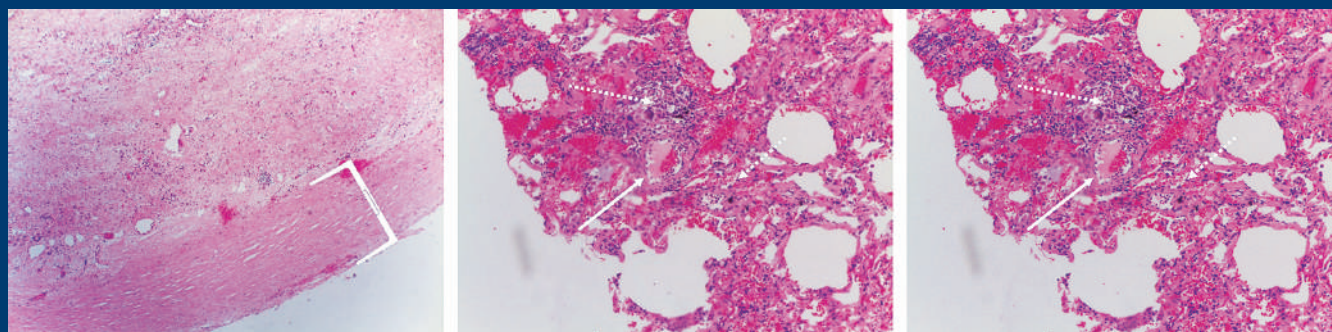


# Revista Colombiana de Neumología

TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

Volumen 29 Número 2 | 2018



## ARTÍCULOS ORIGINALES

Síndrome EPOC/asma en rehabilitación pulmonar: revisión sistemática - metaanálisis 2010 a 2015

Ablactación temprana como factor de riesgo para neumonía muy grave

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Inhaladores de acción larga

Perfil de seguridad infecciosa para el uso de terapia biológica en asma con mepolizumab y omalizumab

## ARTÍCULO DE REVISIÓN RADIOLÓGICA

Sarcoidosis pulmonar: lo típico y lo atípico

## PRESENTACIÓN DE CASO

Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática: reporte de caso

Histoplasmosis pulmonar crónica en un adulto inmunocompetente

Enucleación esofágica de leiomioma asistida por robot: reporte de caso y revisión de la literatura

Tumor mucoepidermoide de la tráquea: reporte de caso

## GLOSARIO PATOLÓGICO

Estudio de cilias respiratorias y requerimientos básicos de la muestra para microscopía electrónica de transmisión

## IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

Obstrucción maligna de la vía aérea central

## EDUCACIÓN PARA EL PACIENTE

Educación sobre fibrosis quística (FQ) para pacientes y sus cuidadores



# Neumología

VOLUMEN 29 N.º 2 AÑO 2017

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 322 23 35 Cel. 316 693 42 60  
Página Internet: [www.asoneumocito.org](http://www.asoneumocito.org) / E-mail: [asoneumocito@asoneumocito.org](mailto:asoneumocito@asoneumocito.org)

Incluida en el Índex 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 2018-2020

### PRESIDENTE

Elkin Enrique Llanos Sarmiento

### VICEPRESIDENTE

José Andrés Jiménez Quintero

### TESORERO PRINCIPAL

Jorge Luis Quintero Barrios

### TESORERO SUPLENTE

Carlos Andrés Carvajal Fierro

### FISCAL PRINCIPAL

Robín Alonso Rada Escobar

### FISCAL SUPLENTE

Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

### SECRETARIO

Luis Carlos Triana Moreno

### VOCALES

Herney Manuel Benavides Luna

Mauricio Ariel Orozco Levi

Socorro Isabel Palacios Ortega

Jovani Osorno Serna

Jaime Sánchez Vallejo

Luis Fernando Rueda

PRESIDENTE XVIII CONGRESO COLOMBIANO DE NEUMOLOGÍA  
Y CIRUGÍA DE TÓRAX 2019  
Dra. Alejandra Caña Arboleda

## GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2016

### EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

### COMITÉ EDITORIAL

Carlos Elí Martínez

Luis Fernando Ángel

Carlos Jiménez

Alejandro Bertolotti

Ángela María Takano

Dennis Rosen

Adnan Majid

Antonio Anzueto

Jaime Palomino

Blanca Cecilia Chaparro

### COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

José Gabriel Bustillo

### EDITORES ASOCIADOS

Luz Fernanda Sua

Luis Fernando Giraldo

Alejandro Casas

Mauricio Orozco-Levi

Alba Lucía Ramírez

Mauricio Velásquez

Fabio Varón

Alejandra Cañas

Alirio Rodrigo Bastidas

Gustavo Adolfo Hincapié

Carlos Torres D

COORDINACIÓN EDITORIAL

GRUPO  DISTRIBUNA

Carrera 9B n.º 117 A 05 - Tel: (571) 2132379-6202294-2158335

[www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)

Impresión: Gente Nueva

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.º 962  
de la Administración Postal Nacional

**PHILIPS**  
RESPIRONICS

**EncoreAnywhere**

## Philips lanza su solución de conectividad *EncoreAnywhere* en Colombia

Sistema de Gestión de Pacientes, basado en una aplicación web, para pacientes en terapia domiciliar de sueño y ventilación.

