

# neumología

VOLUMEN 24 N° 4

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: revistaneumologia@etb.net.co y 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

Darío Londoño

### EDITOR ASOCIADO

Carlos Andrés Celis Preciado

### COMITÉ EDITORIAL

Carmelo Dueñas C.  
Rubén Darío Contreras P.  
José Ezequiel Mier O.  
John Pedrozo Pupo  
Darío Londoño T.  
Franco Eduardo Montufar  
Carlos Andrés Celis P.

### 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

### DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Mauren Rueda Campos  
Tel.: 258 6886  
E-mail: maurenmail@yahoo.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. Selecciónela 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 una página separada con su título y notas explicativas) y figuras (cada una en una página separada 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 explicará claramente.

# neumología

VOLUMEN 24 N° 4

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- Hacia una nueva Revista..... 195  
*Los Editores*

### CLUBES DE REVISTA

#### **Asma**

- Efectos de la reducción de la intensidad del tratamiento con beta-agonistas de larga acción en pacientes con asma controlada ..... 196  
*Carlos Andrés Espinosa Martínez, MD., Carlos Andrés Celis Preciado, MD.*

#### **EPOC**

- Caminata de 6 minutos y su relación con mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ..... 198  
*Lisbeth Fernanda Marín Carrillo, MD.; Mary Bermúdez Gómez, MD.*

#### **Neumonía**

- Esteroides sistémicos como parte del tratamiento de neumonía adquirida en comunidad ..... 200  
*Annie Katherine Natera Melo, MD.; Luis Carlos Triana, MD.*

#### **Tuberculosis**

- Valores predictivos de las pruebas de liberación de interferón gamma y del test de tuberculina para la progresión de tuberculosis latente a enfermedad activa ..... 202  
*Melisa Accini, MD., Juan Carlos Rojas, MD.*

#### **Tromboembolismo pulmonar**

- Tratamiento del tromboembolismo pulmonar sintomático con rivaroxabán oral ..... 205  
*Carlos Sánchez MD.; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.*
- Dosis bajas de aspirina para la prevención de tromboembolismo venoso recurrente ..... 208  
*Carlos Sánchez MD.; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.*

#### **Hipertensión pulmonar**

- Calculadora de riesgo del registro REVEAL para pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión arterial pulmonar ..... 211  
*Juan Guillermo Sarmiento, MD.; Claudio Villaquirán, MD., MSc.*

#### **Enfermedades intersticiales**

- Combinación de prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína incrementa riesgos de muerte y de hospitalización en fibrosis pulmonar idiopática: la importancia de un estudio negativo ..... 214  
*Fernando Vela-Lozada, MD.; Carlos Celis Preciado, MD.*

#### **Cuidado crítico**

- Síndrome de dificultad respiratoria aguda: la nueva definición de Berlín ..... 216  
*Christian Alejandro Colón Peña, MD.; Juan Ricardo Lutz Peña, MD.*

---

# neumología

---

VOLUMEN 24 N° 4

---

## CONTENIDO

### **Cáncer pulmonar**

- El impacto del enfoque multidisciplinario del perfil molecular para la terapia personalizada del cáncer pulmonar de..... 221  
células no pequeñas  
*Angélica María Imitola, MD.; Alejandra Cañas, MD.*

### **Fisiología pulmonar**

- La baja eficiencia de la ventilación durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar incremental (PECPI), predice ..... 223  
mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP)  
*María José Fernández Sánchez, MD.; Javier Iván Lasso Apráez, MD.*

### **Apnea del sueño**

- Asociación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y la incidencia en cáncer en una gran cohorte .. 226  
multicéntrica española  
*Natalie Jurado, MD.; Patricia Hidalgo, MD., MSc.*

### PRESENTACIÓN DE CASOS

- Traqueobroncopatía osteocondroplásica: reporte de un caso y revisión de la literatura ..... 229  
*Alejandra Cañas, MD.; Álvaro A. Gómez V., MD.*

### GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Árbol en gemación..... 233  
*Ana Manzano, MD., Carlos Celis Preciado, MD.*

### IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Complicación de estent metálico en tráquea..... 235  
*Alejandra Cañas, MD.*

### PÁGINA DEL PACIENTE

- ¿Qué es la enfermedad tromboembólica venosa?..... 237

# neumología

VOLUMEN 24 N° 4

## CONTENTS

### EDITORIAL

- A road to a new Journal..... 195  
*The Editors*

### JOURNAL CLUBS

#### **Asthma**

- Long-acting B2-agonist step-down in patients with controlled asthma..... 196  
*Carlos Andrés Espinosa Martínez, MD., Carlos Andrés Celis Preciado, MD.*

#### **COPD**

- Six minute walk test and its relation to mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients ..... 198  
*Lisseth Fernanda Marín Carrillo, MD.; Mary Bermúdez Gómez, MD.*

#### **Pneumonia**

- Systemic corticosteroids as adjuvant treatment of community acquired pneumonia ..... 200  
*Annie Katherine Natera Melo, MD.; Luis Carlos Triana, MD.*

#### **Tuberculosis**

- Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection ... 202  
to disease state  
*Melisa Accini, MD., Juan Carlos Rojas, MD.*

#### **Pulmonary embolism**

- Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism ..... 205  
*Carlos Sánchez MD.; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.*
- Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism ..... 208  
*Carlos Sánchez MD.; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.*

#### **Pulmonary hypertension**

- The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension ..... 211  
*Juan Guillermo Sarmiento, MD.; Claudio Villaquirán, MD., MSc.*

#### **Interstitial lung diseases**

- Combined therapy of prednisone, azathioprine and acetylcysteine increases the risks of death and hospitalization in ... 214  
pulmonary fibrosis: the importance of a negative trial  
*Fernando Vela-Lozada, MD.; Carlos Celis Preciado, MD.*

#### **Critical care**

- Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition..... 216  
*Christian Alejandro Colón Peña, MD.; Juan Ricardo Lutz Peña, MD.*

---

# neumología

---

VOLUMEN 24 N° 4

---

## CONTENTS

### **Lung cancer**

- The impact of a multidisciplinary approach to the molecular profile of personalized cancer therapy non-small cell lung ... 221  
*Angélica María Imitola, MD.; Alejandra Cañas, MD.*

### **Pulmonary physiology**

- Low ventilation efficiency during incremental cardiopulmonary exercise test, predicts mortality in patients with ..... 223  
pulmonary hypertension  
*María José Fernández Sánchez, MD.; Javier Iván Lasso Apráez, MD.*

### **Sleep apnea**

- Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort ..... 226  
*Natalie Jurado, MD.; Patricia Hidalgo, MD., MSc.*

### CASE REPORTS

- Tracheobronchopathia osteochondroplastica: case report and literature review ..... 229  
*Alejandra Cañas, MD.; Álvaro A. Gómez V., MD.*

### RADIOLOGIC GLOSSARY

- Tree in bud..... 233  
*Ana Manzano, MD., Carlos Celis Preciado, MD.*

### IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- A complication of a metallic stent in trachea..... 235  
*Alejandra Cañas, MD.*

### PATIENT PAGE

- ¿What is venous thromboembolic disease? ..... 237

## Hacia una nueva Revista

---

Asumimos la responsabilidad de conducir la Revista Colombiana de Neumología como una tarea conjunta entre nosotros como editores y todos ustedes como miembros de la Asociación.

Primero que todo queremos dar gracias a los editores pasados, quienes con su dedicación y trabajo han permitido que la Revista haya llegado hasta el día de hoy a nuestras casas y sitios de trabajo; de ellos, esperamos contar con su opinión y experiencia para mejorar la calidad y prestigio de la publicación.

El futuro de las publicaciones médicas es la Internet, y es allí donde vamos a encaminar todos los esfuerzos para consolidar un sitio web que responda a las exigencias actuales en cuanto a tecnología y contenido.

El camino a posicionar más alto a la Revista nacional e internacionalmente y en los sistemas de categorización vigentes comienza con la selección de un nuevo Comité Editorial y la invitación a servir como pares en la revisión del material sometido. Así mismo, pensamos que un cambio de imagen en la portada de la Revista puede ser el impulso inicial en este camino.

Entre tanto, además de lo ya existente en la Revista impresa queremos retomar secciones como Glosario Radiológico, Imágenes en Broncoscopia, Nota Fisiológica, Historia de la Neumología y Clubes de Revista; crear unas nuevas como Editoriales Pro/Con, Series Temáticas y Página del Paciente e impulsar las Cartas al Editor.

Por supuesto, esto sólo será posible si cada uno de nosotros y en especial los diferentes Comités de la Asociación asumimos el reto de enviar periódicamente material para publicación. Así mismo, son bienvenidas sus sugerencias acerca del contenido de la Revista.

De esta forma, hacemos un llamado a Neumólogos, Cirujanos de Tórax, Internistas, Terapeutas Respiratorios, Enfermeras, residentes y estudiantes a que envíen sus trabajos y comentarios a los correos electrónicos **revistaneumologia@etb.net.co** y **revistacolneumologia@gmail.com**. El material será sometido a revisión por pares, quienes harán las recomendaciones pertinentes y de ahí en adelante el proceso editorial será asistido por nosotros con el compromiso de la mayor celeridad y ayuda.

A los *fellows* de Neumología de los diferentes programas (Universidades El Bosque, Javeriana, Militar, Nacional y Sabana) hacemos un llamado especial para que sientan a la Revista como suya; es la forma de darse a conocer, de mostrar su esfuerzo y de darnos cuenta que la especialidad realmente evoluciona.

Los Editores

# ASMA: Efectos de la reducción de la intensidad del tratamiento con beta-agonistas de larga acción en pacientes con asma controlada

## *Long-acting B2-agonist step-down in patients with controlled asthma*

Carlos Andrés Espinosa Martínez, MD.<sup>(1)</sup>, Carlos Andrés Celis Preciado, MD.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):196-197*

### REFERENCIA

Brozek J, Kraft M, Krishnan J, Cloutier M, Lazarus S, Li J, Santesso N, Strunk R, Casale T. Long-acting B2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1365-75.

### PREGUNTA

En pacientes con asma controlada con terapia combinada con corticosteroides inhalados (CI) y beta 2 agonistas de larga acción (BALA), ¿cuál es el efecto de la discontinuación de los BALA sobre el control de asma?

### DISEÑO

Revisión sistemática de la literatura con meta-análisis. Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (hasta agosto de 2010) así como de referencias de artículos y de registros de compañías farmacéuticas, con el fin de seleccionar estudios clínicos aleatorios que compararan la continuación de la terapia combinada (CI+BALA) contra la discontinuación de los BALA, después de tres meses de control adecuado de los síntomas.

### DURACIÓN

De la revisión sistemática de la literatura se encontraron cinco estudios que reunían los criterios de inclu-

sión. En tres estudios se siguieron los pacientes durante 12 semanas y en los otros dos durante 16 semanas.

### PACIENTES

Mayores de 15 años y hasta 80 años, con historia de asma de más de seis meses y que se encontraran en manejo combinado con CI y BALA, al menos con tres meses de control adecuado de los síntomas. En total, fueron aleatorizados 1.352 pacientes: 660 al grupo al que se discontinuó el BALA y 692 a terapia combinada.

### INTERVENCIÓN

En los cinco estudios revisados, la intervención realizada fue la interrupción del BALA con continuación del manejo con CI, sin cambio en su dosis. Cuatro de los estudios utilizaron fluticasona (en dosis entre 100 y 500 mcg cada 12 horas) y uno empleó budesonida (en dosis de 160 mcg cada 12 horas).

### RESULTADOS

En la evaluación de la calidad metodológica de los estudios, no existió indicio de riesgo de sesgos importantes.

La discontinuación del BALA se asoció con reducción de la calidad de vida de los pacientes (AQLQ), así como con aumento del puntaje del ACQ, indicando pérdida del control del asma. Igualmente, se observó

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Carlos Celis. Correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla.** Efectos al discontinuar los BALA en pacientes con asma controlada.

Desenlace	Número de estudios	Efecto (IC95%)
Consulta por servicio de urgencias o cita extra	3	RR 2,24 (0,79 a 6,35)
Uso de esteroides sistémicos	4	RR 1,68 (0,84 a 3,38)
Calidad de vida (AQLQ)	2	DP 0,32 (0,14 a 0,51) puntos por debajo
Control del asma (ACQ)	3	DP 0,24 (0,13 a 0,35) puntos por encima
Pérdida de control del asma	3	RR 1,24 (0,79 a 1,95)
Puntaje de síntomas	4	DPE 0,27 mayor (0,11 menor a 0,65 mayor)
Días libres de síntomas	4	DP 9,15% (1,62% a 16,96%) menor
Abandono por falta de eficacia o mal control de síntomas	4	RR 3,27 (2,16 a 4,96)
Uso de broncodilatador de rescate	4	DP 0,71 (0,29 a 1,14) más disparos/día
Días libres de rescate	3	DP 7,87% menor (16,78% menor a 1,03% mayor)
PEF matutino	4	DP 19,72 L/min (14,96 a 24,94) menor

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ, *Asthma Quality of Life Questionnaire*; RR: *riesgo relativo*; DP: *diferencia promedio*; DPE: *diferencia promedio estandarizada*.

aumento de la frecuencia de los síntomas de la enfermedad (menos días libres de síntomas) y del riesgo de retiro de los estudios por ausencia de eficacia o pérdida del control del asma. Los pacientes que discontinuaron el BALA requirieron más inhalaciones/día del broncodilatador de rescate (tabla). Aunque no fueron estadísticamente significativos, se observó aumento del riesgo de uso de esteroides orales y disminución de la proporción de noches libres de síntomas.

Ningún paciente murió, fue admitido al hospital o requirió intubación o ventilación mecánica. La frecuencia de eventos adversos no-relacionados con asma y los eventos adversos serios fueron similares en los dos grupos.

## CONCLUSIÓN

La discontinuación del BALA en pacientes con asma controlada con terapia combinada (CI+BALA) aumenta el riesgo de pérdida de control del asma.

## COMENTARIO

En febrero de 2010, tras revisar la evidencia disponible sobre los BALA en el tratamiento del asma, la FDA (del inglés Food and Drug Administration) recomendó, en lo posible, su discontinuación tras haber logrado el control de la enfermedad, manteniendo el CI (1). Dicha recomendación generó críticas pues no estaba avalada por los estudios disponibles (2).

El meta-análisis de Brozek y colaboradores es, por lo tanto, importante, pues evalúa los datos disponibles hasta 2010 sobre el tema. Los investigadores señalan que la discontinuación del BALA se asocia con pérdida del control del asma, al aumentar el puntaje del cues-

tionario ACQ (control), el número de días libres de síntomas y la necesidad de medicamento de rescate y al disminuir la calidad de vida (puntaje AQLQ).

No obstante, las limitaciones del meta-análisis, dadas por la calidad metodológica de los estudios incluidos (no verificación de real necesidad de terapia combinada, corta duración, no información de adherencia y altas tasas de retiro de los pacientes), así como por la posibilidad de sesgo de publicación, hacen necesaria más información antes de emitir una conclusión definitiva (3, 4).

En este sentido, dos estudios recientes han señalado que, en pacientes con asma controlada, es posible reducir la dosis de la combinación de CI+BALA sin perder el control de la enfermedad (5, 6).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting B2-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1169-1171.
- 2- Thomas A, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 915-24.
- 3- Rogers L, Reibman J. Stepping down asthma treatment: how and when. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18: 70-5.
- 4- Bacharier LB. Step-down therapy in asthma: a focus on treatment options for patients receiving inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist combination therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33: 13-8.
- 5- Papi A, Nicolini G, Crimi N, Fabbri L, Olivieri D, Rossi A, Paggiaro P. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2012; 13: 54.
- 6- Hojo M, Mizutani T, Iikura M, Hirano S, Kobayashi N, Sugiyama H. Asthma control can be maintained after fixed-dose, budesonide/formoterol combination inhaler therapy is stepped down from medium to low dose. *Allergol Int.* 2013; 62: 91-8.

# EPOC: Caminata de 6 minutos y su relación con mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

## *Six minute walk test and its relation to mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients*

Liseth Fernanda Marín Carrillo, MD.<sup>(1)</sup>; Mary Bermúdez Gómez, MD.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):198-199*

### REFERENCIA

Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, Calverley PM, Tal-Singer R, Agustí A, Bakke PS, Coxson HO, Lomas DA, MacNee W, Rennard S, Silverman EK, Miller BE, Crim C, Yates J, Wouters EF, Celli B. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six minute walk test in COPD: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 382-6.

### PREGUNTA

¿Cuál es el cambio mínimo clínicamente significativo en la caminata de 6 minutos, que se correlaciona con mayor riesgo de hospitalización y/o mortalidad en pacientes con EPOC?

### DISEÑO

Estudio analítico multicéntrico, longitudinal, a partir de la cohorte prospectiva ECLIPSE (de la sigla del inglés *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*).

### PACIENTES

Se incluyeron 1.847 pacientes que corresponden a una subpoblación de la cohorte del estudio ECLIPSE,

con edad entre 40 y 75 años, historia de tabaquismo de  $\geq 10$  paquete año,  $VEF_1 < 80\%$  y relación  $VEF_1 / CVF \leq 0,7$ .

### INTERVENCIÓN

Realización de la prueba de caminata de 6 minutos (C6M) basal y luego cada año. Determinación basal, a los 3 y 6 meses y luego semestralmente del  $VEF_1$  en valores absolutos y porcentaje mediante espirometría y medición de calidad de vida utilizando el cuestionario de Saint George.

