonar con disminución en el calibre de los vasos en la región afectada; puede ser indistinguible de la bronquiolitis constrictiva severa. En caso de ser difuso y bilateral puede ser difícil de reconocer si no se sospecha y se realiza el estudio en espiración (figura 3).

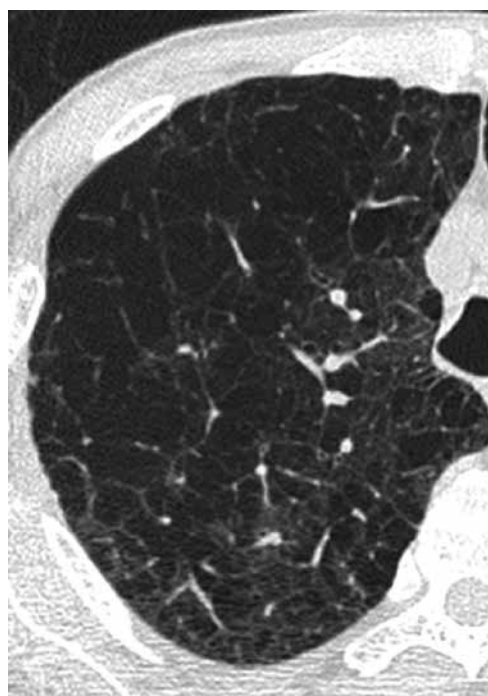


Figura 3. Enfisema panlobulillar. Extensas áreas de menor atenuación (hipodensas) en el lóbulo superior derecho, de contornos mal definidos y con disminución de la vascularización normal.

La guía española de EPOC (GesEPOC) considera al enfisema como un fenotipo de la EPOC, con características clínicas, de pronóstico y terapéuticas especiales (5). Este concepto ha sido respaldado por datos de la cohorte COPDGene (del inglés Genetic epidemiology of COPD), que ha reportado la presencia de enfisema como un fenotipo radiológico particular asociado con exacerbaciones (6), función pulmonar (7, 8) y uso de recursos de salud (8).

Bibliografía

1. Fleishner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;46:697-722.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762..
3. Takahashi M, Fukuoka J, et al. Imaging of pulmonary emphysema: A pictorial review. *International Journal of COPD*. 2008;3:193-204.
4. Gurney JW. Cross-sectional physiology of the lung. *Radiology*. 1991;178:1-10.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Suppl 1):1-16.
6. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al; COPDGene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
7. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:W460-70.
8. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, Hersh CP, Laird N, Crapo JD, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1083-90.

Metástasis endobronquiales de carcinoma broncogénico

Endobronchial metastases of bronchogenic carcinoma

ALEJANDRA CAÑAS, MD.

Internista, Neumóloga. Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Cañas. Correo electrónico: alejandra.canas@javeriana.edu.co

Recibido: 01-09-2013. Aceptado: 22-09-2013.

Paciente de 76 años, con diagnóstico de carcinoma broncogénico pobremente diferenciado estadio IV, quien consultó por hemoptisis.

En la broncoscopia se observaron lesiones exofíticas en el bronquio para

el lóbulo superior derecho, con patología que confirmó metástasis endobronquiales de la neoplasia (figura).

Se realizaron tres sesiones de braquiterapia y se logró controlar la hemoptisis.



Figura. Lesiones exofíticas en bronquio para lóbulo superior derecho.

TUBERCULOSIS

Evaluación de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT), interferón gamma, adenosín deaminasa e inmunoglobulina A para el diagnóstico de tuberculosis pleural

Assessment of real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), interferon gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for diagnosing pleural tuberculosis

MARÍA FERNANDA BUITRAGO RODRÍGUEZ, MD⁽¹⁾; OLGA MILENA GARCÍA, MD⁽²⁾

⁽¹⁾Residente de Segundo Año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Olga Milena García. Correo electrónico: milelinda@gmail.com
Recibido: 15-05-2013. Aceptado: 12-07-2013.

Referencia

Kalantri Y, Hemvani N, et al. Evaluation of real-time polymerase chain reaction, interferon-gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for the efficient diagnosis of pleural tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2011;15:226-231.

Pregunta

¿Es útil la combinación de pruebas diagnósticas como reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT), interferón gamma (INF- γ), adenosín deaminasa (ADA) e inmunoglobulina A (IgA) en el diagnóstico de tuberculosis (TB) pleural?