Conecte con sus pacientes de forma remota y sencilla, con este sistema que gestiona sus historias clínicas.

Podrá generar informes, realizar cambios en la terapia y tener todos los datos centralizados, lo que proporciona una información diaria totalmente actualizada, permitiendo intervenir de forma proactiva y segura.

Se han realizado diversos estudios, dentro de los que destaca un ensayo controlado aleatorizado, que comparó el tratamiento estándar con PAP versus el tratamiento con PAP y un sistema de monitoreo de telemedicina. Los resultados concluyen que la adherencia de PAP se puede mejorar con el uso de un sistema de telemedicina basado en la web al inicio del tratamiento.<sup>1</sup> Así mismo, diversos artículos validan el impacto de la telemedicina en la adherencia y costo efectividad.



Este sistema facilita y optimiza el tratamiento de pacientes con apnea del sueño. Al estar basado en la web, permite acceder a la información desde cualquier lugar que el usuario desee.

Con acciones sencillas puede cambiar los ajustes de presión del paciente, enviar secuencias y notas a profesionales de atención domiciliar, realizar un seguimiento de la adherencia del paciente durante un periodo de tiempo determinado e imprimir informes personalizados.<sup>2</sup>

[www.philips.com.co/healthcare/solutions/sleep-and-respiratory-care](http://www.philips.com.co/healthcare/solutions/sleep-and-respiratory-care)

innovation  you

FUENTES:

1. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1728>

2. <https://www.philips.com.co/healthcare/product/HC1999999/encoreanywhere>

# IV Congreso Nacional Intermedio “Fidel Camacho Durán”, de Cirugía de Tórax



# XXVI Congreso de la Asociación Iberoamericana de Cirugía de Tórax (AIAC)

*Barranquilla, 4 - 6 de octubre de 2018*

**Informes:**  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax  
Tel.: 3222335 Cel.: 316 693 4260 - 314 430 9221  
asoneumocito@asoneumocito.org - administracion@asoneumocito.org  
www.asoneumocito.org

 Asoneumocito  #Asoneumocito

Revista Colombiana de  
**Neumología**

VOLUMEN 29 N.º 2 AÑO 2017

**CONTENIDO**

EDITORIALES

- Cambios hacia el futuro de la Revista Colombiana de Neumología .....4  
*Liliana Fernández T.*
- Una cálida presentación para un mejor futuro .....6  
*Elkin Llanos Sarmiento, MD*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Síndrome EPOC/asma en rehabilitación pulmonar: revisión sistemática - metaanálisis 2010 a 2015 .....7  
*Carlos-Eduardo Giraldo Ospina; Daniela González-Ramos; Carmen Luisa Betancur Pulgarín*
- Ablactación temprana como factor de riesgo para neumonía muy grave .....23  
*Oscar Valdelamar Espitia; Eliana Paola Valderrama Martínez; Andrea Carolina Zárate Vergara; Irina Suley Tirado Pérez*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Inhaladores de acción larga .....28  
*Diego Severiche Hernández; Diego F. Severiche Bueno; David Felipe Severiche Bueno; María Teresa Vargas Cuervo*
- Perfil de seguridad infecciosa para el uso de terapia biológica en asma con mepolizumab y omalizumab .....39  
*Carlos Eduardo Pérez Díaz; Francisco Javier Africano Díaz; Maryi Viviana Estrada Bonilla; Martha Díaz Gómez*

ARTÍCULO DE REVISIÓN RADIOLÓGICA

- Sarcoidosis pulmonar: lo típico y lo atípico .....46  
*Adriana Morales-Cárdenas; María Carolina Pérez; Jacqueline Mugnier; Adriana Barrera; Alejandro López*

PRESENTACIÓN DE CASO

- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática: reporte de caso .....62  
*Tatiana Suárez Poveda; Patricia Eugenia Gil-Serrano; María Camila Arango; Viana Palacio*
- Histoplasmosis pulmonar crónica en un adulto inmunocompetente .....67  
*Ivonne Tatiana Ordóñez-Blanco; Javier Ricardo Garzón-Herazo; Javier Iván Lasso-Apréaz; Viviana Cruz Ramírez*
- Enucleación esofágica de leiomioma asistida por robot: reporte de caso y revisión de la literatura .....74  
*Miguel Ricardo Buitrago Ramírez; Jorge Ramírez Pereira; Diego Fernando Salcedo Miranda*
- Tumor mucoepidermoide de la tráquea: reporte de caso .....81  
*Enrique Ferrer-Añez; Bernardo Serruto-Contreras*

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Estudio de cilias respiratorias y requerimientos básicos de la muestra para microscopía electrónica de transmisión .....86  
*Luz Fernanda Sua*

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Obstrucción maligna de la vía aérea central .....89  
*Liliana Fernández T.*

EDUCACIÓN PARA EL PACIENTE

- Infografía: asma en Colombia .....92  
*Comité de Asma-Asoneumocito - 2018-2019*

Revista Colombiana de  
**Neumología**

VOLUMEN 29 N.º 2 AÑO 2017

**CONTENTS**

EDITORIALS

- Revista Colombiana de Neumología: Looking to the future .....4  
*Liliana Fernández T.*
- A warm introduction for a better future .....6  
*Elkin Llanos Sarmiento, MD*