### DESENLACES

Mortalidad y frecuencia de hospitalización durante el tiempo de seguimiento.

### SEGUIMIENTO

Tres años.

### CONCLUSIÓN

La disminución de 30 metros o más en la C6M registrada en el año inmediatamente anterior, se relaciona con riesgo de mortalidad (HR 1,93; IC95% 1,29-2,9).

No se encontró aumento del riesgo de hospitalización por exacerbación en relación con el cambio mínimo clínicamente significativo, y la asociación entre

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Profesor Titular Medicina Interna y Neumología, Decana Académica Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dra. Mary Bermúdez Gómez. Correo electrónico: mbermude@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla.** Cambio mínimo significativo de -30 metros y su relación con los desenlaces.

Desenlace	HR	IC 95%	Valor de p
Mortalidad	1,93	1,29 – 2,90	0,001
Hospitalización por exacerbación	1,18	0,93 – 1,49	0,179
Mortalidad y hospitalización por exacerbación	1,24	0,99 – 1,54	0,056

la caminata de 6 minutos, el VEF<sub>1</sub> y el cuestionario de Saint George fue débil. Los valores de HR para los desenlaces medidos en relación con el cambio mínimo significativo (disminución de 30 m) se ilustran en la tabla.

## COMENTARIO

La caminata de 6 minutos (C6M) es una prueba de ejercicio submáximo que refleja la capacidad de ejercicio de los pacientes con enfermedades respiratorias, incluyendo la EPOC, en donde muestra correlación con la severidad del compromiso pulmonar y extrapulmonar. Es útil también en el seguimiento de pacientes con fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar, para establecer el riesgo de mortalidad. La distancia caminada durante la prueba, predice deterioro clínico y mortalidad y, así mismo, permite evaluar el impacto de intervenciones terapéuticas (1).

El cambio mínimo clínicamente significativo es un parámetro útil que se obtiene durante el seguimiento de los pacientes. Ha sido reportado en estudios previos al análisis de la cohorte ECLIPSE, con poblaciones selectas de pacientes de pequeñas cohortes en escenarios como rehabilitación pulmonar y cirugía de reducción de volumen pulmonar. Su valor fue establecido por Redelmeier y colaboradores en 54 metros, con un rango entre 30 y 72 metros (2, 3).

Lo innovador del estudio ECLIPSE, es que antes de su análisis no se había intentado establecer la relación entre el cambio mínimo clínicamente significativo y los desenlaces de mortalidad y hospitalización por exacerbación. Los reportes previos hacían relación al valor de la caminata de 6 minutos con otros índices de función pulmonar como medida de efectividad de intervenciones, sin grupo control. Otros autores han reportado su correlación con parámetros espirométricos en pacientes con EPOC severa y muy severa (4).

Para el análisis del estudio sólo se tuvieron en cuenta las exacerbaciones que requirieron hospitali-

zación, partiendo del hecho que la obtención de datos se realizó de forma retrospectiva y la relevancia otorgada por el paciente. No hay reporte de los eventos que requirieron manejo antibiótico o con corticoide, lo que pudo haber influido en la pobre relación entre el cambio mínimo significativo de importancia clínica y el riesgo de exacerbación. Para los autores, la ausencia de relación pudo deberse a diferentes impactos de la terapia y a los distintos criterios de hospitalización en los centros participantes del estudio ECLIPSE.

El desenlace de mortalidad registró mortalidad total independiente de la causa, y no se discriminó de acuerdo con la etiología de la muerte. Sin embargo y de acuerdo con los autores, el valor agregado de la C6M y su asociación con mortalidad, parte de la capacidad de esta prueba para reflejar el grado de compromiso pulmonar y extrapulmonar por enfermedad y comorbilidades.

La C6M y el cambio mínimo clínicamente significativo, como índice de severidad de compromiso pulmonar y predictor de mortalidad, es suficiente razón para impulsar su uso como herramienta de evaluación en los pacientes con EPOC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Méndez-Marote L, Veres-Racamongde A. Prognostic significance of distance, work, oxygen saturation and dyspnea during 6 minute walk test in COPD patients. *Respir Care*. 2013 Jan 15. [Epub ahead of print].
2. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278-82.
3. Lisboa C, Barria P, Yáñez J, Aguirre M, Díaz O. La prueba de caminata en seis minutos en la evaluación de la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Méd Chile*. 2008; 136: 1056-1064.
4. Chen H, Liang BM, Tang YJ, Xu ZB, Wang K, Yi Q, Ou XM, Feng YL. Relationship between 6-minute walk test and pulmonary function test in stable chronic obstructive pulmonary disease with different severities. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125: 3053-8.

# NEUMONÍA: Esteroides sistémicos como parte del tratamiento de neumonía adquirida en comunidad

## *Systemic corticosteroids as adjuvant treatment of community acquired pneumonia*

Annie Katherine Natera Melo, MD.<sup>(1)</sup>; Luis Carlos Triana, MD.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):200-201*

### REFERENCIA

Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, Sohail MR, Murad MH. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013; 8: 68-75.

### PREGUNTA

¿Cuál es el impacto del uso de esteroides en el tratamiento de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad?

### DISEÑO

Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis. Se incluyeron ocho ensayos controlados aleatorios, con 1.119 pacientes en total. Promedio de la calidad del diseño: moderada.

### DURACIÓN

La búsqueda incluyó estudios publicados desde la fecha más antigua disponible en cada base de datos hasta julio de 2011.

### PACIENTES

Adultos hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (basado en una combinación razonable de historia clínica, examen físico, imágenes e información adicional como aislamientos microbiológicos), no inmunocomprometidos y que no

estuvieran expuestos a ambiente hospitalario en los 90 días previos.

### INTERVENCIÓN

Se comparó el grupo de pacientes que recibió tratamiento estándar más esteroides sistémicos a bajas dosis contra el grupo que recibió únicamente el tratamiento estándar.

### DESENLACES

- *Desenlace primario: mortalidad hospitalaria.*
- *Desenlaces secundarios: duración de estancia hospitalaria, duración de estancia en unidad de cuidados intensivos, duración de ventilación mecánica.*

### SEGUIMIENTO

La edad de los pacientes de siete estudios estuvo entre 60 a 80 años, mientras que en el grupo de Marik y colaboradores el promedio de edad del grupo intervenido fue 31,7 años y 40,6 años en el control. Tres trabajos incluyeron únicamente pacientes de UCI y cuatro sólo de sala general. Los puntajes de severidad de la enfermedad eran similares entre los dos grupos, excepto en el estudio de Sabry y Omar, que usaron un puntaje radiológico. Dos estudios excluyeron pacientes con EPOC. En la medida de lo posible se realizó delta de PCR (diferencia entre PCR del día del ingreso y de una semana después).

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Luis Carlos Triana. Correo electrónico: lctrianam@hotmail.com

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012

El promedio de estancia en UCI fue de 12,7 días para el grupo de esteroides y de 12,3 para el grupo control. El promedio de estancia hospitalaria fue de 10,2 y 13,6 días, respectivamente. Los pacientes con aislamiento microbiológico de *Streptococcus pneumoniae* tuvieron menor tasa de curación en el grupo de esteroides en el día 30.

Tres estudios no incluyeron datos sobre los valores de glucemia, un trabajo reportó mayores valores en el grupo de esteroides, pero sin requerir tratamiento hipoglucemiante, mientras que el resto no reportó diferencias entre los dos grupos.

## CONCLUSIÓN

No se encontró asociación significativa entre el grupo tratado con esteroides y el desenlace primario (mortalidad); sin embargo, la estancia hospitalaria fue menor en este grupo, posiblemente debido a la disminución que causa en los niveles de citocinas, provocando una resolución más rápida de la fiebre y egreso hospitalario más temprano. Los efectos adversos de la terapia con esteroides no fueron reportados de forma consistente, algunos estudios registraron hiperglucemia, pero sin necesidad de tratamiento adicional.

El meta-análisis también sugiere un descenso en la incidencia de choque tardío con el esteroide, aunque los estudios con los que se llegó a esta conclusión utilizaron hidrocortisona, y el efecto mineralocorticoide puede causar confusión. No hubo diferencias en la duración de ventilación mecánica.

## COMENTARIO

La neumonía adquirida en la comunidad es la infección del tracto respiratorio inferior más frecuente en adultos y representa una causa importante de muerte asociada a infección en Estados Unidos, así como una de las principales causas de ingreso hospitalario (1).

Existe evidencia que demuestra disminución de la mortalidad en animales que son tratados con esteroides para neumonía bacteriana y en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* (2). Se plantea que los esteroides pueden influir en la regulación inmune, el

metabolismo de carbohidratos y proteínas, el balance electrolítico y la respuesta al estrés; sin embargo, los beneficios de los esteroides en pacientes con neumonía permanecen inciertos, dado los resultados divergentes de los estudios efectuados (3).

Lo anterior motivó la realización de una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de 8 ensayos controlados aleatorizados, con un total de 1.110 pacientes, concluyendo que no hay impacto en la mortalidad ni en la duración de ventilación mecánica; no obstante, el tiempo de hospitalización sí fue menor en los pacientes que recibieron esteroides sistémicos en dosis bajas además del tratamiento antibiótico convencional, debido a la más rápida resolución de la fiebre por los efectos inhibitorios sobre las citocinas proinflamatorias.

**Limitaciones:** la severidad de la enfermedad, las comorbilidades y el tiempo de seguimiento fueron muy variables entre los estudios analizados. Se utilizaron diferentes esquemas de esteroides, aunque todos fueron en bajas dosis.

Deben realizarse estudios adicionales en los que deben aleatorizarse los grupos, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y el uso previo de esteroides, así como estandarizar la intervención (dosis y duración de la terapia con esteroides).

Con base en la información actual y los estudios sobre la propiedad de los esteroides en la neumonía grave adquirida en la comunidad, existe controversia y no puede hacerse una recomendación fuerte sobre su uso en este escenario.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention 2008. CDC/NCHS, National Vital Statistics System. Leading causes of Death. Disponible en: [http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality\\_tables.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_tables.htm). Última consulta: enero 14 de 2013.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (3): CD006150.
- Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (3): CD007720.

# TUBERCULOSIS: Valores predictivos de las pruebas de liberación de interferón gamma y del test de tuberculina para la progresión de tuberculosis latente a enfermedad activa

## *Predictive value of interferon- $\gamma$ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to Disease state*

Melisa Accini, MD. <sup>(1)</sup>, Juan Carlos Rojas, MD. <sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):202-204*

### REFERENCIA

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to Disease state. *Chest* 2012; 142 (1): 63-75.

### PREGUNTA

¿Cuál es la capacidad predictiva (positiva y negativa) de las pruebas de liberación del interferón gamma y de la prueba de tuberculina para determinar la progresión de la tuberculosis (TB) latente a activa?

### DISEÑO

Meta-análisis diseñado para investigar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de dos pruebas que determinan el progreso de tuberculosis latente a tuberculosis activa: los ensayos de liberación del interferón gamma (IGRA, del inglés *Interferon-Gamma Release Assays*) y la prueba de tuberculina. La revisión fue realizada de acuerdo con los estatutos PRISMA y la lista de chequeo QUADAS. Se identificaron artículos originales, cartas al editor y resúmenes publicados en las bases MEDLINE, EMBASE y Cochrane.

Inicialmente se identificaron 241 selecciones de las bases de datos electrónicas y fuentes comple-

mentarias, de las cuales se excluyeron editoriales y análisis económicos. Antes de un examen más minucioso se excluyeron estudios sin datos originales, reportes de casos clínicos, estudios de tratamiento y estudios de laboratorios inmunológicos.

De acuerdo con los anteriores criterios de exclusión se examinaron 48 estudios completos; de éstos, 20 no reportaron datos de progresión, y por ello se excluyeron, para un total de 28 estudios con datos sobre VPP y/o VPN en el examen cualitativo final.

Se realizaron 6 estudios en países de altos ingresos económicos, 12 en países de ingresos medios y 10 de ingresos bajos. 17 fueron elegidos para el cálculo del VPP, 7 de los cuales fueron hechos en países de baja incidencia de tuberculosis. En estos estudios la tasa de incidencia por persona y año sólo ha estado disponible en 4 de ellos para personas no tratadas.

### PACIENTES

Para calcular el VPP se incluyeron 1.225 pacientes estudiados por IGRA "in house", 5.194 por IGRA comerciales y 8.479 por tuberculina. Para calcular el VPN se incluyeron 2.009 sujetos estudiados por IGRA "in house", 12.154 por IGRA comerciales y 8.618 por tuberculina.

<sup>(1)</sup> Residente primer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Juan Carlos Rojas. Correo electrónico: jrojaspuentes@gmail.com

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla.** Valores predictivos de las pruebas.

	IGRA	TST
VPP	2,7% (2,3-3,2%)	1,5% (1,2-1,7%)
VPP población de alto riesgo	6,8% (5,6-8,3%)	2,4% (1,9-2,9%)
VPN	99,7% (99,5-99,8%)	99,4% (99,2-99,5%)

## SEGUIMIENTO

Varió de 12 a 46 meses; sin embargo, 20 estudios, de los 28 revisados, tuvieron periodos de observación de 24 meses.

## RESULTADOS

El VPP para la progresión de tuberculosis latente a activa, en todos los estudios que utilizaron IGRA comerciales, fue de 2,7% (IC95% 2,3-3,2%) en comparación con 1,5% (IC95% 1,2-1,7%) para tuberculina ( $p < 0,0001$ ).

El VPP aumentó hasta 6,8% (IC95% 5,6-8,3%) y 2,4% (IC95% 1,9-2,9%) para los IGRA y la tuberculina, respectivamente, sólo cuando se consideraron grupos de alto riesgo ( $p < 0,0001$ ).

El VPN para la progresión a tuberculosis activa de ambas pruebas fue alto: 99,7% (IC95% 99,5-99,8%) para IGRA y 99,4% (IC95% 99,2-99,5%) para tuberculina, aunque fue significativamente mayor para los primeros ( $p < 0,01$ ).

## CONCLUSIÓN

Las pruebas de liberación de interferón gamma comerciales tienen un mayor VPP para determinar la progresión de tuberculosis latente a tuberculosis activa en comparación con la tuberculina, especialmente cuando se realiza en personas de alto riesgo.

De igual forma, para excluir a quienes no tienen tuberculosis latente, las pruebas de liberación de interferón gamma tienen un alto VPN, el cual es ligeramente superior que la tuberculina pero estadísticamente significativo (tabla).

## COMENTARIO

Una tercera parte de la población mundial está infectada con tuberculosis, lo cual provee un gran reservorio para futuros casos de tuberculosis activa (1, 2). De ahí se desprende el gran interés que ha surgido en los últimos años por encontrar una prueba mejor que la tuberculina, para tratar de identificar los individuos

infectados con tuberculosis en riesgo de desarrollar la enfermedad, y de esta manera administrarles tratamiento preventivo con los diferentes esquemas ya aprobados para tal fin (isoniazida: nueve meses o rifampicina: cuatro meses).

Es por esta razón que aun cuando las pruebas de liberación de interferón gamma, están disponibles en los países desarrollados desde hace una década, su verdadero papel en el momento de tomar la decisión de tratar la tuberculosis latente en escenarios de alta prevalencia de la enfermedad, aún está por definirse (3, 4).

La Organización Mundial de la Salud, en su último informe, reportó para Colombia una prevalencia de tuberculosis de 43 casos por 100.000 habitantes, y un número total de nuevos casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de 11.142 (5), considerándose un país de alta prevalencia para esta entidad, sin desconocer que estas cifras pueden ser subestimadas, reflejo de baja cobertura, detección y notificación de casos.

Los factores de riesgo para desarrollar la infección difieren de aquellos para desarrollar la enfermedad. Un alto riesgo anual de infección tuberculosa en una población, podría producir una probabilidad insignificante de que progrese a enfermedad y al contrario, podría suceder que a partir de un bajo riesgo anual de infección tuberculosa, la mayoría de personas infectadas desarrollaran la enfermedad (6).

En Colombia es difícil medir el riesgo de infección, entre otros factores por la amplia cobertura de vacunación con BCG (5). Sin embargo, es bien conocido que los principales condicionantes del desarrollo de la infección son factores extrínsecos al hospedero, incluyendo la probabilidad de entrar en contacto con un caso de tuberculosis, la duración y estrechez del contacto, el grado de contagio y el ambiente compartido con el caso índice. Por otra parte, el riesgo de enfermar se encuentra asociado con factores intrínsecos al hospedero como la predisposición natural a la enfermedad y la competencia del sistema inmune.

Considerando la importante incidencia de tuberculosis activa en los países en vía de desarrollo, en

Colombia los esfuerzos están dirigidos a la detección, el tratamiento y la vigilancia del cumplimiento del tratamiento. De otro lado, debe ser claro que el tratamiento de la infección tuberculosa no se debe hacer de forma indiscriminada, y que su indicación debe ser evaluada cuidadosamente de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenece el paciente, la eficacia de la medida, el riesgo de toxicidad y la relación costo/beneficio (5).

Con el objetivo de evitar tratamientos innecesarios, la decisión dependerá de la disponibilidad y el uso adecuado de pruebas de tamizaje que predigan con mayor precisión la progresión de infección a tuberculosis activa, destacándose el papel de las pruebas de liberación de interferón gamma en relación con la tuberculina.

En este estudio los IGRA mostraron un VPP significativamente mayor que con tuberculina, especialmente cuando se utilizaron IGRA disponibles en el mercado. El VPP para la progresión depende en gran medida de la especificidad, es decir que las personas detectadas como infectadas son realmente las que pueden progresar a tuberculosis.