Diseño

Estudio de pruebas diagnósticas. Evaluación de las características operativas de siete pruebas diagnósticas para TB pleural. Posterior a determinar su eficacia individual se evaluaron las características y la

eficacia cuando se combinaban diferentes métodos.

Lugar

Hospital y Centro de investigación Choithram, Indore, India.

Pacientes

204 pacientes remitidos entre febrero de 2008 y octubre de 2009, con diagnóstico de derrame pleural.

Descripción de las pruebas

Para INF- γ e IgA se utilizó técnica de ELISA; el ADA se midió por ensayo colorimétrico y la PCR-RT se realizó utilizando una secuencia de 16sRNA. Adicionalmente, se tomaron coloración ácido-alcohol resistente y cultivo para TB en muestras de líquido pleural y se realizó biopsia pleural.

Diagnóstico

Los pacientes se dividieron tres grupos:

1. TB confirmada por pruebas convencionales: tinción ácido-alcohol resistente positiva, cultivo en líquido pleural para *Mycobacterium tuberculosis* positivo o biopsia pleural con granulomas caseificantes.
2. TB probable, basada en síntomas y signos clínicos, o con recuento linfocitario aumentado en el líquido pleural y con respuesta a medicamentos anti-TB indicados de forma empírica y con exclusión de otros diagnósticos.
3. Derrame pleural de etiología diferente a TB (malignidad, infección por gérmenes no TB, etc.)

Desenlaces

Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y curvas ROC para cada prueba.

Resultados principales

El estudio con INF- γ mostró la mayor sensibilidad, tanto en pacientes con TB confirmada como en TB probable, con valores de 98% y 76%, respectivamente; los valores de especificidad fueron del 96% tanto en el grupo de TB probable como confirmada.

La sensibilidad del ADA fue mayor que la de coloración ácido-alcohol resistente, cultivo y biopsia, pero inferior al INF- γ , con valores del 92% en el grupo de TB confirmada y del 73% en TB probable.

La sensibilidad de la PCR-RT fue significativamente mayor que la de coloración, cultivo y biopsia pleural; sin embargo, inferior a la de INF- γ , con valores del 80% en el grupo de TB confirmada y del 57,7% en el de TB probable, aunque es importante destacar los valores de especificidad de este método, que son del 98% tanto para TB confirmada como probable.

En cuanto a la combinación de métodos, la de INF- γ y ADA alcanzaron la más alta sensibilidad, con un valor del 92% y especificidad del 100% en el grupo de TB confirmada, mientras que para la TB probable fue de 65,4% y 100%, respectivamente. Los otros datos combinados se presentan en la tabla.

Conclusión

El INF- γ mostró la más alta sensibilidad como prueba individual. La combinación de INF- γ y ADA fue la de más alta sensibilidad y especificidad.

Comentario

Tradicionalmente el diagnóstico de TB pleural se ha basado en pruebas convencionales como la coloración para bacilos ácido-alcohol resistentes, el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* y la biopsia pleural; sin embargo, estos estudios no siempre permiten hacer el diagnóstico (2).

El estudio de Kalantri y colaboradores, investigó la combinación de pruebas diagnósticas para el

Tabla. Evaluación de las características operativas de las combinaciones de pruebas diagnósticas.

Grupo de pacientes	INF- γ + ADA	INF- γ + RT-PCR	INF- γ + IgA	RT-PCR+ ADA	ADA+ IgA	RT-PCR+ IgA
TB confirmada						
Sensibilidad	92%	80%	70%	78%	66%	68%
Especificidad	100%	100%	96%	100%	96%	100%
VPP	100%	100%	94,6%	100%	94,3%	100%
VPN	92,5%	83%	76,2%	82%	73,8%	77,5%
TB probable						
Sensibilidad	65,4%	38,5%	57,6%	36,5%	37,5%	26,9%
Especificidad	100%	100%	96%	100%	96%	100%
VPP	100%	100%	96,8%	100%	94,6%	100%
VPN	58,1%	43,9%	52,2%	43,1%	64,7%	39,7%

estudio de TB, siendo la combinación de estas superior a los métodos convencionales. La combinación con mayor especificidad y sensibilidad fue la de INF- γ y ADA.