ORIGINAL ARTICLES

- COPD/asthma syndrome in pulmonary rehabilitation: systematic review - meta-analysis 2010 to 2015.....7  
*Carlos-Eduardo Giraldo Ospina; Daniela González-Ramos; Carmen Luisa Betancur Pulgarín*
- Early ablation as a risk factor for very severe pneumonia .....23  
*Oscar Valdelamar Espitia; Eliana Paola Valderrama Martínez; Andrea Carolina Zárate Vergara; Irina Suley Tirado Pérez*

TOPICS REVIEW

- Long-acting bronchodilators .....28  
*Diego Severiche Hernández; Diego F. Severiche Bueno; David Felipe Severiche Bueno; María Teresa Vargas Cuervo*
- Infectious safety profile for the use of biological therapy in asthma with mepolizumab and omalizumab .....39  
*Carlos Eduardo Pérez Díaz; Francisco Javier Africano Díaz; Maryi Viviana Estrada Bonilla; Martha Díaz Gómez*

RADIOLOGIC TOPIC REVIEW

- Pulmonary sarcoidosis: the typical and atypical .....46  
*Adriana Morales-Cárdenas; María Carolina Pérez; Jacqueline Mugnier; Adriana Barrera; Alejandro López*

CASE REPORTS

- Idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis: a case report .....62  
*Tatiana Suárez Poveda; Patricia Eugenia Gil-Serrano; María Camila Arango; Viana Palacio*
- Chronic pulmonary histoplasmosis in an immunocompetent adult .....67  
*Ivonne Tatiana Ordóñez-Blanco; Javier Ricardo Garzón-Herazo; Javier Iván Lasso-Apréaz; Viviana Cruz Ramírez*
- Robotic-assisted enucleation of an esophageal leiomyoma: A case report and review of literature .....74  
*Miguel Ricardo Buitrago Ramírez; Jorge Ramírez Pereira; Diego Fernando Salcedo Miranda*
- Mucoepidermoid tumor of the trachea. Case report .....81  
*Enrique Ferrer-Añez; Bernardo Serruto-Contreras*

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Basic requirements for samples of respiratory cilia for transmission electron microscopy .....86  
*Luz Fernanda Sua*

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

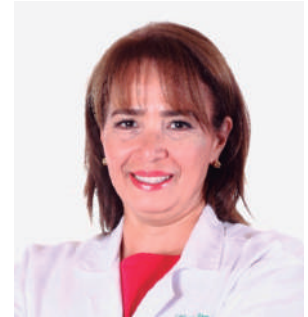
- Malignant obstruction of the central airway .....89  
*Liliana Fernández T.*

PATIENT EDUCATION

- Infography: Asthma in Colombia .....92  
*Comité de Asma-Asoneumocito - 2018-2019*

## Cambios hacia el futuro de la Revista Colombiana de Neumología

### Revista Colombiana de Neumología: Looking to the future

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD<sup>1</sup>

Tengo el agrado de presentar este número de la Revista Colombiana de Neumología en el cual se encuentran novedades interesantes. Hemos modificado la portada de presentación de la revista en la que se adoptó un esquema más dinámico y moderno, para darle un espacio más relevante a las imágenes y anticipar el contenido de la misma; además, en conjunto con la nueva Junta Directiva Nacional, tomamos la decisión de alinearnos con la tendencia mundial de conservación ambiental y la iniciativa nacional de “cero papel” en las instituciones, de tal manera que pasamos a publicar nuestra revista solo en formato en línea. Con esta medida disminuimos el uso de recursos renovables tan valiosos como el papel, tenemos más libertad en el manejo, diseño, cantidad y calidad de las imágenes, y pretendemos llegar a muchos más usuarios con cada ejemplar.

En este número, la revista tiene contribuciones de neumología, radiología, cirugía de tórax, neumología pediátrica, neumología intervencionista y patología, entre otras, tanto de Colombia como de Latinoamérica; se presenta una revisión sistemática de rehabilitación pulmonar en la que se exploran los resultados de esta intervención en el grupo específico de pacientes que tienen síndrome de superposición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. Incluye un artículo original que explora la contribución del destete temprano como factor de riesgo para la neumonía muy grave en el infante; en este estudio, más del 50% de la población presentó neumonía y destete temprano, lo que sugiere una relación entre este y la presentación de neumonía muy grave en niños, especialmente entre los niños mayores de 2 meses y menores de 5 años, por lo que se concluye que la lactancia materna sigue siendo un factor protector contra varias patologías, entre estas, las respiratorias.