Por lo tanto, no es de extrañar, dada la mayor especificidad de los IGRA en comparación con la tuberculina, que éstos tengan un VPP significativamente mayor. Se estableció una comparación, en todos los estudios de prueba, entre IGRA comerciales y tuberculina, confirmándose el VPP estadísticamente más alto de los primeros.

Vale la pena destacar que la tasa de progresión para los IGRA positivos en pacientes de alto riesgo casi se triplicó de 2,7% a 6,8%.

El VPN para la progresión de los IGRA comerciales fue muy alto, de 99,7%, lo que sugiere que sólo muy

pocos infectados pasan inadvertidos por la prueba, incluso en personas inmunocomprometidas. El VPN para la progresión a tuberculosis activa de la tuberculina también fue muy alto, de 99,4%, aunque este fue significativamente menor que el de los IGRA comerciales.

Por eso se hace necesario pensar si en Colombia, teniendo alta incidencia de tuberculosis y gran cantidad de vacunados con BCG, es una medida costo/efectiva y de impacto tener disponibles IGRA, para el grupo de pacientes que están infectados por tuberculosis y tienen riesgo de enfermar, más aún cuando se sabe que las técnicas de IGRA son más cómodas, reproducibles y no requieren interpretación adicional de acuerdo con puntos de corte. En este momento sus grandes limitaciones están dadas por el alto costo, y porque, al igual que la prueba de tuberculina, no permiten realizar una discriminación entre infección y enfermedad (7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perfil de tuberculosis 2011. Disponible: [www.who.int/countries/col/es/](http://www.who.int/countries/col/es/). Último acceso: enero 20 de 2013.
2. Global Tuberculosis Control: WHO report 2012.
3. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 806-14.
4. Rangaka M, Wilkitson K, Glynn J. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 45-55.
5. Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar; 2006.
6. American Thoracic Society. Center Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: (Suppl.): S221-S243.
7. Lavalni A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21 century. New tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898-906.

# TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: Tratamiento del tromboembolismo pulmonar sintomático con rivaroxabán oral

## *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*

Carlos Sánchez MD.<sup>(1)</sup>; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):205-207*

### REFERENCIA

The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-1297.

### PREGUNTA

¿Es inferior el rivaroxabán oral a dosis fijas como terapia estándar a largo plazo del embolismo pulmonar?

¿Cuál es el perfil riesgo-beneficio del rivaroxabán oral en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar sintomático?

### DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado abierto de no inferioridad.

### DURACIÓN

Doce meses de seguimiento; sin embargo, se recibieron pacientes desde marzo de 2007 hasta marzo de 2011.

### PACIENTES

Se incluyeron 4.832 pacientes con diagnóstico objetivo de tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático con o sin diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP). Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta: haber recibido una dosis de heparina de

bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF) por más de 48 horas, aquellos que habían recibido más de una dosis de warfarina antes de la aleatorización, a quienes se les realizó trombectomía, colocación de filtro de vena cava inferior o fibrinólisis y quienes tenían contraindicación para uso de HBPM, warfarina o acecumarol.

Otros criterios de exclusión incluían pacientes con otra indicación de administración de warfarina, tasa de depuración de creatinina < 30 mL/min, enfermedad hepática; elevación de transaminasas mayor a tres veces, endocarditis bacteriana, sangrado activo o alto riesgo de sangrado, contraindicación de tratamiento anticoagulante, PAS >180 mm Hg o PAD >110 mm Hg, mujeres en edad fértil sin tratamiento anticonceptivo, embarazo o lactancia materna, uso concomitante de un inhibidor de P-450 3A4 (CYP3A4), un inductor de CYP3A4 o un medicamento en experimentación, y pacientes con esperanza de vida menor a treinta días.

### INTERVENCIÓN

Se comparó rivaroxabán 15 mg dos veces al día por tres semanas seguido de 20 mg al día, una vez al día, contra el esquema usual de enoxaparina por al menos cinco días, seguido de warfarina con dosis ajustada según INR, durante 3, 6 y 12 meses.

### DESENLACES

El primer desenlace medido fue eficacia (recurrencia de evento embólico) y el segundo seguridad

<sup>(1)</sup> Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Jefe de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: [dario.londono@gmail.com](mailto:dario.londono@gmail.com)

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla. Desenlaces de eficacia y seguridad.**

Desenlaces	Rivaroxabán	Terapia estándar	Hazard ratio (IC 95%)*	P
<b>Eficacia</b>				
Número de pacientes	2419	2413		
Tromboembolismo venoso recurrente (%)	50 (2,1)	44 (1,8)	1,12 (0,75-1,68)	0,003*
Evento tromboembólico recurrente				
Embolismo pulmonar fatal	2	1		
Muerte por cualquier causa	8	5		
Embolismo pulmonar no fatal	22	19		
TVP más TEP	0	2		
Trombosis venosa profunda recurrente	18	17		
Beneficio entre TEP/sangrado mayor **	83 (3,4)	96(4,0)	0,85 (0,65-1,14)	0,28
<b>Seguridad</b>				
Número de pacientes	2412	2405		
Primer episodio de sangrado mayor o no mayor relevante (%)	249 (10,3)	274 (11,4)	0,90 (0,76-1,07)	0,23

+ El valor de P para no inferioridad con un margen de 2,0. P=0,57 para superioridad.

++ El beneficio superó el riesgo.

(sangrado mayor, muerte por cualquier causa, eventos vasculares; síndrome coronario agudo, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica). Los anteriores desenlaces se evaluaron con intención de tratamiento.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento se realizó por intervalos fijos iguales en los dos grupos de estudio a través de una lista de verificación y la evaluación de información acerca de los signos o síntomas de TVP recurrente, sangrados y eventos adversos. A esta lista de verificación se le realizaron pruebas de evaluación objetivas.

## CONCLUSIÓN

La eficacia y la seguridad que ofrece el tratamiento con ribaroxabán en comparación con la terapia estándar en TEP sintomático es similar, independientemente de la edad, el género, la presencia o ausencia de obesidad, el nivel de función renal o la extensión de la embolia pulmonar. Hubo una recurrencia de 2,1% de evento embólico en los pacientes con ribaroxabán y 1,8% en los pacientes con terapia estándar (tabla).

## COMENTARIO

El TEP es una emergencia cardiovascular relativamente común, con una incidencia de 70/100.000 casos año, en la cual ocurre una oclusión del lecho

arterial pulmonar que puede conducir a falla ventricular derecha y convertirse en potencialmente mortal (1-3). Sin embargo, no sólo este primer episodio significa riesgo para la vida del paciente; la recurrencia de tromboembolismo venoso es un importante factor de riesgo de muerte después de un episodio de embolia pulmonar, además está asociado con un incremento en los costos de salud. El reporte de tasas de recurrencia es muy amplio y varía desde 0,6% a 5% en 90 días y de 13% a 25% en 5 años, sin embargo nunca es cero (4). El periodo de recurrencia se acentúa especialmente en los primeros 6 a 12 meses y es repetitivo durante al menos 10 años después del primer evento (5, 6). Así mismo, el riesgo más grave con el tratamiento es la hemorragia.

Rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, se administra por vía oral a una dosis fija y no requiere uso inicial de heparina ni monitorización; en la actualidad dicho medicamento cuenta con aprobación por la FDA (del inglés Food and Drug Administration) para el tratamiento del TEP. En el actual estudio se anota que no hay diferencia en la incidencia de recurrencia de tromboembolismo venoso con apixabán al compararlo con la terapia estándar (tabla); se observó hemorragia en 10,3% de los pacientes en el grupo de ribaroxabán y de 11,4% en el grupo de terapia estándar, y en cuanto a hemorragia grave se observó en 1,1% y 2,2% de los pacientes, datos que concuerdan con información previa (7, 8); no obstante, es preciso

tener en cuenta las limitaciones que implica el diseño abierto del estudio como sesgo de observador.

Un estudio con otro inhibidor del factor Xa, apixabán, evaluó la recurrencia de eventos embólicos posterior a la culminación de doce meses de manejo y determinó que la anticoagulación extendida con apixabán, ya sea en un tratamiento de dosis plena (5 mg) o menor (2,5 mg), redujo el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente sin aumentar la tasa de hemorragia importante (9).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
- 2- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
- 3- Eichinger S, et al. Thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein. *Circulation* 2010; 121: 1630-1636.
- 4- Douketis JD et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 766-774.
- 5- Ridker PM, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425-1434.
- 6- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 454S-545S.
- 7- Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 123-9.
- 8- The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1094-104.
- 9- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699-708.

# TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: Dosis bajas de aspirina para la prevención de tromboembolismo venoso recurrente

## *Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism*

Carlos Sánchez MD.<sup>(1)</sup>; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):208-210*

### REFERENCIA

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367 (21): 1979-87.

### PREGUNTA

¿Es la aspirina a dosis bajas eficaz comparada con placebo en la prevención de recurrencia de tromboembolismo venoso, en pacientes con un primer episodio no provocado una vez finalizan la anticoagulación inicial con warfarina?

### DISEÑO

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, ASPIRE (sigla del inglés *Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism*).

### DURACIÓN

Mínimo dos años con un límite de cuatro años.

### ESCENARIOS

56 sitios en cinco países.

### PACIENTES

Se asignaron de forma aleatoria 822 pacientes, mayores de 18 años de edad (54% hombres, edad

promedio 54 años) con un primer episodio no provocado de trombosis venosa profunda sintomática y objetivamente documentada (vena poplítea, venas más proximales o embolia pulmonar aguda).

Se definió tromboembolismo venoso no provocado como aquel que ocurría en ausencia de los siguientes factores de riesgo en los dos meses previos: confinamiento a la cama durante más de una semana, cirugía mayor, traumatismo con requerimiento de inmovilización, embarazo o puerperio, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.

Todos los pacientes tenían que haber completado la anticoagulación inicial con heparina seguida de warfarina (o un anticoagulante alternativo efectivo). El tiempo de duración de la terapia de anticoagulación inicial fue entre 6 semanas y 24 meses, con un INR entre 2 y 3 con la terapia de warfarina durante 6 a 12 meses.

Fueron criterios de exclusión si el primer episodio no provocado de tromboembolismo venoso se había producido más de dos años antes de incluirlos, si tenían indicación o contraindicación para el uso de la aspirina, otros antiagregantes, o antiinflamatorio no esteroideo, si tenían indicación para continuar la terapia de anticoagulación oral, o si tenían otros problemas médicos que pudieran interferir con la participación en el ensayo o el límite de esperanza de vida.

### INTERVENCIÓN

Aspirina 100 mg día (n=411), placebo (n=411).

<sup>(1)</sup> Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Jefe de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: [dario.londono@gmail.com](mailto:dario.londono@gmail.com)

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla. Desenlaces de eficacia y seguridad.**

Desenlace	Placebo (n=411)		Aspirina (n=411)		HR con aspirina (IC = 95%)	P valor
	No. eventos	% por año	No. eventos	% por año		
TEV recurrente	73	6,5	57	4,8	0,74 (0,52-1,05)	0,09
TVP	43	3,8	39	3,3	0,83 (0,56-1,33)	0,50
EP con o sin TVP	30	2,7	18	1,5	0,57 (0,32-1,02)	0,06
Evento vascular mayor	88	8,0	62	5,2	0,66 (0,48-0,92)	0,01
Sangrado	8	0,6	14	1,1	1,73 (0,72-4,11)	0,22
Muerte por cualquier causa	18		16			

\*TEV: tromboembolismo venoso; \*TVP: trombosis venosa profunda; \*EP: embolismo pulmonar; \*HR: hazard ratio.

## DESENLACES

El desenlace primario fue la recurrencia de tromboembolismo venoso definido como trombosis venosa profunda confirmada objetivamente y sintomática, embolia pulmonar no fatal o fatal. Los desenlaces secundarios fueron eventos vasculares mayores, entre los cuales se encontraban tromboembolismo venoso, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular.

## SEGUIMIENTO

Promedio de 37,2 meses. Visitas presenciales de seguimiento el primer y sexto mes posteriores a la aleatorización, continuando cada seis meses, con contacto telefónico o vía correo electrónico cada tres meses entre visitas. Todos los pacientes incluidos con primer episodio de trombosis venosa profunda fueron sometidos a ultrasonografía venosa en el primer mes posterior a la aleatorización para determinar la existencia o no de trombo residual, para que en las evaluaciones de seguimiento no fuese diagnosticado erróneamente como recurrencia.

## CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio ASPIRE, especialmente cuando se consideran junto con los datos del estudio WARFASA, proporcionan evidencia de que la dosis baja de aspirina es beneficiosa en la prevención de tromboembolismo venoso recurrente y de eventos vasculares mayores en pacientes que han tenido un primer episodio de trombosis venosa no provocada (tabla). Por lo tanto, la aspirina es una opción atractiva para estos pacientes una vez que han completado un curso inicial de la terapia anticoagulante.

## COMENTARIO

La recurrencia del TEV, cuando es un episodio no provocado (sin factores de riesgo), representa un alto riesgo ya que el 10% presenta recurrencia al año, tras suspender el tratamiento anticoagulante; es por eso que a través de los últimos años en diferentes estudios se viene proponiendo el uso prolongado de anticoagulantes o antiagregantes con el fin de disminuir dichos episodios (1, 2). Dentro de este grupo la aspirina es un elemento clave, con ventajas como su precio, fácil acceso, no requiere monitorización (en contraste con warfarina) y no se acumula en pacientes con insuficiencia renal (comparada con dabigatrán y rivaroxabán). Adicionalmente, en caso de hemorragia grave o de que el paciente requiera cirugía urgente, los efectos antiplaquetarios de la aspirina pueden ser revertidos con transfusión de plaquetas.

Sin embargo, los resultados no son del todo concluyentes y es necesario individualizar los casos; continúa el interrogante de qué hacer en la prevención secundaria. En el WARFASA, que incluyó 403 pacientes, 205 al grupo de aspirina (ASA) y 197 al grupo de placebo, tras 6 a 18 meses de tratamiento con antiagregación la reducción de recurrencia en el grupo de ASA fue mayor (6,6% vs. 11,2% por año; HR, 0,58; IC95% 0,36-0,93;  $p=0,02$ ), con una disminución global de 40% en el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos, sin aparente aumento del riesgo de sangrado (1).

Por otro lado, en el ASPIRE no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ASA y placebo en cuanto a la recurrencia de tromboembolismo venoso (riesgo anual 4,8% vs. 6,5%; RR ajustado 0,72, IC95% 0,51-1,01;  $p=0,09$ ). No obstante, la ASA redujo la tasa combinada de TEV, infarto del miocardio, accidente

cerebrovascular o muerte cardiovascular (5,2% vs. 8,0%; RR 0,66; IC95% 0,48-0,92; P=0,01) y TEV, infarto del miocardio, ictus, hemorragia grave o la muerte por cualquier causa (beneficio clínico neto: HR, 0,67; IC95% 0,49-0,91; p=0,01). Se observó sangrado clínicamente relevante en 8 pacientes asignados a placebo y 14 a ASA (tasa de 0,6% anual frente a 1,1% por año, respectivamente, p=0,22). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de eventos adversos graves.

La administración diaria de ASA a dosis bajas (100 mg) no se traduce en una reducción en la tasa de recurrencia de TEV estadísticamente significativa, pero sí se observa una reducción de eventos vasculares mayores. Estos resultados pueden estar relacionados con el pequeño número de pacientes que se incluyó en el estudio, que fue mucho menor de lo planeado, y la poca adherencia del medicamento en el estudio, que probablemente subestimó el posible beneficio de la terapia con aspirina.

El efecto estimado en el estudio ASPIRE fue 35% para los pacientes, mientras recibían ASA, una esti-

mación coherente con la intención de tratar después del ajuste por la falta de adherencia y también consecuente con lo encontrado en el ensayo WARFASA; sin embargo los resultados combinados de los ensayos WARFASA y ASPIRE, teniendo en cuenta la similitud en las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios, muestran una reducción de 32% en la tasa de recurrencia de tromboembolismo venoso (p=0,007) y una reducción de 34% en la tasa de eventos vasculares mayores (p=0,002), sin un aumento significativo en el sangrado. Por ello se considera una muy buena opción por beneficio clínico, a bajo costo, sin un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de sangrado.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-67.
- 2- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: d813.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR: Calculadora de riesgo del registro REVEAL para pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión arterial pulmonar

## *The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension*

Juan Guillermo Sarmiento, MD.<sup>(1)</sup>; Claudio Villaquirán, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):211-213*

### REFERENCIA

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141 (2): 354-62.

### PREGUNTA

¿Cuáles son las mejores variables predictoras de riesgo en pacientes con HAP observadas en la cohorte del estudio REVEAL? Una vez identificadas, conformar y validar una ecuación de predicción sencilla que permita establecer el pronóstico para estos.

### DISEÑO

El REVEAL (del inglés *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management* o Registro para evaluar el manejo de la enfermedad a corto y largo plazo) fue un estudio observacional prospectivo que inició en 2006 y que incluyó 2.716 pacientes con diagnóstico hemodinámico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I OMS) en 54 centros de los Estados Unidos. Los pacientes incluidos eran seguidos por cinco años hasta finalizar el estudio, retiro voluntario, muerte o pérdida de seguimiento. Este estudio permitió identificar variables que serían incluidas en un modelo de predicción de riesgo.

### DURACIÓN

Septiembre de 2007 a diciembre de 2009.