INF- γ fue la prueba individual con mayor sensibilidad y alta especificidad corroborando hallazgos previos del estudio de Liang y colaboradores (1) y demostrando su papel en el diagnóstico actual de la TB. Es importante tener en cuenta que los resultados

de esta prueba deben ser interpretados a la luz de la clínica del paciente. Adicionalmente, el uso rutinario de esta prueba dependerá de los recursos económicos disponibles.

Bibliografía

1. Liang J, Shi HZ, et al. Diagnostic value of interferon- γ in tuberculosis pleuresy. A metaanalysis. CHEST. 2007;131:1133-41.
2. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Curr Opin Pulm Med. 2010;16:367-75.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El uso de macitentan disminuye la mortalidad y morbilidad de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

EDWARD CÁCERES MÉNDEZ⁽¹⁾, CLAUDIO VILLAQUIRÁN⁽²⁾

⁽¹⁾Residente de primer año de Medicina Interna, Candidato MSc. en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, MSc. en Hipertensión pulmonar, Candidato a MSc. en Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Claudio Villaquirán. Correo electrónico: claudiovillaquiran@gmail.com

Recibido: 15-05-2013. Aceptado: 12-07-2013.

Referencia

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al; for the SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.

Pregunta

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) ¿Disminuye la mortalidad y morbilidad la terapia con macitentan?

Diseño

El estudio SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) fue un experimento fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado de tiempo hasta el evento, patrocinado, diseñado y analizado estadísticamente por *Actelion Pharmaceuticals*. El comité de ética de cada institución participante aprobó el protocolo. El monitoreo de seguridad se realizó

sin cegamientos, en intervalos regulares. Todos los autores tenían acceso a la información recolectada, así como a la interpretación y redacción del manuscrito.

Cegamiento

Pacientes y clínicos evaluadores.

Periodo de seguimiento

Planeados 36 meses.

Lugar

25 centros médicos en los Estados Unidos.

Pacientes

Aquellos con diagnóstico previo de hipertensión arterial pulmonar asociada a alguno de los siguientes: enfermedad del tejido conectivo, hereditaria o idiopática, posterior a reparo de cortocircuito congénito, virus de inmunodeficiencia humana, drogas o toxinas. Se incluyeron pacientes con edades mayores o iguales a 12 años; se realizó confirmación hemodinámica con cateterismo derecho a todos los

participantes, con caminata 6 minutos mayor a 50 m, clase funcional II-III-IV. Se permitió manejo concomitante con inhibidores orales de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoides orales o inhalados, inhibidores de los canales de calcio o L-arginina, sólo si estaban en dosis estable tres meses antes de la aleatorización. Los pacientes con uso intravenoso o subcutáneo de prostanoides fueron excluidos. Los pacientes fueron monitorizados cercanamente, y aquellos con empeoramiento fueron elegidos a recibir 10 mg de macitentan o medicaciones alternas para HAP. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Intervención

Se decidió realizar un experimento clínico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar sintomática; se establecieron tres grupos de tratamiento, 1. Placebo, 2. Macitentan 3 mg/día y 3. Macitentan 10 mg/día. Se permitió el uso de medicación oral o inhalada para la HAP diferente a los antagonistas de receptores de endotelina. El desenlace primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento a la ocurrencia del primer evento compuesto denominado progresión de la HAP*, inicio de prostanoides intravenosos o subcutáneo, septostomía atrial o trasplante pulmonar.

Progresión de la HAP se definió como cualquiera de los siguientes: disminución en la distancia durante la prueba de caminata de 6 minutos del 15% con respecto a la inicial, empeoramiento de los síntomas* o la necesidad de tratamiento adicional para la HAP.

Empeoramiento de los síntomas se definió como: aparición o empeoramiento de los signos de falla cardíaca derecha, que no responden a terapia diurética oral.

Los desenlaces secundarios comprendieron: desenlace compuesto de muerte u hospitalización asociada a HAP, cambios en la distancia durante la caminata de 6 minutos, porcentaje de pacientes que mejoran la clase funcional al mes seis y muerte de cualquier causa.