Se presenta un artículo de revisión con respecto al tratamiento con inhaladores de acción prolongada, que son una herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con enfermedades bronco-obstructivas como la EPOC y el asma bronquial. También hay otro artículo que explora las implicaciones y perfil de seguridad infecciosa de la terapia biológica con omalizumab y mepolizumab en asma severa refractaria, con el fin de dar a conocer los riesgos relacionados

**Autor de correspondencia**

Liliana Fernández T. Fundación Valle del Lili. Carrera 98 #18-49; torre 2, piso 4, consultorio 446. Cali, Colombia. Tel.: +57-331.90.90

**Correos electrónicos:** [lilianafernandez-trujillo@gmail.com](mailto:lilianafernandez-trujillo@gmail.com), [liliana.fernandez@fv1.org.co](mailto:liliana.fernandez@fv1.org.co)

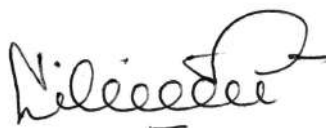
**Recibido:** 20/11/17. **Aceptado:** 02/12/17.

con infecciones al usar estas moléculas y generar algunas recomendaciones para la prevención y manejo en el contexto latinoamericano. Además, se incluye una extensa revisión de las manifestaciones radiológicas típicas y atípicas de la sarcoidosis pulmonar, que tienen un amplio espectro desde el compromiso ganglionar típico (adenomegalias hiliares bilaterales y paratraqueales derechas), parenquimatoso (nódulos perilinfáticos, opacidades parahiliares bilaterales y cambios por fibrosis), hasta manifestaciones atípicas de compromiso ganglionar (adenomegalias unilaterales, asimétricas), parenquimatoso (sarcoidosis alveolar y masas pulmonares), enfermedad de vía aérea, pleural y otras (micetomas).

En este número también se encuentran varios casos clínicos interesantes como el desarrollo de histoplasmosis en un individuo inmunocompetente, la enucleación de un leiomioma esofágico asistida por cirugía robótica, el diagnóstico y manejo de un tumor mucoepidermoide de la tráquea y el caso clínico de

una paciente con fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática; además de las secciones de glosario patológico, imágenes en broncoscopia y la información para pacientes que, en esta oportunidad, se relaciona con fibrosis quística. Esperamos que disfruten este número y reiteramos la invitación para que envíen sus manuscritos originales, revisiones, reflexiones, imágenes, inquietudes y propuestas, pues la revista es una ventana más de comunicación de nuestra Asociación con el mundo.

Atentamente,



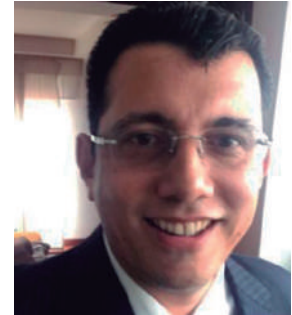
LILIANA FERNÁNDEZ TRUJILLO, MD

Editora en Jefe de la Revista Colombiana de Neumología



## Una cálida presentación para un mejor futuro

### A warm introduction for a better future



ELKIN LLANOS SARMIENTO, MD

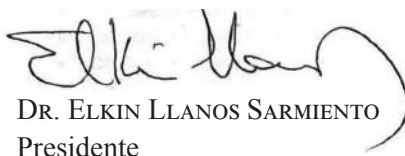
En aras de continuar con el proceso de actualización y mejora del conocimiento en cada aspecto relacionado con la neumología y la cirugía de tórax, quiero presentarme ante todos: soy el doctor Elkin Enrique Llanos Sarmiento. En mi carácter de Presidente de la Asociación, pondré todo mi empeño para mejorar las condiciones de esta, con el fin de impulsar las actividades científicas y, por ende, el desarrollo de nuevo conocimiento en las áreas de neumología y cirugía de tórax en busca de efectuar una promoción de las condiciones de salud de la sociedad.

Para el cumplimiento de este objetivo tendré en cuenta varias actividades, tales como la mejora del proceso de gestión y desarrollo de la revista de la Asociación, la implementación de la plataforma en línea de la Asociación y futuros proyectos relacionados, la implementación de la plataforma del Consejo Colombiano de Acreditación y Recertificación Médica de Especialistas y Profesionales Afines (CAMEC) para la inscripción de los miembros que corresponda, el desarrollo del proceso de recertificación del Programa de recertificación Médica Voluntaria de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (PReCoNTo) y, finalmente, mantenimiento y mejora de las actividades científico-académicas tradicionales, así como la implementación de nuevas alternativas importantes como el próximo congreso de cirugía de tórax.

Para llevar a cabo estas actividades y dar cumplimiento a las metas y objetivos, quiero comprometer a todos los capítulos, y por medio de ellos a todos los miembros antiguos y futuros de la Asociación, con el fin de generar una sinergia que permita facilitar la creación de un ambiente académico y, a través de esto, de un conocimiento basado en la discusión a partir del cual se mejoren aspectos relevantes en relación con los procedimientos, técnicas y medios dentro de las especialidades de la neumología y la cirugía de tórax. Me siento halagado de asumir este reto y de seguir trabajando en beneficio de la Asociación, de los miembros y de los demás actores involucrados en nuestros procesos.

Finalmente, quiero contar, como siempre, con la participación activa de todos ustedes en las actividades futuras a realizar.

Muchas gracias y éxitos para todos.



DR. ELKIN LLANOS SARMIENTO  
Presidente

**Autor de Correspondencia:**

Elkin Enrique Llanos Sarmiento, Presidente Asonemocito. Cra. 7.<sup>a</sup> Bis # 123-52; oficina 202.