### PACIENTES

Pacientes pertenecientes al Estudio REVEAL con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS).

### INTERVENCIÓN

En el estudio REVEAL se identificaron factores etiológicos, clínicos, funcionales y de laboratorio en un modelo multivariado que eran asociados como factores independientes de mal pronóstico y eran causales de aumento en la mortalidad a 1 año: edad >60 años, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, historia familiar de HAP, clase funcional III o IV de la NYHA, insuficiencia renal, presión arterial sistólica en reposo < 110 mm Hg, frecuencia cardíaca >92, presión auricular derecha media > 20 mm Hg, distancia en caminata de 6 minutos <165 m, BNP >180 pg/mL, resistencia vascular pulmonar >32 unidades Wood, difusión de monóxido de carbono (DLco) <32% del predicho y presencia de derrame pericárdico.

Del mismo modo se identificaron cuatro variables de buen pronóstico asociadas con el aumento en la

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

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

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR: Calculadora de riesgo del registro REVEAL para pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión arterial pulmonar

## *The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension*

Juan Guillermo Sarmiento, MD.<sup>(1)</sup>; Claudio Villaquirán, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol* 2013; 24 (4):211-213

### REFERENCIA

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141 (2): 354-62.

### PREGUNTA

¿Cuáles son las mejores variables predictoras de riesgo en pacientes con HAP observadas en la cohorte del estudio REVEAL? Una vez identificadas, conformar y validar una ecuación de predicción sencilla que permita establecer el pronóstico para estos.

### DISEÑO

El REVEAL (del inglés *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management* o Registro para evaluar el manejo de la enfermedad a corto y largo plazo) fue un estudio observacional prospectivo que inició en 2006 y que incluyó 2.716 pacientes con diagnóstico hemodinámico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I OMS) en 54 centros de los Estados Unidos. Los pacientes incluidos eran seguidos por cinco años hasta finalizar el estudio, retiro voluntario, muerte o pérdida de seguimiento. Este estudio permitió identificar variables que serían incluidas en un modelo de predicción de riesgo.

### DURACIÓN

Septiembre de 2007 a diciembre de 2009.

### PACIENTES

Pacientes pertenecientes al Estudio REVEAL con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS).

### INTERVENCIÓN

En el estudio REVEAL se identificaron factores etiológicos, clínicos, funcionales y de laboratorio en un modelo multivariado que eran asociados como factores independientes de mal pronóstico y eran causales de aumento en la mortalidad a 1 año: edad >60 años, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, historia familiar de HAP, clase funcional III o IV de la NYHA, insuficiencia renal, presión arterial sistólica en reposo < 110 mm Hg, frecuencia cardíaca >92, presión auricular derecha media > 20 mm Hg, distancia en caminata de 6 minutos <165 m, BNP >180 pg/mL, resistencia vascular pulmonar >32 unidades Wood, difusión de monóxido de carbono (DLco) <32% del predicho y presencia de derrame pericárdico.

Del mismo modo se identificaron cuatro variables de buen pronóstico asociadas con el aumento en la

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

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

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

supervivencia a un año (clase funcional NYHA I, caminata de 6 minutos >440 m, BNP <50 pg/mL, DLco >80% del predicho).

Dichas variables de mal y buen pronóstico fueron evaluadas en este estudio con el modelo de riesgo proporcional de COX, derivando una calculadora de riesgo que asignaba puntajes a cada una de las variables de la corte de desarrollo. El puntaje para aquellas asociadas con el doble de riesgo de muerte se puntuaban como 2 y aquellas con un menor riesgo se puntuaban con 1.

Las variables asociadas con un aumento de la supervivencia disminuyen el puntaje de riesgo. Para aquellas variables fuera de los umbrales determinados o que no se realizan se asignó el valor de 0. El modelo elaborado fue validado en una cohorte de 504 individuos recién diagnosticados con HAP según los criterios hemodinámicos tradicionales, con un seguimiento medio de 18 meses. El valor mínimo de riesgo posible es 0 y el de máximo 22.

## RESULTADOS

La cohorte de validación, comparada con la de desarrollo de la ecuación, tenía valores menores de caminata de 6 minutos, DLco y mayores de BNP, más pacientes con enfermedad del tejido conectivo y peor clase funcional. En la cohorte de desarrollo el puntaje promedio de riesgo fue 7,4 (1-15) en el momento del ingreso.

Se realizaron curvas de supervivencia a 1 año en la cohorte de validación utilizando la ecuación pronóstica y la calculadora de riesgo.

La probabilidad de supervivencia a un año en la cohorte según el nivel de riesgo por la ecuación de predicción y la calculadora de riesgo fue: riesgo bajo (95%-100%), promedio (90%-95%), moderadamente alto (85%-90%), alto (70-85%) y muy alto (<70%). La supervivencia predicha por la ecuación de predicción y la calculadora de riesgo y la observada a un año, fueron similares para los diferentes grupos de riesgo.

Las curvas de calibración tuvieron una concordancia adecuada entre las tasas de supervivencia predichas y observadas a un año en cada uno de los estratos de riesgo. El índice c mostró una buena capacidad de discriminación para la calculadora simplificada de riesgo de 0,724 (IC95% 0,677-0,773),

superior a la que posee la ecuación de predicción clásica del Instituto Nacional de Salud (NIH) cuyo índice C es de 0,630.

Se realizó un análisis de sensibilidad que mostró igualmente una supervivencia similar entre este subgrupo y el resto de la cohorte.

## CONCLUSIÓN

El algoritmo derivado del registro REVEAL y la calculadora de riesgo simplificada son herramientas precisas, bien calibradas y fáciles de utilizar en pacientes con HAP de reciente diagnóstico. Tiene el potencial de respaldar la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

## COMENTARIO

Los resultados de este análisis demuestran que la ecuación de predicción desarrollada está bien calibrada y tiene una buena discriminación. La calculadora de riesgo al igual que la ecuación, fueron validadas en pacientes con HAP en el registro más grande de pacientes de esta condición. Al compararse con otras escalas predictoras (como la ecuación del NIH con índice c 0,630, registro francés con índice c 0,57) aparece como la herramienta más completa, con mejor capacidad predictora y simplicidad que permite su aplicación en la práctica clínica.

La calculadora de riesgo se presenta como una herramienta interesante para mostrar, de manera objetiva y con múltiples variables, la supervivencia en el siguiente año y así definir aquellos pacientes que se pueden beneficiar de estrategias de tratamiento más agresivas.

Es de anotar que el análisis realizado no permite estimar a través de esta calculadora datos de supervivencia a un horizonte de tiempo mayor de un año. Es posible que el puntaje no funcione también con un horizonte de tiempo mayor y es improbable que el luego de un año se mantenga estable, por lo tanto es necesaria una re-estratificación del riesgo.

A pesar de los puntos a favor de la herramienta, aun no se ha validado con pacientes de nuestro medio y pese a que es una escala simple, aun no se han aplicado sus categorías de riesgo en otros estudios de tal forma que se puedan determinar cambios

en la conducta terapéutica según su resultado. Se considera puede aplicarse en pacientes seleccionados conociendo sus fortalezas y debilidades, pero aún no tiene el valor suficiente como para que sea usado de manera rutinaria en todo paciente con hipertensión arterial pulmonar.

El estudio continúa en la tendencia actual de buscar herramientas simplificadas que reúnan en ella las diferentes variables predictoras de la enfermedad y que de una forma precisa puedan establecer

el riesgo y pronóstico de los pacientes. Con ello se pueden realizar abordajes terapéuticos más o menos agresivos con un respaldo apropiado.

No obstante, la respuesta al tratamiento aún no ha sido incorporada en estas herramientas y el seguimiento de los pacientes continúa realizándose basado en diferentes ítems de forma aislada. A futuro se esperan herramientas que además de estratificar el riesgo permitan orientar el tratamiento según la respuesta.

# ENFERMEDADES INTERSTICIALES: Combinación de prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína incrementa riesgos de muerte y de hospitalización en fibrosis pulmonar idiopática: la importancia de un estudio negativo

*Combined therapy of prednisone, azathioprine and acetylcysteine increases the risks of death and hospitalization in pulmonary fibrosis: the importance of a negative trial*

Fernando Vela-Lozada, MD.<sup>(1)</sup>; Carlos Celis Preciado, MD.<sup>(2)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):214-215

## REFERENCIA

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012; 366 (21): 1968-77.

## PREGUNTA

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), ¿es la terapia combinada con prednisona, azatioprina y N-acetil-cisteína (NAC), en comparación con placebo, eficaz y segura con relación a mortalidad y riesgo de hospitalización?

## DISEÑO

Estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. PANTHER-IPF (sigla el inglés de *Prednisone, Azathioprine and N-acetylcysteine: a Study That Evaluates Response in IPF*).

## CEGAMIENTO

Pacientes y clínicos evaluadores.

## PERIODO DE SEGUIMIENTO

Planeadas 60 semanas, completadas 32 semanas.

## LUGAR

25 centros médicos en los Estados Unidos.

## PACIENTES

263 pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (edad promedio 68 años, 75% hombres) con compromiso pulmonar leve a moderado (promedios CVF 60% y difusión de CO 43%% de los predichos y distancia en caminata de 6 minutos 365 metros).

## INTERVENCIÓN

- Terapia combinada: NAC (600 mg tres veces por día), prednisona (0,5 mg/kg con disminución a 0,15 mg/kg durante 25 semanas) y azatioprina (dosis máxima 150 mg/día).
- NAC sola.
- Placebos.

## RESULTADOS

Tras un análisis interino de los datos, el Comité de Seguridad del estudio recomendó la suspensión del brazo de terapia combinada, la cual se hizo efectiva a las 32 semanas del estudio, en octubre de 2011. El brazo de NAC sola continuó hasta completar las 60 semanas a mediados de 2012.

<sup>(1)</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos Celis Preciado. Correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com

Recibido: diciembre 10 de 2012. Aceptado: diciembre 20 de 2012.

**Tabla.** Desenlaces en los grupos de terapia combinada y placebo.

Desenlace	Terapia combinada	Placebo	Hazard ratio	Valor P
Muertes – No (%)				
Por cualquier causa	8 (10)	1 (1)		0,01
Causa respiratoria	7 (9)	1 (1)		0,02
Hospitalización por cualquier causa	23 (30)	7 (9)		<0,001
Exacerbación aguda No (%)	5 (6)	0		0,03
Eventos adversos serios No (%)	24 (31)	8 (10)		0,001
Estimación a las 60 semanas % (IC 95%)				
Muerte por cualquier causa	19,8 (9,9-37,2)	2 (0,3-13,6)	9,26 (1,16-74,1)	0,01
Muerte u hospitalización por cualquier causa	43,6 (30,7-59)	16,9 (8,7-31,5)	3,74 (1,68-8,34)	<0,001
Muerte por cualquier causa o deterioro $\geq$ 10% CVF	36,3 (23,7-53)	32,4 (19,7-50)	1,46 (0,7-3,05)	0,3

- 81 pacientes fueron asignados a recibir NAC solamente, 77 a terapia combinada y 78 a placebo.

En comparación con placebo, quienes recibieron terapia combinada mostraron un incremento en las tasas de mortalidad global y respiratoria, de hospitalización, de exacerbaciones y de efectos adversos serios, que se mantuvieron al estimar los desenlaces a las 60 semanas (tabla).

## CONCLUSIÓN

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática la terapia combinada de prednisona, azatioprina y NAC aumentó el riesgo de muerte, hospitalización y eventos adversos serios, en comparación con placebo.

## COMENTARIO

Tras los resultados del estudio IFIGENIA en los que se demostró que el tratamiento con dosis altas de NA, asociada a prednisona y azatioprina durante un año, mejoraba de forma significativa la progresión de la enfermedad en términos de CVF (+9%) y DLCO (+24%) (1), la triple terapia se posicionó como una estrategia para el tratamiento de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (2).

Sin embargo, puesto que dicho estudio no incluyó un grupo placebo, la real eficacia de la triple terapia había sido controvertida y las guías internacionales le otorgaban una recomendación "débil" para su uso (3).

El estudio PANTHER, al incluir el grupo placebo, ha mostrado evidencia suficiente en contra del empleo de la triple terapia en el tratamiento de la enfermedad. No obstante, las causas precisas del aumento en las

tasas de mortalidad y hospitalización son desconocidas y no es posible establecer cuál o cuáles de los componentes de la terapia combinada pueden ser responsables de los desenlaces negativos. Se esperan los resultados del brazo de NAC en comparación con placebo.

Por el momento, y mientras se obtienen los datos de otros estudios en curso (3), el tratamiento del paciente con la enfermedad está basado en oxígeno, vacunación, rehabilitación pulmonar, búsqueda y tratamiento de reflujo gastroesofágico, evaluación del riesgo cardiovascular (4) y, posiblemente, pirfenidona, un medicamento antifibrótico aprobado en Europa y Japón que ha demostrado beneficio en cuanto a función pulmonar (CVF y caminata de 6 minutos), pero aún no en mortalidad o riesgo de exacerbaciones (5).

## REFERENCIAS

- 1- Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2229-42.
- 2- Peikert T, Daniels C, Beebe T, Meyer K, Ryu JH. Assessment of current practice in the diagnosis and therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008; 102: 1342-1348.
- 3- Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18: 428-32.
- 4- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
- 5- Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 361-7.

# CUIDADO CRÍTICO: Síndrome de dificultad respiratoria aguda: la nueva definición de Berlín

## *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition*

Christian Alejandro Colón Peña, MD.<sup>(1)</sup>; Juan Ricardo Lutz Peña, MD.<sup>(2)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):216-220

### REFERENCIA

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012; 307: 2526-33.

### PREGUNTA

¿Cuál es la definición más confiable y vigente del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)?

### DISEÑO

Consenso de expertos.

### METODOLOGÍA

Revisión de la literatura en la que se incluyeron estudios con las siguientes características:

1. Cohortes prospectivas multicéntricas aleatorizadas o estudios prospectivos pequeños con datos fisiológicos o radiológicos que incluyeran pacientes con lesión pulmonar aguda o ALI (por su sigla en inglés *Acute Lung Injury*) definida por la Conferencia de Consenso Europeoamericana (AECC del inglés *American-European Consensus Conference*).
2. Los estudios recogían información minuciosa necesaria para aplicar los criterios individuales de la definición preliminar de Berlín y de la AECC.
3. Los autores de estos estudios originales estaban dispuestos a colaborar y compartir los datos.

### VARIABLES ANALIZADAS

- Mortalidad hospitalaria y a los 90 días.
- Días libres del ventilador a los 28 días del diagnóstico de la lesión pulmonar aguda: calculados como medida compuesta de mortalidad y duración de la ventilación mecánica.
- Duración de la ventilación mecánica en supervivientes: marcador indirecto de severidad de la lesión pulmonar.
- Distinción de pacientes con compromiso más extenso en la radiografía de tórax.
- Distensibilidad estática del sistema respiratorio: calculada a partir de la división entre el volumen corriente y la diferencia entre la presión meseta y la presión positiva al final de la espiración ( $\text{distensibilidad} = V_t / (P_p - \text{PEEP})$ ).
- Volumen espirado corregido por minuto: calculado multiplicando la ventilación minuto medida, por el cociente entre la presión arterial parcial de  $\text{CO}_2$  y 40 mm Hg ( $\text{VECORRE} = \text{ventilación minuto} \times \text{PaCO}_2/40$ ).
- Peso pulmonar total: estimado por imágenes de tomografía computarizada cuantitativa.

### DURACIÓN

- **Cuatro etapas:**
- 1. Preparación previa al encuentro (mayo a septiembre de 2011).

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Juan Ricardo Lutz Peña. Correo electrónico: jlutz@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

2. Discusiones presenciales (septiembre 30 a octubre 2 de 2011).
3. Evaluación empírica de la definición preliminar (octubre 2011 a enero de 2012).
4. Análisis y seguimiento a las discusiones del consenso.

## PACIENTES

Cuatro estudios multicéntricos para la base de datos clínica y tres estudios fisiológicos de un centro único para la base de datos fisiológica.

### Base de datos clínica

- 4.188 pacientes.
- 518 (12%) no pudieron ser clasificados por la definición preliminar por pérdida de valor de la PEEP o valor menor de 5 cm H<sub>2</sub>O.

### Cumplimiento de los criterios de clasificación

- SDRA leve: 22% (95% IC, 21%-24%).
- SDRA moderado: 50% (95% IC, 48%-51%).
- SDRA severo: 28% (95% IC, 27%-30%).

### Base de datos fisiológica

- 269 pacientes.

### Cumplimiento de los criterios de clasificación

- SDRA leve: 25% (95% IC, 20%-30%).
- SDRA moderado: 59% (95% IC, 54%-66%).
- SDRA severo: 16% (95% IC, 11%-21%).

## INTERVENCIÓN

No aplica.

## DESARROLLO

Se realizó un modelo conceptual del SDRA:

- **Tipo de lesión pulmonar aguda, difusa e inflamatoria** que conlleva aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y del peso pulmonar, y pérdida del tejido pulmonar ventilado. Los hallazgos clínicos característicos son hipoxemia y opacidades radiográficas bilaterales, asociadas con mezcla venosa aumentada, incremento del espacio muerto fisiológico

y disminución de la distensibilidad pulmonar. La característica morfológica de la fase aguda es daño alveolar difuso. (edema, inflamación, membranas hialinas o hemorrágicas).