Resultados

De un total de 742 pacientes aleatorizados, 250 en el grupo placebo, 250 en el grupo macitentan 3 mg/día, 242 en el grupo macitentan 10 mg/día, el evento compuesto se presentó en el 46,4%, 38% y

31,4% en cada grupo respectivamente. A través del modelo de análisis de sobrevida con elaboración de curvas de Kaplan-Meier y log rank test se identificó un HR de no presentar el desenlace de 0,70 [IC 97,5% (0,52-0,96)] para macitentan 3 mg vs. placebo y de 0,55 [IC 97,5 (0,52-0,96)] de no presentarlo para macitentan 10 mg vs. placebo. No se realizaron comparaciones cabeza a cabeza entre macitentan 3-10 mg. No se reportaron análisis estadísticos en cada uno de los posibles desenlaces, sino solo de manera compuesta, en donde el desenlace primario más frecuente fue progresión de la HAP. El efecto del macitentan se observó en la misma magnitud con o sin terapias adicionales de base. Los eventos adversos más frecuentes para macitentan fueron cefalea, nasofaringitis y anemia. En cuanto al análisis de mortalidad, dado que se presentaron 287 desenlaces en un periodo de tratamiento con mediana de 115 semanas, se decidió realizar el estimativo del NNT para cada una de las combinaciones, siendo este de 12 para la comparación placebo vs. 3 mg, 6 para placebo vs. 10 mg y 14 entre 3 mg vs. 10 mg de macitentan.

Conclusión

El uso de macitentan oral tanto la as dosis de 3 mg como de 10 mg/día ha demostrado disminuir la progresión de la HAP y la mortalidad en un seguimiento a 36 meses comparado con placebo. No es posible determinar las diferencias entre la dosis de 3 mg y 10 mg dado que el presente estudio no las realizó.

Comentario

El estudio es novedoso en el tema de HAP dado que todos los anteriores utilizaban la caminata de 6 minutos como desenlace primario, con tiempos de seguimiento tan solo hasta las doce semanas. El presente estudio procura cumplir con los objetivos de incluir desenlaces de mortalidad y morbilidad en todo nuevo medicamento que desee probar su eficacia en HAP. Desde el punto de vista metodológico, cumple con la asignación aleatoria y el cegamiento del grupo de tratamiento, con seguimiento estrecho hasta la aparición de los desenlaces definidos

Cálculos para control vs. macitentan 3 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
Intervención	95	155	250
Control	116	134	250
			500

			IC 95%	
	Riesgo en el control	46,40	40,2	52,6
	Riesgo en la intervención	38,00	32,0	44,0
	Riesgo relativo (RR)	0,82	0,67	1,01
	RR indirecto (OR)	0,71	0,50	1,01
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	18,1	-0,7	33,4
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	8,4	-0,2	17,0
	Número necesario a tratar (NNT)	12	6	441

Cálculo de placebo vs. 10 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
Intervención	75	167	242
Control	116	134	250
			492

			IC 95%	
	Riesgo en el control	46,40	40,2	52,6
	Riesgo en la intervención	30,99	25,2	36,8
	Riesgo relativo (RR)	0,67	0,53	0,84
	RR indirecto (OR)	0,52	0,36	0,75
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	33,2	15,9	47,0
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	15,4	6,9	23,9
	Número necesario a tratar (NNT)	6	4	14

Cálculo del riesgo teniendo en cuenta macitentan 3 mg vs. 10 mg.

	Desenlace	No desenlace	Total
Intervención	75	167	242
Control	95	155	250
			492

			IC 95%	
	Riesgo en el control	38,00	32,0	44,0
	Riesgo en la intervención	30,99	25,2	36,8
	Riesgo relativo (RR)	0,82	0,64	1,04
	RR indirecto (OR)	0,73	0,50	1,06
	Reducción relativa del riesgo (RRR)	18,4	-4,3	36,2
	Reducción absoluta del riesgo (RAR)	7,0	-1,4	15,4
	Número necesario a tratar (NNT)	14	7	-73

previamente. Los resultados muestran con claridad que los tres grupos progresan durante el tiempo, incluso con terapia farmacológica de base, lo cual confirma el comportamiento degenerativo y progresivo de la enfermedad. El grupo de intervención tanto de 3 mg como de 10 mg de macitentan presentó en cada punto del seguimiento un porcentaje menor de pacientes con el desenlace primario (progresión de la HAP), así como el secundario (mortalidad y hospitalización asociada a HAP). El medicamento parece

ser seguro y bien tolerado, sin diferencias entre los tres grupos respecto a la elevación de transaminasas tradicionalmente asociada a los antagonistas de endotelina, pero sí mantuvo la disminución en los niveles de hemoglobina y nasofaringitis reportados con los medicamentos de su clase.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.