**Correo electrónico:** presidente@asonemocito.org

**Recibido:** 20/11/17. **Aceptado:** 02/12/17.

# Síndrome EPOC/asma en rehabilitación pulmonar: revisión sistemática - metaanálisis 2010 a 2015

## COPD/asthma syndrome in pulmonary rehabilitation: systematic review - meta-analysis 2010 to 2015

CARLOS-EDUARDO GIRALDO OSPINA, MD<sup>1</sup> DANIELA GONZÁLEZ-RAMOS, FTTA<sup>2</sup>  
CARMEN LUISA BETANCUR PULGARÍN, ENF<sup>3</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** revisión sistemática de la literatura sobre estudios aleatorizados en pacientes con EPOC y asma sometidos a rehabilitación pulmonar.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizó una revisión sistemática en 9 bases de datos, incluida una sobre temas específicos en fisioterapia. Se filtraron los estudios a través de título y resumen, aplicando los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados se analizaron utilizando las escalas CONSORT, Jadad y PEDro.

**RESULTADOS:** se filtraron 38 resultados luego de la realización de la búsqueda; de los cuales, 12 publicaciones cumplieron con estándares superiores al ser valorados por al menos 2 de las 3 escalas, siendo caracterizados como buenos o excelentes. Los estudios revisados evidenciaron una alta heterogeneidad en las intervenciones y diseños metodológicos, presentando, en múltiples ocasiones, fallos en el proceso de cegamiento tras la aleatorización.

**DISCUSIÓN:** no se encontraron resultados en la búsqueda fenotipo mixto-rehabilitación. Un análisis por subgrupo evidenció marcada heterogeneidad en las publicaciones que abordaron el tema EPOC-rehabilitación. No se encontraron publicaciones colombianas de impacto a nivel mundial frente al tema evaluado.

**CONCLUSIÓN:** de acuerdo con los datos encontrados se concluye que las intervenciones de mayor impacto en el proceso de rehabilitación pulmonar en pacientes con asma y EPOC son inciertos. El análisis por subgrupos evidencia mejoría en la funcionalidad en pacientes con EPOC luego de la aplicación de terapia domiciliaria y medicina tradicional china; no obstante, dada la naturaleza heterogénea de los datos, estos resultados se deben verificar con nuevos estudios que aborden el tema de forma integral.

**Palabras clave:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fenotipo mixto, rehabilitación pulmonar, rehabilitación respiratoria, fenotipo mixto asma/EPOC.

### Abstract

**INTRODUCTION:** a systematic review of the literature about randomized controlled trials in patients with overlap phenotype, which were included in pulmonary rehabilitation, is presented.

**MATERIALS AND METHODS:** a systematic search in nine databases, which included one about specific topics in physiotherapy, were done. Studies were filtered by title and abstract after applying inclusion criteria. Selected studies were analyzed using the CONSORT, Jadad and PEDro scales.

<sup>1</sup> Médico Cirujano de la Universidad de Caldas, Médico. Cirujano especialista en Epidemiología (CC 1.053.793.981 de Barranquilla, Atlántico)

<sup>2</sup> Fisioterapeuta, Escuela Nacional del Deporte, especialista en Epidemiología (CC 1.113.634.096 de Palmira, Valle)

<sup>3</sup> Enfermera, MG Epidemiología (CC 32.311.666 de Bello, Antioquia)

#### Autor de correspondencia

Carlos Eduardo Giraldo Ospina. Carrera 52C #94-17 Barranquilla, Atlántico. Tel.: +57 (300)797.96.10. Correo electrónico: [investigamos.inmigece@gmail.com](mailto:investigamos.inmigece@gmail.com)

**Recibido:** 01/01/17. **Aceptado:** 01/12/17.

**RESULTS:** 38 results were filtrated after the systematic search. A total of 12 studies approved at least 2 of 3 scales, being characterized as good or excellent. Reviewed studies evidenced heterogeneity in the methodological design and interventions presenting failures in randomization and blinding.

**DISCUSSION:** no studies were found in the initial search with the mesh terms overlap phenotype and COPD. After the implementation of a subgroup analysis, was evidenced heterogeneity in the publications that centered in pulmonary rehabilitation and COPD. During the search, no Colombian high impact publications where found.

**CONCLUSION:** according to the found data, it is concluded that the interventions with higher impact in the pulmonary rehabilitation process in patients with asthma and COPD are unknown, the subgroup analysis evidenced improve in functionality in patients with COPD after the implementation of domiciliary therapy and Chinese traditional medicine. Nevertheless, according to the heterogeneity of the data, those results should be verified with new studies that develop in an integral way the topic.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, overlap phenotype, pulmonary rehabilitation, respiratory rehabilitation.

## Introducción

La rehabilitación pulmonar es una disciplina emergente que ha tomado fuerza en los últimos años debido al manejo interdisciplinario que se realiza en los pacientes con patologías crónicas y su enfoque hacia la mejoría en la calidad de vida (1). Una de las patologías crónicas con mayor impacto a nivel mundial es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual presenta un marcado patrón de ascenso en los últimos años. Según lo demostrado por los resultados de distintas estrategias, como PLATINO, BOLD y GOLD, para el año 2020 se espera que la EPOC sea la tercera causa de mortalidad, siendo a 2015 la cuarta causa de muerte a nivel mundial (2-7).