- **Criterios de la definición preliminar:** tres categorías mutuamente excluyentes: leve, moderada y severa.
- **Tiempo:** la mayoría de los pacientes identificable dentro de las primeras 72 horas del reconocimiento de los factores de riesgo subyacente, con identificación de casi la totalidad en los primeros siete días. Para definir un caso el inicio debe ser dentro de la primera semana de la injuria clínica conocida o presentar síntomas respiratorios nuevos o incremento previos.
- **Imágenes de tórax:** las opacidades bilaterales concordantes con edema pulmonar en la radiografía de tórax son criterio definitorio, como también aquellas evidenciables en TAC. Opacidades más extensas (3 ó 4 cuadrantes en radiografía de tórax) forman parte de la variedad severa.
- **Origen del edema:** pueden coexistir falla cardíaca o sobrecarga de líquido. El criterio de presión de cuña de la arteria pulmonar fue retirado de la definición. Los pacientes califican para SDRA si hay falla respiratoria no explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica a juicio del médico tratante. Si no hay factor de riesgo aparente para SDRA, es necesaria una evaluación objetiva para descartar edema hidrostático.
- **Oxigenación:** eliminación del término "lesión pulmonar aguda" de la AECC. Hay compromiso de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> por la PEEP; sin embargo, se incluyó un nivel mínimo de PEEP (5 cm de H<sub>2</sub>O) en la definición preliminar. La PEEP mínima de 10 cm de H<sub>2</sub>O se propuso y fue evaluada empíricamente para la categoría de SDRA severo.
- **Mediciones fisiológicas adicionales:** la distensibilidad del sistema respiratorio refleja en gran parte el grado de volumen pulmonar perdido. El aumento del espacio muerto es común en el SDRA y se asocia con mayor mortalidad. Por la dificultad en su medición se sustituye por el VECORRE. La definición preliminar requiere distensibilidad el sistema respiratorio disminuida (< 40 mL/cm de H<sub>2</sub>O) o elevación del VECORRE (> 10 L/min) o ambas.
- **Medidas adicionales para aumentar la especificidad:** tomografía computarizada, marcadores inflamatorios o genéticos. Se excluyen finalmente por

escasez de disponibilidad rutinaria, de seguridad de la medición en pacientes críticos, y de una demostrada sensibilidad, especificidad o ambas para su uso como herramientas definitorias de SDRA.

## DESENLACES

### Base de datos clínica:

#### Mortalidad:

- SDRA leve: 27% (95% IC, 24%-30%).
- SDRA moderado: 32% (95% IC, 29-34%).
- SDRA severo: 45% (95% IC, 42%-48%).

#### Media de duración de días libres de ventilador:

- SDRA leve: 20 días (1-25).
- SDRA moderado: 16 días (0-23).
- SDRA severo: 1 día (0-20).

#### Media de duración de ventilación mecánica en sobrevivientes:

- SDRA leve: 5 días (2-11).
- SDRA moderado: 7 días (4-14).
- SDRA severo: 9 días (5-17).

#### Progresión a 7 días:

- SDRA leve a moderado: 29% (95% IC, 26%-32%).
- SDRA leve a severo: 4% (95% IC, 3%-6%).
- SDRA moderado a severo: 13% (95% IC, 11%-14%).
- Las diferencias en desenlaces entre categorías son estadísticamente significativas.
- Mayor valor predictivo de mortalidad en comparación con AECC. AUROC 0,577 (95% IC, 0,561-0,593) vs. 0,536 (95% IC, 0,520-0,553;  $p < 0,001$ ).

### Base de datos fisiológica:

#### Mortalidad: $p=0,001$ .

- SDRA leve 20% (95% IC, 11%-31%).
- SDRA moderado 41% (95% IC, 33%-49%).
- SDRA severo 52% (95% IC, 36%-68%).

#### Media de duración de días libres de ventilador: $p=0,003$ .

- SDRA leve 8,5 días (0-23,5).
- SDRA moderado 0 días (0-16,5).
- SDRA severo 0 días (0-6,5).

#### Duración media de ventilación mecánica en sobrevivientes: $p=0,045$ .

- SDRA leve 6 días (3,3-20,8).
- SDRA moderado 12 días (5-19,3).
- SDRA severo 19 días (9-48).

#### Peso pulmonar por TAC: $p=0,001$ .

- SDRA leve 1.371 mg (95% IC, 1.268-1.473).
- SDRA moderado 1.556 mg (95% IC, 1.474-1.638).
- SDRA severo 1.828 mg (95% IC, 1.573-2.082).

#### Aumento del cortocircuito medio: $p=0,001$ .

- SDRA leve 21% (95% IC, 16%-26%).
- SDRA moderado 29% (95% IC, 26%-32%).
- SDRA severo 40% (95% IC, 31%-48%).

## CONCLUSIÓN

- El desarrollo y la diseminación de definiciones formales de síndromes clínicos en pacientes críticamente enfermos son esenciales para la investigación y la práctica clínica.
- Se desarrolló en consenso una definición preliminar del SDRA con un panel internacional cuyo marco se enfocó en su validez y confiabilidad (tabla).
- Se probó la definición usando datos de desenlaces clínicos, hallazgos radiográficos y mediciones fisiológicas de dos grandes bases de datos. Además, se precisó el valor predictivo de diferentes variables auxiliares y se comparó el valor predictivo de la definición con la previa de la AECC.

## COMENTARIO

En 1967, Asbaugh y colaboradores identificaron una serie de 12 pacientes de una cohorte de 272 casos, con un cuadro caracterizado por un comienzo agudo, infiltrados difusos, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar. A esta entidad que previamente se la había llamado pulmón de ventilador se le pasó a llamar "síndrome de dificultad respiratoria del adulto" (1, 2).

Desde entonces la definición de esta entidad y las características que deben definirla han sido objeto de intensa controversia ya que los factores que la caracterizan no han tenido aceptación universal. Con la creciente utilización de catéteres pulmonares en las UCI, el SDRA fue identificado como edema pulmonar

**Tabla.** Definición de Berlín de SDRA.

<b>Tiempo</b>	En la primera semana de injuria clínica conocida, nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios.
<b>Imágenes del tórax</b>	Opacidades bilaterales, no explicadas completamente por efusiones, colapso lobar/pulmonar o nódulos.
<b>Origen del edema</b>	Falla respiratoria no completamente explicada por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Necesidad de asesoría objetiva para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.
<b>Oxigenación</b>	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severa	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ .

no cardiogénico o de permeabilidad, caracterizado por un aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar para agua, proteínas y células. Para diferenciarlo del edema pulmonar cardiogénico se incluyó la medida de la presión en cuña como parte de los criterios definitorios.

Fue así como en 1994 se adoptó la definición del consenso Americano-Europeo que definía el SDRA como el desarrollo agudo de hipoxemia (definida como una presión parcial de oxígeno relacionada con la fracción inspirada de oxígeno menor a 200 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de disfunción auricular izquierda (ya sea por una presión en cuña menor a 18 o por ecocardiografía). En ese mismo consenso se diferenció una segunda entidad como "daño alveolar difuso" con las mismas características del SDRA pero con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor a 300 (3).

Aunque esta definición ayudó al desarrollo de estudios clínicos y a caracterizar clínicamente a los pacientes en el contexto de cuidados intensivos, presentaba varios defectos que fueron discutidos ampliamente en la literatura.

En primer lugar la definición de agudo no tenía criterios claros, hecho que daba lugar a un amplio margen de interpretaciones, dificultaba la definición de criterios de inclusión para los ensayos clínicos y daba un margen de incertidumbre a la hora de clasificar a los pacientes en el contexto clínico (4). Arbitrariamente, en muchas publicaciones se utilizó un tiempo de inicio de 72 horas, pero este no estaba fundamentado en ningún estudio (5).

En segundo lugar la utilización de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  independientemente del PEEP con el que fue medida, no permitía establecer con claridad el grado de alteración del intercambio.

Otro aspecto cuestionado con frecuencia era la falta de definición de los criterios radiológicos. Los hallazgos radiográficos en el SDRA son variados y dependen del estadio de la enfermedad. Los hallazgos más comunes son infiltrados alveolares bilaterales predominantemente periféricos con broncograma aéreo. A diferencia del edema pulmonar hidrostático, es poco frecuente encontrar engrosamiento de los septos interlobulillares o derrame pleural. Estos hallazgos eran resumidos en la definición de 1997 como presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. La concordancia interobservador era pobre y poco adecuada para ser utilizada en estudios clínicos (6).

### ¿QUÉ CAMBIÓ?

La nueva definición se basa en cuatro criterios: tiempo de inicio, radiografía de tórax, origen del edema y oxigenación. Se estableció una clasificación de severidad basada en el grado de alteración de la oxigenación y se eliminó el concepto de injuria pulmonar aguda.

- **Tiempo de inicio:** el inicio del SDRA debe ser agudo, definido con un límite de siete días con un evento desencadenante que puede ser sepsis, neumonía o simplemente que el paciente reconozca el empeoramiento de los síntomas respiratorios. La mayoría de los casos ocurren en las 72 horas siguientes al evento desencadenante. En la definición previa no existía límite de tiempo y el inicio se definía simplemente como agudo (3).
- **Radiografía de tórax:** la nueva definición establece la presencia de opacidades bilaterales que no sean completamente explicadas por la presencia de derrames pleurales, atelectasias lobares o segmentarias ni nódulos pulmonares. Estas deben encontrarse en tomografía computarizada o radiografía de tórax.

- **Origen del edema pulmonar:** se obvia la necesidad de excluir la falla cardiaca, ya que tener presión en cuña mayor a 18 mm Hg o falla cardiaca congestiva no "vacuna" contra el SDRA. Los nuevos criterios establecen sólo que la falla respiratoria no pueda ser explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. El consenso recomienda una medición objetiva (no dice explícitamente ecocardiograma, pero queda implícito) si no hay un factor de riesgo claro como trauma o sepsis.
- **Categoriza la severidad del SDRA:** se elimina el término "daño alveolar agudo" (*acute lung injury* o ALI) y en su lugar se estadifica la enfermedad en leve moderada o severa según la severidad del trastorno del intercambio (medido como la relación entre  $PAO_2$  y  $FiO_2$ ); esta clasificación se correlaciona con mortalidad: leve 27%, moderada 32% y severa 45%.

Aunque la definición de Berlín representa un avance en comparación con la definición de 1994, especialmente en la definición del tiempo de inicio, criterios radiológicos y severidad, tiene problemas que deben ser resueltos en un futuro, como los criterios radiológi-

cos (aún ambiguos) y la diferenciación con el edema pulmonar hidrostático o cardiogénico. Más importante que la definición de la enfermedad es desarrollar nuevas técnicas terapéuticas que incidan de manera efectiva en la mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 798-806.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 818-824.
4. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1111-16.
5. Dushianthan A, Grocott M P W, Postle A D, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 612-622.
6. Mäurer J, Kendzia A, Gerlach H, et al. Morphological changes in chest radiographs of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med*. 1998; 24: 1152-6.

# CÁNCER PULMONAR: El impacto del enfoque multidisciplinario del perfil molecular para la terapia personalizada del cáncer pulmonar de células no pequeñas

## *The impact of a multidisciplinary approach to the molecular profile of personalized cancer therapy non-small cell lung*

Angélica María Imitola, MD.<sup>(1)</sup>; Alejandra Cañas, MD.<sup>(2)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):221-222

### REFERENCIA

Blackhall F, Thatcher N, Booton R, Kerr K. The impact on the multidisciplinary team of molecular profiling for personalized therapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;79:101-3.

### PREGUNTA

¿Cuál es la razón de ser de un equipo multidisciplinario para la terapia personalizada del cáncer bronco-génico de célula no pequeña?

### DISEÑO

Revisión no sistemática de la literatura.

### CONCLUSIÓN

En el artículo se explora los desafíos del equipo multidisciplinario en el tratamiento del cáncer bronco-génico de célula no pequeña, se anota la necesidad de diagnósticos moleculares y se anticipa cómo los roles de trabajo y responsabilidades de los miembros del equipo pueden desarrollarse para lograr la terapia personalizada de la enfermedad.

### COMENTARIO

Este artículo describe la importancia de conformar un equipo multidisciplinario para enfocar integralmente

al paciente con cáncer pulmonar, identificando las características particulares de cada paciente y haciendo énfasis en la importancia del diagnóstico molecular, el cual ha emergido como uno de los pilares fundamentales en los últimos 10 años. El equipo de trabajo estaría conformado por diferentes especialistas incluyendo oncólogo y radioterapeuta oncólogo con conocimiento en patología torácica, cirujano de tórax, patólogo, neumólogo y equipo de enfermería especializada, cada uno con funciones y objetivos determinados.

La importancia del diagnóstico molecular para instaurar la terapia dirigida según el genotipo del tumor se ha ratificado con dos pruebas específicas: La identificación de las mutaciones para el gen receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) antes de instaurar la terapia de primera línea con erlotinib o gefitinib.

En segundo lugar, la identificación del gen para linfoma anaplásico de cinasas (ALK) previo a la terapia con crizotinib. Las alteraciones moleculares permiten identificar la mejor terapia dirigida según la mutación identificada. Si bien se ha identificado hasta el momento que el 2-7% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas tienen la mutación ALK, al ampliar el tamizaje se podría identificar mayor número de pacientes con dicha alteración. Las mutaciones ALK parecen ser más comunes en pacientes con adenocarcinoma con mínima o ninguna exposición a cigarrillo, con tumores EGFR y KRAS. En la fase I del estudio

<sup>(1)</sup> Residente segundo año Medicina Internal, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Doctora Alejandra Cañas. Correo electrónico: aleja.canas@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

realizado con 119 pacientes en el cual se identificó la mutación AKL, a los cuales se le administró posteriormente tratamiento con crizotinib, presentaron una respuesta tumoral del 61% y control de la enfermedad en 79% a las 8 semanas, con un promedio de supervivencia (PFS) de 10 meses. De tal manera los marcadores tumorales podrían ser fundamentales para escoger la mejor quimioterapia dirigida contra el tumor.

La realización de técnicas moleculares se ha tornado cada vez más relevante en la clínica. Para el procesamiento correcto es necesaria la adecuada toma de biopsias, por lo cual realizar un entrenamiento adecuado al personal especializado, neumólogos y radiólogos intervencionistas, es fundamental. Los oncólogos y patólogos deberán determinar la mejor forma de procesamiento de la muestra. Para detectar la mutación ELM4-ALK se han descrito múltiples técnicas, la principal prueba para tamizaje podría considerarse la inmunohistoquímica para la expresión de la proteína ALK. Como prueba confirmatoria se dispone de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), esta última en casos no conclusivos. Dado la dificultad en la interpretación, se requiere de un entrenamiento especial en la lectura de resultados con técnica FISH, sin embargo como desventajas podríamos mencionar su alto costo y dificultad en el procesamiento.

La inmunohistoquímica se puede aplicar en los tejidos y en investigación en laboratorio, sin embargo depende de los anticuerpos utilizados, preparación del tejido, sistema de clasificación, y la experiencia del lector de los resultados. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) es altamente sensible pero solo puede detectar las variantes de ALK ya conocidas, por lo cual los paciente que porten mutaciones no conocidas podría no ser detectados.

Por ejemplo en el caso hipotético de un paciente con baja o ninguna exposición al cigarrillo, que presenta un carcinoma pulmonar de célula no pequeña, se podría realizar el test EGFR además de biopsia para estadificación. Si dicho test es negativo, se podría tomar la determinación de realizar el test para la mutación ALK por inmunohistoquímica. De ser positivo se realizaría el test de confirmación con hibridación in situ con fluorescencia (de la sigla FISH). A medida que se logre la identificación de nuevas mutaciones oncogénicas se espera igualmente identificar nuevos esquemas diagnósticos y terapias dirigidas.

Una alternativa podría ser realizar los test en paralelo de tal manera que se pueda acelerar el proceso y determinar el mejor esquema de tratamiento según los resultados. Sin embargo, este proceso llamado test de "reflejo", ha demostrado en la experiencia ser un empleo innecesario de recursos, así como no aplicable en muchos casos dado que se requiere de diferentes procesamientos de la muestra según el marcador a validar y la técnica a utilizar. Una de las ventajas de la inmunohistoquímica es que la adición de uno o más anticuerpos marcadores es fácil de implementar. Este es uno de los retos dado que a medida que aparezcan más objetivos moleculares se deberán refinar las funciones del equipo y las técnicas de procesamiento.

En conclusión, los protocolos y funcionamiento del equipo multidisciplinario tendrán que ajustarse para permitir la aplicación de test rápidos a pacientes con tumores ALK positivo, especialmente a aquellos con enfermedad avanzada. Igualmente se requerirá una adecuada muestra para aplicar las diferentes técnicas antes mencionadas, lo cual comprende modificaciones en la toma de la biopsia o cambios en el procesamiento. El reto para el futuro es lograr un abordaje individualizado de una patología tan relevante, enfocado en el diagnóstico molecular y del tal manera lograr terapias dirigidas y más eficaces.

# FISIOLOGÍA PULMONAR: La baja eficiencia de la ventilación durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar incremental (PECPI), predice mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP)

## *Low ventilation efficiency during incremental cardiopulmonary exercise test, predicts mortality in patients with pulmonary hypertension*

María José Fernández Sánchez, MD.<sup>(1)</sup>; Javier Iván Lasso Apráez, MD.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):223-225*

### REFERENCIA

Schwaiblmair M, Faul C, Von Scheidt W, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012; 12: 23-30.

### PREGUNTA

¿Cuál es el valor predictivo de los parámetros de eficiencia ventilatoria, equivalente ventilatorio (VE/VCO<sub>2</sub>) y pendiente de VE/VCO<sub>2</sub>, para estimar la supervivencia a dos años de pacientes con hipertensión pulmonar arterial (HPA) e hipertensión tromboembólica crónica no operable (HPTEC)?

¿Son Las características operativas de estos parámetros comparables con el consumo pico de oxígeno (VO<sub>2</sub> pico)?

### DISEÑO

Estudio de cohorte prospectiva.

### DURACIÓN

El período de recolección de pacientes fue de 36 meses.

### PACIENTES

Se incluyeron 116 pacientes. 73 mujeres y 43 hombres. Edad promedio de 63,7±1,7 años. Índice de masa

corporal de 26,7±0,4 kg/m<sup>2</sup>. Se excluyeron pacientes con enfermedad extra cardiaca severa que limitara la capacidad de ejercicio. 85 pacientes fueron diagnosticados con HPA y 31 con HPTEC. Durante los 24 meses de seguimiento murieron 29 pacientes (n=21 en el grupo de HPA y n=8 en el grupo de HPTEC). Las causas de muerte fueron falla cardíaca derecha (n=12), falla respiratoria (n=10), hemorragia pulmonar (n=2), arritmia (n=2) y otras causas (n=3).

### INTERVENCIÓN

A todos los pacientes se les hizo espirometría, ple-tismografía y difusión de monóxido de carbono. Gases arteriales en muestra de sangre capilar arterializada. Caminata de 6 minutos. Prueba cardiopulmonar de ejercicio incremental en bicicleta ergométrica (5–15 W/min) limitada por síntomas de acuerdo con un protocolo estandarizado. Cateterismo cardíaco derecho.

Durante el seguimiento todos los pacientes tuvieron tratamiento farmacológico específico. Bloqueador de calcio (7%), prostanoides inhalados (13%), antagonista del receptor de endotelina (72%) e inhibidor de fosfodiesterasa-5 (56%).

### DESENLACE

Mortalidad por todas las causas.

<sup>(1)</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Javier Iván Lasso Apráez. Correo electrónico: jilasso.husi@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**SEGUIMIENTO**

El periodo de seguimiento fue de 24 meses. Todos los pacientes completaron el seguimiento.

**RESULTADO**

Entre los grupos de pacientes con HTP que sobrevivieron y los que fallecieron se encontraron diferencias significativas en la carga de trabajo lograda (67,7 vs. 35,7W,  $p=0,023$ ); en el equivalente respiratorio para oxígeno ( $VE/VO_2$ ) (42,1 vs. 56,9,  $p=0,001$ ); en el  $VE/VCO_2$  (47,5 vs. 64,4,  $p < 0,001$ ) y en la pendiente  $VE/VCO_2$  (47,0 vs. 65,4,  $p = 0,014$ ). No hubo diferencia significativa en el  $VO_2$  pico ( $14,4 \pm 1,4$  mL/min/kg vs.  $10,9 \pm 1,0$  mL/min/kg,  $p=NS$ ) (tabla 1).

Un  $VE/VCO_2$  de 55 o más, mostró un riesgo relativo de mortalidad a 2 años de 7,83, y sensibilidad de 80% con especificidad de 79%. Una pendiente de  $VE/VCO_2$  de 60 o más, mostró un riesgo relativo de mortalidad a 2 años de 5,75, y sensibilidad de 70% con especificidad de 81%. El  $VO_2$  pico, con un punto de corte de 10,4 mL/kg/min, no fue un buen predictor de mortalidad (riesgo relativo de 1,5, y sensibilidad de 27% con especificidad de 69%) (tabla 2).

**CONCLUSIÓN**

Los parámetros de eficiencia ventilatoria,  $VE/VCO_2$  y pendiente de  $VE/VCO_2$ , pronostican confiablemente la evolución a mediano plazo de los pacientes con HPA e HPTEC. No fueron comparables las características operativas del  $VO_2$  pico como predictor de mortalidad.

**COMENTARIO**

La evaluación de pacientes con HTP continúa evolucionando y en los últimos años la PCPEI ha ganado una posición importante como herramienta clínica que proporciona información útil para el diagnóstico y la estratificación de la enfermedad. Ciertos parámetros de la prueba, como el  $VE/VCO_2$ , la pendiente del  $VE/VCO_2$  y el  $PetCO_2$  evalúan la desigualdad de la relación ventilación-perfusión, la cual aumenta durante el ejercicio en los pacientes con HTP, dada la incapacidad de reclutamiento del lecho vascular pulmonar remodelado. En consecuencia, la RVP aumenta disminuyendo la perfusión de los alvéolos ventilados, lo cual se traduce en aumento del espacio muerto, así como en disminución del gasto cardíaco (GC) izquierdo y de la entrega tisular de oxígeno ( $DO_2$ ).

**Tabla 1.** Características hemodinámicas y cardiopulmonares de los pacientes.

	Sobrevivientes (n=87)	No sobrevivientes (n=29)	p
PAP, mm Hg	42,0 ± 2,5	39,6 ± 2,6	ns
$VO_2$ , mL/min/kg	14,6 ± 1,4	10,9 ± 1,0	ns
W, vatios	67,7 ± 8,0	35,7 ± 1,5	0,023
$VE/VO_2$ - UA	42,1 ± 2,1	56,9 ± 2,6	0,001
$VE/VCO_2$ - UA	47,5 ± 2,2	64,4 ± 2,3	< 0,001
Pendiente $VE/VCO_2$	47,0 ± 3,2	65,4 ± 7,5	0,014
a-et $CO_2$ , mm Hg	6,8 ± 0,8	10,5 ± 1,1	0,014
P(A-a) $O_2$ , mm Hg	52,8 ± 2,8	67,5 ± 4,2	0,009

PAP: presión arteria pulmonar. W: carga de trabajo.  $VO_2$ : consumo pico de oxígeno.  $VE/VO_2$ : equivalente respiratorio de oxígeno.  $VE/VCO_2$ : equivalente respiratorio de dióxido de carbono. a-et $CO_2$ : diferencia arterio-end-tidal de dióxido de carbono. P(A-a) $O_2$ : diferencia alvéolo arterial de oxígeno. ns: no significativo.

**Tabla 2.** Parámetros predictores de mortalidad a dos años.

	Sensibilidad	Especificidad	Razón de disparidad 95%IC	p
$VO_2$ (<10.4 mL/min/kg)	27%	69%	1,88 [1,58; 2,18]	0,03
$VE/VCO_2$ ( $\geq$ 55)	80%	79%	14,66 [12,70; 16,62]	0,004
$VE/VCO_2$ ( $\geq$ 60)	70%	81%	9,92 [6,68; 13,17]	0,03

$VO_2$ : consumo pico de oxígeno.  $VE/VCO_2$ : equivalente respiratorio de dióxido de carbono. P(A-a) $O_2$ : diferencia alvéolo arterial de oxígeno. a-et $CO_2$ : diferencia arterio-end-tidal de dióxido de carbono.

D'Alonzo evaluó en 1987 la respuesta ventilatoria y el intercambio gaseoso durante el ejercicio en pacientes con HTP primaria (1), y halló un aumento progresivo de la pendiente de  $VE/VCO_2$  y de la  $P(A-a)O_2$ . Yasunobu describió una disminución del  $PetCO_2$  dependiente de la severidad en pacientes con HTP primaria tanto en reposo como en ejercicio (2).

Con la progresión de la hipertensión es frecuente que se permeabilice el foramen oval y se produzca un corto-circuito de derecha a izquierda que se manifiesta con un aumento abrupto del  $VE/VCO_2$  y una disminución inclinada del  $PetCO_2$  (3).

Otro parámetro de la PCPEI que refleja la severidad de la enfermedad es el  $VO_2$  pico (4), el cual estará disminuido como resultado de la caída del GC, que se explica por un volumen bajo de llenado del ventrículo izquierdo y por el movimiento paradójico del septum interventricular (5). La acidosis láctica temprana resultante de la hipoperfusión muscular durante el ejercicio, estimula la VE dado que hay un aumento en la producción de  $CO_2$  como consecuencia del taponamiento de ácido láctico con bicarbonato, lo cual se ve reflejado en el aumento del  $VE/VCO_2$  (6).

Conociendo el comportamiento de estos parámetros de ejercicio en pacientes con HTP, Schwaiblmair en su trabajo confirmó el valor del  $VE/VCO_2$  como mejor predictor de mortalidad a mediano plazo en pacientes con HPA e HPTEC no operable con tratamiento farmacológico específico. Contrariamente, el  $VO_2$  pico ( $mL/kg/min$ ) que ha sido un parámetro usado por mu-

cho tiempo, no tuvo unas características operativas satisfactorias como predictor de muerte.

Con lo anterior se puede decir que se consolida cada vez más la utilidad de la PCPEI en la evaluación integral de los pacientes con HTP, y se establece como un método no invasivo relativamente fácil y reproducible que debe emplearse con mayor frecuencia en el proceso de diagnóstico y estratificación de riesgo de la enfermedad vascular pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL et al. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 92: 57-62.
2. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal  $PCO_2$  abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-1646.
3. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 54-60.
4. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 159-173.
5. Tji-Joong Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: 1528-1533.
6. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-435.

# APNEA DEL SUEÑO: Asociación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y la incidencia en cáncer en una gran cohorte multicéntrica española

## *Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort*

Natalie Jurado, MD.<sup>(1)</sup>; Patricia Hidalgo, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):226-228*

### REFERENCIA

Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña M de L., Masdeu MJ, González M, Campo FD, Gallego I, Marín JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 99-105.

### PREGUNTA

¿Se asocia el síndrome de apnea obstructiva del sueño con un aumento en la incidencia de cáncer?

### DISEÑO

Estudio multicéntrico retrospectivo longitudinal de cohorte.

### DURACIÓN

2003-2007 (media de 4,5 años).

### PACIENTES

4.910 pacientes mayores de 18 años (edad entre 51-57 años, género masculino 57%–73%), que ingresaron de manera consecutiva a siete hospitales uni-

versitarios españoles con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Diagnóstico de cáncer previo al estudio de sueño, desarrollo de falla respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg, saturación  $\text{O}_2 < 90\%$ , u oxigenoterapia de larga data) durante el estudio; no hubo disponibilidad de datos sobre cáncer o el estudio de sueño.

### INTERVENCIÓN

Cada paciente tuvo un estudio de sueño diagnóstico, polisomnografía convencional (PGS) o poligrafía respiratoria (PR) con medición del índice de apnea-hipopnea (IAH) y del porcentaje de descenso en la saturación de oxihemoglobina en la noche menor a 90% (TSat90) como indicadores de severidad de SAOS. Los pacientes recibieron manejo con CPAP (presión positiva continua de la vía aérea, por sus siglas en inglés) y se tituló mediante PGS o a través de un equipo autoajutable o auto-CPAP.

### DESENLACES

Incidencia de cáncer definido como la aparición de una neoplasia maligna durante la realización del estudio de sueño y al final del seguimiento, ajustado

<sup>(1)</sup> Residente segundo año Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dra. Patricia Hidalgo. Correo electrónico: patridalgom@yahoo.com

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

por edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de cigarrillo o alcohol, hospital de reclutamiento y tipo de estudio utilizado para el diagnóstico.

## SEGUIMIENTO

Hasta diciembre 31 de 2010.

## CONCLUSIÓN

En el análisis estratificado se encontró que en pacientes menores de 65 años, masculinos, con un tiempo mayor de desaturación de oxígeno del 12%, existió un aumento en la incidencia de cáncer. Así mismo, la desaturación de oxígeno continua se asoció con mayor incidencia de cáncer. No se halló relación entre el IAH y la aparición de cáncer, excepto en pacientes menores de 65 años (IAH >43) (tabla).

## COMENTARIO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño consiste en episodios recurrentes de limitación del paso de aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que provoca descenso en la saturación de oxígeno y fragmentación del sueño; es una enfermedad muy prevalente que afecta entre 4% a 6% de los hombres y 2% a 4% de las mujeres en edad adulta, y se asocia con deterioro en la calidad de vida, enfermedades cardio-cerebro-vasculares y mortalidad (1, 2).

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, se considera que a consecuencia de la hipoxia inter-

mitente, seguida de un período de reoxigenación se producen radicales libres de oxígeno y una sobreexpresión de factores de transcripción como el factor-1alfa, los cuales son responsables de los efectos cardiovasculares de la enfermedad y se han asociado con un estímulo en la producción de mediadores proangiogénicos que se relaciona con carcinogénesis y crecimiento tumoral (3, 4).

En el Wisconsin, estudio de cohorte de sueño, en pacientes con diagnóstico de SAOS, se encontró un riesgo aumentado de mortalidad por cáncer, ajustado por edad, género, índice de masa corporal y cigarrillo, en comparación con pacientes sin este diagnóstico; así mismo, se halló una asociación entre IAH y mortalidad por cáncer (3).

En este estudio observacional de Campos-Rodríguez y colegas que evalúa la asociación entre IAH o índice de hipoxia e incidencia de cáncer, se encontró una asociación entre la severidad de SAOS medido por el índice de hipoxia (TSat90) y la aparición de cáncer, en especial, en hombres menores de 65 años paradójicamente.

Sin embargo, se debe tener en cuenta, que así como lo describen los autores, dado que es un estudio retrospectivo se genera riesgo de sesgo de información, y dado el escaso número de individuos evaluados en cada categoría, se afecta el poder de la asociación para estas variables. Además, se considera que ambas entidades, cáncer (de colon en este caso, que fue el más frecuente durante el seguimiento) y SAOS, comparten múltiples factores de riesgo, lo cual dificulta atribuir a esta última carga de enfermedad, aunque en

**Tabla.** Tasas de densidad de incidencia de cáncer por categorías de SAOS.

Categorías SAOS	Incidencia cáncer, n	Seguimiento personas-año	Tasas densidad Incidencia*	Razón densidad Incidencia (IC 95%)
<b>IAH</b>				
<18,7	67	7,18	9,33	1
18,7-43	89	7,00	12,71	1,4 (0,99-1,87)
>43	105	7,15	14,67	1,6 (1,16-2,14)*
<b>TSat90</b>				
<1,2%	43	7,19	5,97	1
1,2-12%	83	7,18	11,58	1,9 (1,33-2,83)*
>12%	135	6,96	19,36	3,20 (2,28-4,62)§

IAH: índice apnea hipopnea; IC: intervalo de confianza; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TSat90: porcentaje de tiempo durante la noche con saturación de oxígeno < 90%.

\* Tasa por 1.000 personas-año.

\*  $p = 0,003$  comparado con el grupo de referencia (IAH < 18,7).

\*  $p = 0,0006$  comparado con el grupo de referencia (TSat90 < 1,2%).

§  $p < 0,0005$  comparado con el grupo de referencia (TSat90 < 1,2%).

el estudio se estratificaron las variables de confusión encontrando una asociación entre SAOS y cáncer.

Este estudio es el primero en establecer una relación entre incidencia de cáncer en pacientes con SAOS; no obstante, dadas sus características, se requiere realizar estudios prospectivos para confirmar esta relación y determinar si es más frecuente el desarrollo de algún tipo de cáncer en particular, si hay algún parámetro del polisomnograma que se correlacione más con el desarrollo de la entidad, así como los cambios en desenlaces de pacientes intervenidos con CPAP.

Este estudio genera hipótesis muy interesantes y resalta la importancia que cada día cobra la apnea del sueño como entidad que afecta a todo el organismo con repercusiones significativas en morbilidad y mor-

talidad ¿Serán estos hallazgos semejantes en nuestros pacientes?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Sueño. Consenso nacional sobre el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Arch Bronconeumol. 2005; 41 (Suppl 4): 1-100.
2. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. Clin Chest Med. 2010; 31: 203-220.
3. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 190-194.
4. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimentí L, Navajas D, Farré R. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. Sleep Med. 2012; 13: 1254-60.

# Traqueobroncopatía osteocondroplásica: reporte de un caso y revisión de la literatura

## *Tracheobronchopathia osteochondroplastica: case report and literature review*

Alejandra Cañas, MD.<sup>(1)</sup>; Álvaro A. Gómez V., MD.<sup>(2)</sup>

### **Resumen**

La traqueobroncopatía osteocondroplásica es una enfermedad benigna y rara de la vía aérea que se caracteriza por desarrollo de nódulos óseos y cartilaginosos, que usualmente comprometen la pared anterior y lateral de las paredes de la tráquea. Se presenta un caso de esta rara entidad y se hace una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** traqueobroncopatía osteocondroplásica, broncoscopia, osificación.

### **Abstract**

Tracheobronchopathia osteochondroplastica is a benign disease of the airways characterized by development of bone and cartilage nodules, which usually involve the anterior and lateral walls of the trachea. We report a case of this rare entity and is a review of the literature.

**Keywords:** tracheobronchopathia osteochondroplastica, bronchoscopy, ossification

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):229-232*

### **INTRODUCCIÓN**

La traqueobroncopatía osteocondroplásica es una enfermedad benigna y rara de la vía aérea que se caracteriza por desarrollo de nódulos óseos y cartilaginosos, que usualmente comprometen la pared anterior y lateral de las paredes de la tráquea. La presentación clínica es variable, desde diagnósticos incidentales en pacientes asintomáticos hasta obstrucciones severas de la vía aérea. La broncoscopia se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento usualmente es sintomático con énfasis en la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias a repe-

tición. El manejo broncoscópico o quirúrgico se reserva para pacientes sintomáticos y con obstrucción al flujo de aire.