Se han postulado teorías respecto al comportamiento de la EPOC como un síndrome que incluye múltiples patologías que interactúan de forma continua (8, 9). Ante este hecho, se ha propuesto que el asma y EPOC son una única manifestación de enfermedades con patrón obstructivo, y que la presencia de asma en la infancia predispone al desarrollo de EPOC en la adultez y senectud. Los nuevos hallazgos en el comportamiento de la EPOC ponen en entredicho la naturaleza unitaria de la enfermedad (10, 11). Ante dichos planteamientos, en 2010, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) introdujo el concepto de fenotipos en la EPOC, incluido el fenotipo mixto u *overlap*, donde existe una obstrucción al flujo espiratorio parcialmente reversible (12).

Los siguientes fenotipos se consideran como los principales de la EPOC: fenotipo agudizador, que se define como pacientes que presentaron más de 2 exacerbaciones de su patología base en el último año, cada 1 con intervalo de al menos 4 semanas, si presentaron tratamiento, o 6 semanas si no se tuvo manejo; el fenotipo mixto u *overlap* que corresponde a los pacientes con obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañado de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción; y el fenotipo enfisematoso, en el cual el hallazgo predominante es intolerancia al ejercicio o disnea, como síntomas predominantes, que se acompañan con signos radiológicos de hiperinsuflación. Se han encontrado asociaciones descritas entre la presencia del fenotipo enfisematoso y pacientes con índice de masa corporal (IMC) bajo (13-20).

Con el presente estudio se busca realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre los resultados de estudios experimentales aleatorizados en pacientes con diagnóstico de EPOC y asma sometidos a rehabilitación pulmonar y valorados con la caminata de los 6 minutos entre los años 2010-2015 para identificar el estado actual de la rehabilitación pulmonar en EPOC-asma, partiendo de la hipótesis que existe heterogeneidad en los estudios aleatorizados encontrados en las bases de datos internacionales sobre rehabilitación pulmonar en pacientes adultos con EPOC-asma.

## Materiales y métodos

Se presenta un estudio integrativo, de corte trasversal y retrospectivo, para el cual se realizó un protocolo de búsqueda de la literatura, en el que 2 observadores de forma independiente filtraron la información de 9 bases de datos: PubMed, Scopus, ScienceDirect, EBSCO, Ovid, BIREME y SciELO, incluido una base de datos sobre temas específicos de fisioterapia denominada PEDro.

### Criterios de inclusión

- Artículos experimentales aleatorizados en pacientes adultos con fenotipo mixto o EPOC y asma sometidos a rehabilitación pulmonar.
- Artículos publicados en las bases de datos: PubMed, Scopus, ScienceDirect, EBSCO, Ovid, BIREME, SciELO y PEDro.
- Artículos de cualquier nacionalidad publicados en idioma inglés o español.
- Artículos ubicados con los siguientes descriptores:
  - *DeCS*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, asma, rehabilitación pulmonar o rehabilitación respiratoria.
  - *Mesh*: *pulmonary disease, chronic obstructive, or COPD, asthma, pulmonary rehabilitation*.

### Criterios de exclusión

- Artículos que no cumplan con el desenlace: funcionalidad evaluada, como caminata de los 6 minutos.
- Artículos que no cumplan con suficiente validez interna según la estrategia CONSORT, Jadad y PEDro.
- Artículos que, cumpliendo con los criterios de inclusión, no resulten pertinentes respecto al objetivo general.

Una vez filtrados los artículos se procedió a evaluar cada publicación a través de las escalas CONSORT, Jadad y PEDro; cada autor valoró las publicaciones seleccionadas por separado (21-23). Al final se determinó la validez de la evaluación a través de un análisis

estadístico de correlación y concordancia. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial para el desarrollo y síntesis de los resultados. Las variables a analizar fueron las determinadas por las estrategias CONSORT, Jadad y PEDro.

## Resultados

Se realizó una búsqueda sistemática con los términos *fenotipo mixto asma-EPOC y rehabilitación* para publicaciones en español y *overlap phenotype or (chronic obstructive pulmonary disease and asthma) and rehabilitation* para publicaciones en inglés. En las bases de datos seleccionadas, donde se evidenció que no existe información en conjunto para los dos términos (fenotipo mixto-rehabilitación), se replanteó la búsqueda de la siguiente manera (**Figura 1**): se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las 9 bases de datos citadas, encontrando 56 publicaciones seleccionadas, de las cuales 38 publicaciones, que correspondieron al 67,9% del total inicial, fueron analizadas. Se eliminaron 17 publicaciones por no corresponder a estudios experimentales, 2 textos no se encontraban de forma completa y 4 publicaciones correspondían a protocolos sin resultados; se excluyó 1 publicación por ser un tema no relevante. De las 38 publicaciones analizadas, 12 artículos presentaron valoraciones de consistencia interna altas: 50% con resultados altos en las 3 escalas, y las publicaciones restantes con resultados altos en 2 de las 3 escalas valoradas.

Cada publicación fue valorada con la escala CONSORT, Jadad y PEDro por 2 evaluadores de manera independiente. Se verificó la concordancia de ambas valoraciones a través de la prueba kappa de Cohen para las clasificaciones, y el coeficiente de correlación intraclass de Lin para las puntuaciones totales. Los detalles de dichos análisis se encuentran disponibles en el documento extenso.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre los evaluadores al comparar el desempeño con la prueba Jadad, no así con los resultados en la escala CONSORT y PEDro. Se halló una concordancia del 52,6% (kappa: 0,22) para las valoraciones con la escala CONSORT; en el caso de la escala PEDro fue del 68,42% (kappa: 0,30); y para las valoraciones de

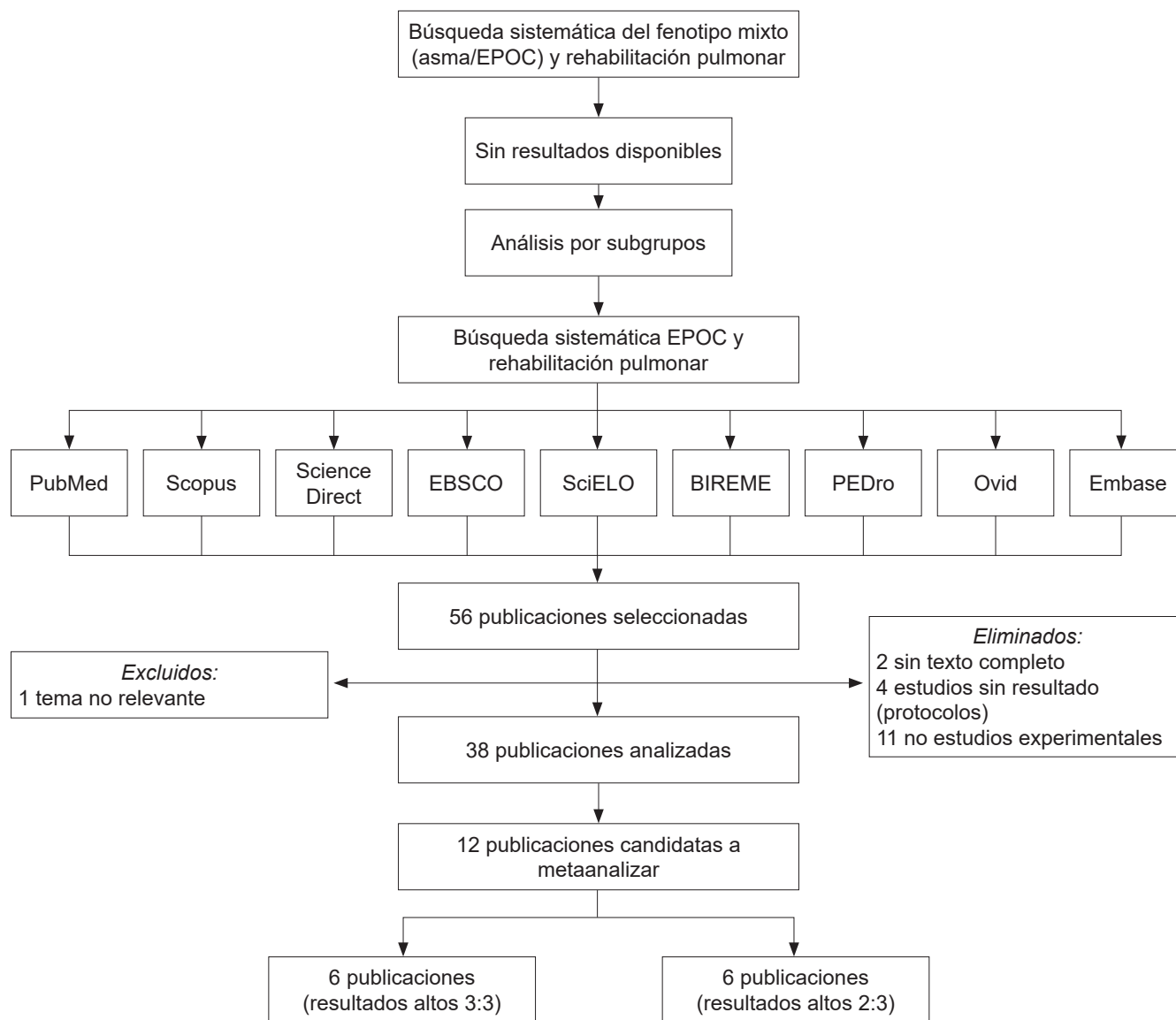


Figura 1. Árbol de decisiones.

la escala Jadad se valoró una concordancia del 92,11% ( $\kappa$ : 0,86). Para las tres valoraciones se contó con un valor  $p$  estadísticamente significativo (Tabla 1).

De los 38 artículos que contaron con al menos 2 de 3 valoraciones con calificaciones superiores se seleccionaron 12. Para ello se utilizaron los siguientes puntos de corte: para la escala Jadad superior a 6 puntos, excelente, y entre 4 a 5 puntos, bueno; para la escala PEDro superior a 6 puntos, bueno; para la escala CONSORT entre 26 a 30 puntos, bueno, y mayor de 31 puntos, excelente (Tabla 1).