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Paciente de género masculino, de 58 años de edad, con cuadro clínico de treinta años de evolución de infecciones pulmonares a repetición, que fueron manejadas como neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Negaba síntomas respiratorios o disnea entre dichos episodios. Consultó a urgencias nuevamente por cinco días de tos con expectoración purulenta, dis-

<sup>(1)</sup> Neumóloga, Hospital San Ignacio de Bogotá. Profesor Asistente Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

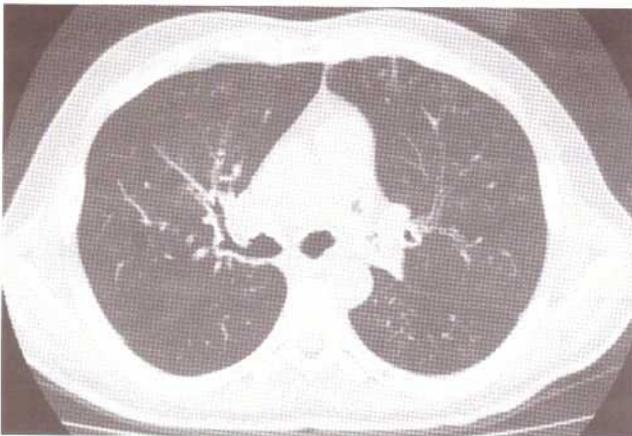
<sup>(2)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dra. Alejandra Cañas. Correo electrónico: aleja.canas@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

nea en reposo y fiebre. Antecedente de carcinoma renal de células claras, manejado con nefrectomía, en remisión completa. Negaba alergias, exposición al cigarrillo u otros tóxicos. Al ingreso se documentó temperatura de 39° C, con frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto sin otras alteraciones en los signos vitales; además se auscultaron estertores en la base pulmonar izquierda. El resto del examen físico era normal. Los paraclínicos evidenciaron leucocitosis de 17,8 mL/mm<sup>3</sup> y neutrofilia de 73%, además de hipoxemia con PaO<sub>2</sub> de 62 mm Hg sin trastorno ácido base. La radiografía de tórax evidenció infiltrados alveolares en el lóbulo inferior izquierdo. Dada la presencia de procesos infecciosos respiratorios a repetición, se solicitó tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) (Figuras 1 y 2), que mostró marcada irregularidad y aspecto nodular de la mucosa de la totalidad de la tráquea, los bronquios principales y la mayor parte de los bronquios segmentarios y subsegmentarios de los lóbulos infe-

riores, los cuales se observaron calcificados, además de opacidad parenquimatosa del segmento basal anterior del lóbulo inferior izquierdo. Inicialmente se estudió como posible tuberculosis endobronquial, con toma de tres baciloscopias seriadas en esputo que fueron negativas. El paciente fue llevado a fibrobroncoscopia (FBC) (Figuras 3 y 4.) que mostró tráquea con mucosa eritematosa y compromiso extenso de la mucosa por lesiones levantadas de aspecto blanquecino, que al contacto con la pinza tenían consistencia ósea, sin disminución del calibre de la luz. De igual forma, dichas lesiones se observaron en los bronquios principales y sus divisiones bronquiales subsegmentarias.



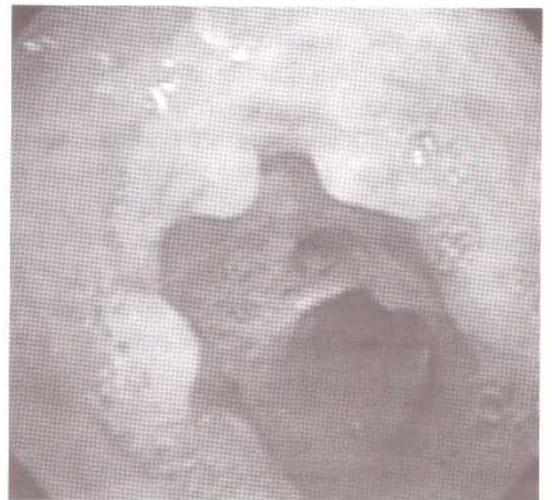
**Figura 1.** TACAR de tórax con modularidad en las paredes bronquiales.



**Figura 3.** Aspecto irregular de la mucosa traqueal.



**Figura 2.** Irregularidad nodular en la pared de la tráquea.



**Figura 4.** Lesiones nodulares de consistencia ósea en la mucosa bronquial.

Se tomaron biopsias de dichas lesiones, con visualización microscópica congruente con un proceso inflamatorio crónico y osificación condral. Se diagnosticó traqueobroncopatía osteocondroplásica asociada a neumonía adquirida en la comunidad. Se completó el manejo antibiótico por siete días y se dio de alta sin complicaciones. Se continuaron seguimientos ambulatorios con pruebas de función pulmonar las cuales fueron normales; se ha atendido dos veces por urgencias por nuevo episodio de NAC y un episodio de hemoptisis sin compromiso hemodinámico, por el cual fue llevado a nueva FBC (Figuras 5 y 6) documentándose extenso sangrado antiguo en tráquea y bronquios principales, que se resolvió sin requerir manejos locales, ni transfusión de glóbulos rojos o soporte vasopresor.



Figura 5. Sangrado antiguo en la mucosa bronquial.

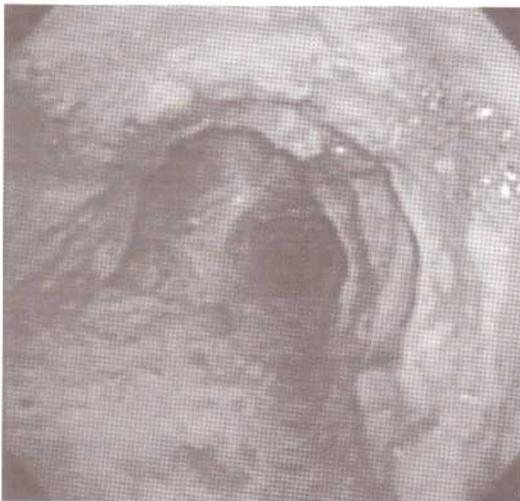


Figura 6. Sangrado antiguo en mucosa bronquial.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros casos de traqueobroncopatía osteocondroplásica fueron descritos por Rokitansky, Luscka y Wilks a mediados del siglo XIX (1). Desde aquel momento, se han reportado aproximadamente unos 420 casos hasta la actualidad. Las series de casos más grandes incluyen 30 y 41 pacientes (2, 3). La incidencia de la enfermedad aun no se conoce, pero se estima que varía entre 2-7 por cada 1.000 pacientes. Se ha descrito que la incidencia de traqueobroncopatía osteocondroplásica por broncoscopia es del 0,11% (4). La edad de presentación va desde los 25 hasta los 85 años, siendo la 5ª década de la vida la más afectada (3). No existe predominancia por género. El intervalo de tiempo entre la aparición del primer síntoma es de cuatro años en 45% de los casos, pero pueden pasar hasta 25 años.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la enfermedad no se conoce. No se ha encontrado correlación con el consumo de cigarrillo, aunque se ha asociado con infecciones traqueobronquiales crónicas en especial por *Klebsiella* y *Botriomicosis* (5, 6), anomalías congénitas, irritación química y amiloidosis en estadios finales.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Ésta es variable e inespecífica, lo cual lleva a un retraso en su diagnóstico y va desde pacientes asintomáticos hasta enfermedades severas con obstrucción de la vía aérea central (3, 7, 8). La tos crónica parece ser el síntoma más común; otros son hemoptisis, producción crónica de esputo, sibilancias, ronquidos y disnea. (3, 8). También son frecuentes las infecciones respiratorias que se asocian con la alteración en la limpieza mucociliar.

## BRONCOSCOPIA

Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Se aprecian nódulos sésiles en la pared anterior y lateral de la vía aérea, usualmente respetando la pared posterior. Al observar compromiso de la pared posterior de la tráquea deberían descartarse otras entidades como policondritis recidivante, sarcoidosis, amiloidosis y papilomatosis (9, 10). La presencia de calcificaciones obliga a descartar tuberculosis, carcinoma, granulomatosis de Wegener y fibromas (11).

Comúnmente se compromete el tercio distal de la tráquea, los bronquios principales, lobares y segmentarios. Típicamente son nódulos pequeños (1-10 mm) que pueden confluir con la capacidad de obstruir la vía

aérea. Aunque pueden comprometerse, en la laringe y el espacio subglótico rara vez se observan nódulos (3, 8).

### ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

En la radiografía de tórax usualmente no se encuentran hallazgos patológicos. Se pueden observar imágenes asociadas a complicaciones como neumonía, atelectasias y bronquiectasias (12). La tomografía axial computarizada tiene mejor sensibilidad y especificidad. Pueden observarse nódulos subcutáneos calcificados y no calcificados que protruyen a la luz de la vía aérea hasta en 61% a 74% de los casos (3).

### PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Usualmente son normales, aunque la curva flujo volumen en pacientes sintomáticos evidencia un patrón de obstrucción de la vía aérea superior que es diferente al de pacientes con diagnóstico de enfermedades pulmonares obstructivas (3, 13). Estas pruebas son importantes para definir quienes pudieran ser candidatos a manejos quirúrgicos.

### ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

La mucosa no se compromete; en la submucosa se observa necrosis e inflamación y proliferación anormal de cartílago o hueso. Puede observarse metaplasia escamosa sobre epitelio cilíndrico, depósitos de calcio, fragmentos de adipocitos, e incluso tejido óseo con capacidad hematopoyética (6).

### TRATAMIENTO

Hasta el momento no se han establecido manejos para prevenir el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, para pacientes asintomáticos con hallazgos incidentales durante estudios, únicamente se ofrece el seguimiento clínico, imagenológico y con pruebas de función pulmonar.

El tratamiento de pacientes sintomáticos se basa en la detección y el tratamiento de posibles complicaciones, así como en el control de otras enfermedades pulmonares que favorezcan el deterioro de la función pulmonar (EPOC, asma, bronquiectasias) (3).

Los procedimientos sobre la vía aérea se reservan para pacientes sintomáticos, con estrechez severa de la vía aérea y obstrucción al flujo de aire. Se han reportado manejos broncoscópicos con láser, colocación de estent, radioterapia o resección traqueal segmentaria entre otros (8, 13, 14, 15). En pacientes sometidos a manejo broncoscópico con láser se ha observado mejoría de la obstruc-

ción al flujo de aire y disminución de la disnea así como de otros síntomas asociados como la tos, evaluados entre 8-30 meses posteriores al procedimiento (4). De igual forma, reportes de caso con manejos similares no han tenido resultados satisfactorios, razón por la cual hasta el momento ningún manejo tiene el adecuado soporte por medicina basada en la evidencia para recomendarse.

### PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes es favorable y depende de la extensión y localización de las lesiones nodulares (5, 6, 14). Se ha encontrado que sólo 17% de los pacientes evolucionan con progresión severa de la enfermedad y pocos requieren manejos invasivos como la traqueostomía (3).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Wilks S. Ossific deposits on larynx, trachea, and bronchi. *Trans Pathol Soc Lond.* 1857; 8: 88.
2. Harma RA, Suurkari S. Tracheopathia chondro-osteoplastica. A clinical study of thirty cases. *Acta Otolaryngol.* 1977; 84: 118-123.
3. Leske V, Lazor R, Coetmeur D, Crestani B, Chatte G, Cordier JF. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 378-390.
4. Darjani JHR, Radpey B, Kharabian S, Masjedi MR. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: presentation of ten cases and review of the literature. *Lung* 2008; 186: 221-224.
5. Lazor R, Cordier J. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Orphanet encyclopedia.* Disponible en <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-TO.pdf>. Último acceso: 13 de octubre de 2012.
6. Willms H, Wiechmann V, Sack U, Gillissen A. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a rare cause of chronic cough with haemoptysis. *Cough.* 2008; 4: 4.
7. Thomas D, Stonell C, Hasan K. Tracheobronchopathia osteoplastica: incidental finding at tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 515-517.
8. Nienhuis DM, Prakash UB, Edell ES. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 689-694.
9. White BD, Kong A, Khoo E, Southcott AM. Computed tomography diagnosis of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Australas Radiol.* 2005; 49: 319-321.
10. Marom EM, Goodman PC, McAdams HP. Diffuse abnormalities of the trachea and main bronchi. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 713-717.
11. Lloyd DC, Taylor PM. Calcification of the intrathoracic trachea demonstrated by computed tomography. *Br J Radiol* 1990; 63: 31-32.
12. Zack JR, Rozenshtein A. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: report of three cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26: 33-36.
13. van Nierop MA, Wagenaar SS, van den Bosch JM, Westermann CJ. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. Report of four cases. *Eur J Respir Dis.* 1983; 64: 129-133.
14. Gleich LL, Rebeiz EE, Pankratov MM, Shapshay SM. The holmium: YAG laser-assisted otolaryngologic procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121: 1162-1166.
15. Hussain K, Gilbert S. Tracheopathia osteochondroplastica. *Clin Med Res.* 2003; 1: 239-42.

## Árbol en gemación

### *Tree in bud*

Ana Manzano, MD.<sup>(1)</sup>, Carlos Celis Preciado, MD.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):233-234*

Este patrón escanográfico consiste en opacidades ramificadas, usualmente localizadas en la periferia del pulmón, cuyo aspecto recuerda las yemas de las ramas de un árbol (figura 1). Su aspecto típico es el de opacidades ramificadas, con extremos bulbosos, localizadas a pocos milímetros de la pleura (figura 2) (1-4).



**Figura 1.** Árbol en gemación.

Representa la dilatación de bronquiolos centrilobulillares (bronquiolectasias) con impactación de su luz con líquido, moco, pus o sangre (figura 3). Generalmente se asocia con inflamación peribronquiolar y con frecuencia nódulos del espacio aéreo y áreas de consolidación (1-4).

Okada y cols. en 553 pacientes con nódulos centrilobulillares, demostraron que el patrón de árbol en gemación era una bronquiolitis infecciosa en casi todos los pacientes, excepto en aquellos con pan-bronquiolitis difusa y con bronquiolitis aspirativa difusa, que también característicamente cursan con este hallazgo (5).



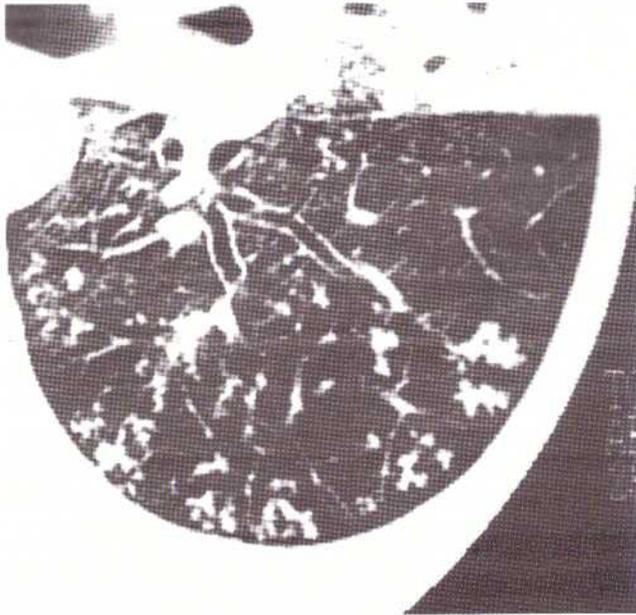
**Figura 2.** Ilustración que muestra el patrón de árbol en gemación.

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

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo. Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Doctora Ana Manzano. Correo electrónico: [crispetamanzano@gmail.com](mailto:crispetamanzano@gmail.com)

**Recibido:** diciembre 6 de 2012. **Aceptado:** diciembre 21 de 2012.



**Figura 3.** TACAR de tórax con opacidades ramificadas en patrón de árbol en gemación.

De igual manera, los investigadores señalaron que la contundente mayoría de nódulos centrilobulillares de otro tipo tienen una etiología no infecciosa (5). Las causas principales de patrón de árbol en gemación son procesos infecciosos que involucran la pequeña vía aérea: bronquiolitis infecciosas bacterianas, tuberculosis, bronconeumonía bacteriana, bronquiectasias sobreinfectadas, micobacterias atípicas, infecciones virales, fibrosis quística, asma y aspergilosis broncopulmonar alérgica (7-9).

Otras causas menos frecuentes, que representan patologías que ocasionan bronquiolectasias impactadas son: bronquiolitis folicular, carcinoma bronquioalveolar y neumonitis aspirativa difusa (tabla) (2-9).

**BIBLIOGRAFÍA**

1- Fleischner Society: Glossary of Terms For Thoracic Imaging. Radiology 2008; 46: 697-722.  
 2- Verma N, Chung JH, Mohammed TL. "Tree-in-bud sign". J Thorac Imaging. 2012; 27: W27.

**Tabla.** Causas de patrón escanográfico de árbol en gemación.

<b>Infecciosas</b>
Bronconeumonía bacteriana Tuberculosis Micobacterias no tuberculosas <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Citomegalovirus Virus sincitial respiratorio
<b>Inmunológicas</b>
Aspergilosis broncopulmonar alérgica Sarcoidosis
<b>Neoplásicas</b>
Carcinoma bronquioalveolar, linfoma, microangiopatía trombótica
<b>Enfermedades del tejido conectivo</b>
Artritis reumatoide Síndrome de Sjögren
<b>Congénitas</b>
Fibrosis quística Síndrome de cilia inmóvil
<b>Otras</b>
Aspiración Panbronquiolitis difusa Bronquiolitis obliterante

3- Saxena AK, Mittal V, Sodhi KS. Tree-in-bud pattern: spectrum of cause. AJR Am J Roentgenol. 2010; 195: W313.  
 4- Eisenhuber E. The tree-in-bud sign. Radiology. 2002; 222: 771-2.  
 5- Okada F. et al. Clinical/Pathologic Correlation in 553 Patients with Primary Centrilobular Findings on High Resolution CT of the Lung. Chest 2007; 132: 1939-1948.  
 6- Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Giménez A, Aguilar G. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. Radiographics. 2005; 25: 789-801.  
 7- Reitner, P. et al: Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia: Radiographic and High Resolution CT Features in 28 Patients. AJR 2000; 174: 37-41.  
 8- Burriel J. et al. Tuberculosis: a Radiologic Review. Radiographics. 2007; 27: 1255-1273.  
 9- Devaconda A, Raouf S, Sung A, Travis W, Naidich D. Bronchiolar Disorders: a Clinical-Radiological Diagnostic Algorithm. Chest 2010; 137: 938-951.

## Complicación de estent metálico en tráquea

### *A complication of a metallic stent in trachea*

Alejandra Cañas, MD.<sup>(1)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):235

Paciente de género masculino, de 43 años de edad, con antecedente de accidente de tránsito luego del cual requirió intubación y ventilación mecánica por diez días, y desarrolló síntomas de obstrucción de la vía aérea que llevaron a resección de tres anillos traqueales y anastomosis terminoterminal.

Un mes después consultó por disnea y estridor encontrándose estenosis en el sitio de la anastomosis. Se realizó resección con láser con resultado no satisfactorio por lo que se implantó estent de nitinol recubierto con poliuretano.

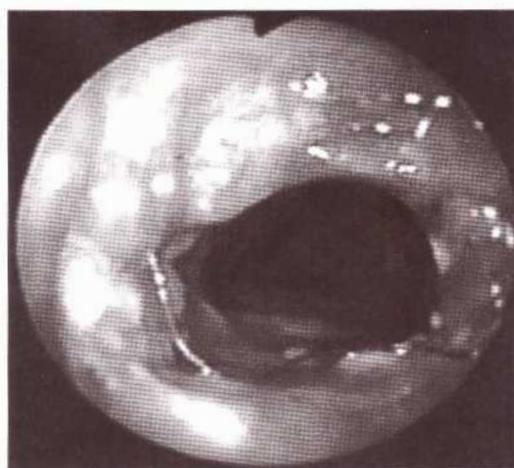
Seis meses después consultó por halitosis severa.

La broncoscopia mostró estent ultraflex a 1,5 cm por debajo de las cuerdas, permeable y de buen calibre, recubierto por membranas blanquecinas (Figura 1); tras manejo antibiótico y sin mejoría de los sínto-

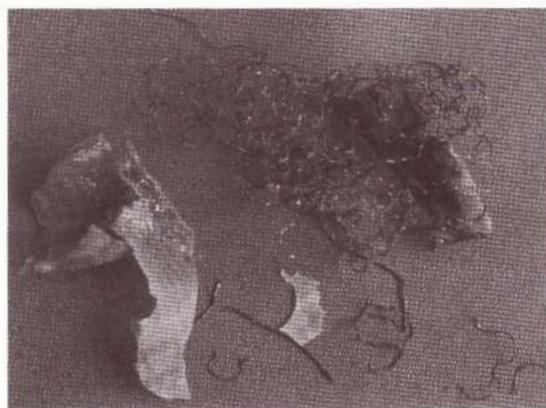
mas o de las lesiones, se retiró el estent bajo broncoscopia rígida, con resolución de la halitosis.



**Figura 1.** Estent metálico recubierto de membranas.



**Figura 3.** Imagen posterior al retiro del estent.



**Figura 2.** Fragmentos del estent retirado.

<sup>(1)</sup> Internista, Neumóloga, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Doctora Alejandra Cañas. Correo electrónico: [alejandra.canas@javeriana.edu.co](mailto:alejandra.canas@javeriana.edu.co)

**Recibido:** diciembre 4 de 2012. **Aceptado:** diciembre 15 de 2012.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ABREVIADA

### SERETIDE DISKUS<sup>®</sup>

Salmeterol/propionato de fluticasona.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 28 ó 60 envases alveolados colocados en forma regular; cada uno de los cuales contiene 50 microgramos de salmeterol, como xinafoato de salmeterol, y 100 microgramos de propionato de fluticasona. Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 28 ó 60 envases alveolados colocados en forma regular, cada uno de los cuales contiene 50 microgramos de salmeterol, como xinafoato de salmeterol, y 250 microgramos de propionato de fluticasona. Dispositivo de plástico moldeado que contiene una tira de aluminio con 28 ó 60 envases alveolados colocados en forma regular; cada uno de los cuales contiene 50 microgramos de salmeterol, como xinafoato de salmeterol, y 500 microgramos de propionato de fluticasona.

**PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA:** Polvo para inhalación. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** **Indicaciones:** Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA). SERETIDE se indica en el tratamiento periódico de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo asma en niños y adultos, donde sea adecuado utilizar una terapia de combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto podría incluir: Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados. Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** SERETIDE se indica en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema. **Dosis y Administración:** SERETIDE Diskus sólo debe administrarse mediante inhalación. Se debe concientizar a los pacientes de que deben utilizar la formulación SERETIDE Diskus con regularidad para obtener un beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos. Un médico deberá reevaluar periódicamente a los pacientes, con la finalidad de garantizar que la potencia de SERETIDE que se encuentren recibiendo siga siendo óptima, y que sólo se cambie de acuerdo a su criterio médico. **Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA).** Se deberá ajustar la dosificación a la dosis más baja, con la cual se mantenga un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con un régimen posológico de SERETIDE dos veces al día, el ajuste a la dosis eficaz más baja podría incluir la administración de SERETIDE una vez al día. Se deberá administrar a los pacientes la potencia de SERETIDE que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada a la severidad de su enfermedad. Si alguno de los pacientes no está siendo controlado adecuadamente con una monoterapia con corticoesteroides inhalados, la sustitución por SERETIDE, a una dosis corticoesteroide terapéuticamente equivalente, podría producir una mejora en el control del asma. En aquellos pacientes cuyo asma esté siendo controlada aceptablemente con una monoterapia con corticoesteroides inhalados, la sustitución por SERETIDE podría permitir una reducción en la dosificación del corticoesteroide mientras se mantiene el control del asma. Para obtener información adicional favor de consultar la sección "Farmacodinamia". **Dosis Recomendadas:** **Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.** Una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona) suministrada dos veces al día, o Una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona) suministrada dos veces al día, o Una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 500 microgramos de propionato de fluticasona) suministrada dos veces al día. **Adultos de 18 años de edad y mayores:** En los adultos, la duplicación de la dosificación de todas las potencias de SERETIDE, hasta por 14 días, evite perfiles de seguridad y tolerabilidad similares a los que se observan con un régimen posológico periódico de dos veces al día. Por tanto, ésta podría contemplarse cuando los pacientes requieran un tratamiento adicional a corto plazo (hasta 14 días) con corticoesteroides inhalados, tal como se explica en las directrices del tratamiento antiinflamatorio. **Niños de 4 años de edad y mayores:** Una inhalación (50 microgramos de salmeterol y 100 microgramos de propionato de fluticasona) suministrada dos veces al día. No se dispone de información sobre el uso de SERETIDE en niños menores de 4 años de edad. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** En pacientes adultos, la dosis recomendada consiste en una inhalación de 50/250 microgramos a 50/500 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona, suministrada dos veces al día. Se ha demostrado que SERETIDE reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día (véase Estudios Clínicos). **Grupos de pacientes especiales:** No es necesario ajustar la dosificación en pacientes de edad avanzada, ni en aquellos que padezcan insuficiencia renal o hepática. **Contraindicaciones:** SERETIDE se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes (véase Lista de Excipientes). **Advertencias y Precauciones:** En el tratamiento de la EORVA se debe seguir un programa de dosis escalonadas; asimismo, debe vigilarse la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. La formulación SERETIDE Diskus no debe utilizarse para tratar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (véase, salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento. El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide. Además, cuando el régimen posológico actual de SERETIDE haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado de la EORVA, el paciente deberá ser evaluado por un médico. En aquellos pacientes que padezcan asma o EPOC, se deberá contemplar la administración de antibióticos y tratamientos adicionales con corticoesteroides, si se produce una exacerbación asociada con alguna infección. Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con SERETIDE no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico. En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (véase Efectos Adversos). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, SERETIDE debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente. SERETIDE debe administrarse con precaución a pacientes con tioroxicoles. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes. Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio. Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante períodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales (véase Sobredosis). Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes; disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan EORVA, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz. En situaciones opativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contémprese un tratamiento adecuado con corticoesteroides (véase Sobredosis). Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados. Algunos individuos podrían exhibir una mayor sensibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados, en comparación con la mayoría de los pacientes. Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticoadrenal. Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia (véase Efectos Adversos). Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamento-medicamentos clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados; con la administración de corticoesteroides sistémicos (véase Interacciones). La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de SEREVENT (un componente de SERETIDE) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con SEREVENT. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con SEREVENT, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma (véase Estudios Clínicos). En un estudio sobre interacciones medicamento-medicamentos, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a SEREVENT. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con SEREVENT (véase Interacciones y Farmacocinética). # Esta información deberá ser incluida también en el marbete local en aquellos mercados en los que se encuentre aprobada la indicación para EPOC. **Interacciones:** Se debe evitar el uso de agentes beta-bloqueadores, tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan razones convincentes para su uso. En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona, después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamento-medicamentos, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona. En un estudio sobre interacciones medicamento-medicamentos, realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) es capaz de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamen-

tos clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos. Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores de la isoenzima 3A4, del citocromo P450, producen aumentos insignificantes (entrocromina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona. La coadministración de ketoconazol y SEREVENT produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces) y al AUC<sub>0-12</sub> (1.5 veces) el AUC<sub>0-12</sub> lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véase Advertencias y Precauciones y Farmacocinética). **Embarazo y Lactancia:** La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe contemplarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto o niño. No se cuenta con suficiente experiencia en cuanto al uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona durante el embarazo y la lactancia en seres humanos. Los estudios realizados en animales para evaluar la toxicidad en la reproducción, ya sea con el fármaco administrado como monoterapia o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles excesivos de exposición sistémica a un glucocorticoesteroide y a un potente agonista de los receptores beta<sub>2</sub> adrenérgicos. La vasta experiencia clínica que se tiene con estas clases de fármacos no ha revelado indicios de que los efectos estén relacionados con la administración de dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de salmeterol, ni el propionato de fluticasona, han exhibido potencial alguno de toxicidad genética. Después de administrar dosis terapéuticas inhaladas, las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona son muy bajas, por lo cual es probable que sean correspondientemente bajas en la leche materna humana. Esta teoría se encuentra sustentada por estudios realizados en animales lactantes, en los cuales se detectaron bajas concentraciones medicamento-medicamentos en la leche. No se dispone de información relacionada con la leche materna humana. **Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria:** No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto que ejerce SERETIDE en las actividades arriba mencionadas; pero el perfil farmacológico de ambos fármacos no indica la existencia de algún efecto. **Efectos Adversos:** Como SERETIDE contiene salmeterol y propionato de fluticasona, es posible que se presenten los tipos y severidades de efectos adversos asociados con cada uno de los compuestos. Después de llevar a cabo la administración concurrente de ambos compuestos, no se observaron tasas de incidencia de efectos adversos adicionales. Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este efecto debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción y corta duración. Se deberá suspender inmediatamente la terapia con salmeterol/propionato de fluticasona en Diskus, reevaluar al paciente y, si es necesario, instituir alguna terapia alternativa. A continuación se presentan los efectos adversos que han sido asociados con la administración de salmeterol o propionato de fluticasona. **Salmeterol:** Se han notificado efectos farmacológicos colaterales, como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, resurgentes del tratamiento con agonistas beta<sub>2</sub>, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia periódica. Es posible que se presenten arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles), de ordinario en pacientes sensibles. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de arritmia. En muy raras ocasiones, se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas como edema y angioedema, broncoespasmo y choque anafiláctico. También se han producido notificaciones no comunes de exantema. Se han producido notificaciones de irritación bucofaringea. Se han notificado casos comunes de calambres musculares. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de hiper glucemia. **Propionato de fluticasona:** Algunos pacientes podrían presentar rinitis y candidiasis (aftas) de boca y garganta. Se han producido notificaciones no comunes de reacciones cutáneas de hipersensibilidad. También se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo), y en muy raras ocasiones, reacciones anafilácticas. Es posible mitigar la rinitis y la incidencia de candidiasis haciendo gárgaras con agua después de utilizar el dispositivo Diskus de salmeterol/propionato de fluticasona. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópic, sin dejar de utilizar el dispositivo Diskus de salmeterol/propionato de fluticasona. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes; disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma (véase Advertencias y Precauciones). En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de hiper glucemia. En muy raras ocasiones, se han notificado casos de ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). **Estudios clínicos realizados con salmeterol/propionato de fluticasona:** Se han presentado reportes pocos comunes de convulsiones. Los efectos adversos que se listan a continuación se notificaron comúnmente. Ronquera/difonía, edema en garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitaciones # Neumonía (en pacientes que padecen EPOC). # Esta información deberá ser incluida también en el marbete local en aquellos mercados en los que se encuentre aprobada la indicación para EPOC.

**Información posterior a la comercialización de la combinación salmeterol/propionato de fluticasona:** Se han producido notificaciones no comunes de reacciones cutáneas de hipersensibilidad. También se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo), y en muy raras ocasiones, reacciones anafilácticas. En muy raras ocasiones, se han notificado casos de ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). En muy raras ocasiones, también se han producido notificaciones de hiper glucemia. **Sobredosis:** A continuación se presenta la información disponible en cuanto a sobredosisificaciones con SERETIDE, salmeterol y/o propionato de fluticasona: Los signos y síntomas esperados de la sobredosisificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta<sub>2</sub> adrenérgica excesiva, incluyendo temblor, cefalea, taquicardia, aumentos en la tensión arterial sistólica e hipotensión. Los antióticos preferidos son los agentes beta-bloqueadores cardioselectivos, los cuales deben ser utilizados con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con SERETIDE debe suspenderse debido a una sobredosisificación del componente agonista beta del fármaco, se deberá contemplar un tratamiento adecuado de reemplazo con corticoesteroides. La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas podría ocasionar un deterioro temporal del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo ninguna acción de emergencia, ya que normalmente la función suprarrenal se recupera en pocos días. Si se siguen administrando dosis de SERETIDE superiores a las aprobadas durante períodos prolongados, es posible que se produzca un deterioro corticoadrenal significativo. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de crisis suprarrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis superiores a las aprobadas durante períodos prolongados (varios meses o años), entre las características observadas se incluye hipoglucemia asociada con secuelas de desmayos y/o convulsiones. Entre las situaciones que tienen el potencial de desencadenar una crisis suprarrenal aguda se incluyen: exposición a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosificación del componente propionato de fluticasona inhalado. No se recomienda que los pacientes reciban dosis de SERETIDE superiores a las aprobadas. Es importante que se revise la terapia con regularidad y se disminuya la dosificación a la dosis más baja aprobada, con la cual se mantenga un control eficaz de la enfermedad (véase Dosis y Administración). **RECUERDE:** Mantenga seco su Diskus. Manténgalo cerrado cuando no lo use. Nunca exhale dentro de su Diskus. Deslice la palanca únicamente cuando esté lista; para tomar una dosis. No exceda la dosis establecida. Mantenga este producto fuera del alcance de los niños. No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países. **Versión número: GDS24/IP111. Fecha de emisión: 31 January 2008.**

**Información exclusiva para Colombia:**  
**SERETIDE DISKUS<sup>®</sup> 50/100** Registro Sanitario No: INVIMA 2009 M-13571-R1. **Presentaciones comerciales:** Inhalador (Diskus) multidosis por 60 dosis, las dosis vienen envasadas en tira de aluminio por 60 alvéolos. La tira de aluminio se coloca dentro del inhalador (diskus) multidosis.  
**SERETIDE DISKUS<sup>®</sup> 50/250** Registro Sanitario No: INVIMA 2010M-0011071. **Presentaciones comerciales:** Inhalador multidosis por 60 dosis (las dosis vienen envasadas en tira de aluminio por 60 alvéolos). La tira de aluminio se coloca dentro del inhalador (diskus) multidosis. Inhalador multidosis por 28 dosis (las dosis vienen envasadas en tira de aluminio por 28 alvéolos). La tira de aluminio se coloca dentro del inhalador (diskus) multidosis.  
**SERETIDE DISKUS<sup>®</sup> 50/500** Registro Sanitario No: INVIMA 2009 M-13778-R1. **Presentaciones comerciales:** Cada Inhalador diskus provee 28 ó 60 dosis, las dosis vienen envasadas en tira de aluminio con 28 ó 60 alvéolos. La tira de aluminio se coloca dentro del inhalador (diskus) multidosis.

No todas las presentaciones comerciales contenidas en el presente documento están disponibles en Colombia. La información de prescripción completa se encuentra disponible a solicitud.  
SERETIDE DISKUS<sup>®</sup> son marcas registradas del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

Mayor información GlaxoSmithKline Colombia S.A.  
Avenida Eldorado No. 698-45 Piso 9, Bogotá D.C.  
Teléfonos: 4718686. Fax: 4718690.  
Página Web: www.gsk.com Línea Gratuita: 01 8000 118686.