Las 12 publicaciones seleccionadas se dividieron en 2 grupos de acuerdo con los resultados del análisis de consistencia interna arrojado por las 3 escalas de valoración. En ambos subgrupos se encontró un patrón de distribución de sesgos similar. Uno y otro contaron con un adecuado proceso de aleatorización y ocultamiento, al igual que un desarrollo apropiado en la exposición de resultados. En el reporte de citaciones se sostuvo un alto riesgo de sesgo en el ocultamiento de los desenlaces pese a la consistencia interna de las 12 publicaciones (Figura 2) (24-35).

**Tabla 1.** Calificación de los artículos según las escalas con las que se revisaron

Escala	Concordancia	Índice kappa	Valor P	Puntos de corte	Concepto
Jadad	92,11%	0,86	0,00	6-7	Excelente
				4-5	Bueno
				0-3	Débil
PEDro	68,42%	0,30	0,02	6-11	Bueno
				0-5	Débil
CONSORT	52,6%	0,22	0,01	31-37	Excelente
				26-30	Bueno
				16-25	Regular
				0-15	Débil

**Análisis de sesgos**

## Publicaciones con muy alta consistencia interna

	1	2	3	4	5	6	7	8
Spencer	●	●	●	●	●	●	●	●
Mendes de Oliveira	●	●	●	●	●	●	●	●
Duiverman	●	●	●	●	●	●	●	●
Chan	●	●	●	●	●	●	●	●
Dias	●	●	●	●	●	●	●	●
Greulich (a)	●	●	●	●	●	●	●	●

## Publicaciones con alta consistencia interna

	1	2	3	4	5	6	7	8
Li	●	●	●	●	●	●	●	●
Yamaguti	●	●	●	●	●	●	●	●
Blackstock	●	●	●	●	●	●	●	●
McNamara	●	●	●	●	●	●	●	●
Cameron-Tucker	●	●	●	●	●	●	●	●
Greulich (b)	●	●	●	●	●	●	●	●

Ítem	Valoración
1	Generación de la secuencia aleatorizada
2	Ocultación de la asignación
3	Cegamiento de los participantes y personal
4	Cegamiento de los evaluadores
5	Cegamiento del desenlace
6	Manejo de los datos de resultados incompletos
7	Notificación selectiva
8	Otros sesgos

**Figura 2.** Análisis de sesgos de publicaciones con alta y muy alta consistencia interna.

En cuanto al grupo de publicaciones con muy alta consistencia interna, se encontró que 50% de las publicaciones contó con alto riesgo de sesgo en el proceso de cegamiento de los participantes y personal. El 100% refirió fallos en el cegamiento del desenlace, y 50% presentó alto riesgo de sesgos en el ítem que valoró otros sesgos. Frente al cegamiento de solo evaluadores, una publicación contó con bajo riesgo de sesgo. Mientras que para las publicaciones con alta consistencia interna se encontró menor proporción de riesgos de sesgo en el cegamiento de participantes y personal, contando con un caso de alto riesgo de sesgo y uno de riesgo poco claro. El comportamiento para el cegamiento de los evaluadores fue superior al grupo de muy alta consistencia interna, reportando solo 33,3% de los estudios con riesgo poco claro y ausencia de reportes con alto riesgo de sesgo. El comportamiento para el cegamiento del desenlace fue similar al grupo de muy alto riesgo de sesgo, contando solo con un estudio con bajo riesgo de sesgo.

Dada la heterogeneidad de las publicaciones analizadas se utilizó el modelo de efectos aleatorios bajo la prueba de DerSimonian y Laird, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Cada publicación se disgregó según los tiempos de intervención, lo que implicó multiplicar las intervenciones en función de los tiempos de seguimiento. Las valoraciones generales corresponden a la primera publicación en todos los casos de duplicación. Cada proceso se revisó por el método homólogo de análisis de efectos fijos.

El total de intervenciones realizadas evidenció una tendencia a favor de los procesos de rehabilitación pulmonar respecto al placebo, mostrando mejoría en relación con los resultados en la caminata de los 6 minutos. No obstante, con un nivel de dispersión en las publicaciones que dificulta su interpretación, el análisis de las intervenciones en función de sus factores individuales mostró un patrón de mayor uniformidad.

En cuanto a los resultados en las publicaciones, se encontró un marcado nivel de heterogeneidad. Para las 12 intervenciones se halló un valor Tau de 359,5 ( $p=0,001$ )  $Q=100\%$ . En el modelo de efectos fijos se descubrió un valor Tau de 114576780 ( $p=0,001$ )  $Q=100\%$ , evidenciando una marcada discordancia. En el modelo de

efectos aleatorios, los valores de heterogeneidad para las intervenciones disgregadas fueron de 201,2 ( $p=0,001$ )  $Q=100\%$ ; mientras que, para el modelo de efectos fijos, el valor Tau correspondió al 256550922,5 ( $p=0,001$ )  $Q=100\%$ , soportando los valores de heterogeneidad antes reportados. Los intervalos de confianza de las 12 intervenciones se exponen en la (Figura 3).

### Análisis por subgrupos

Las intervenciones se valoraron de acuerdo con el tipo, tiempo de intervención y de seguimiento, y tamaño de la muestra, encontrando los siguientes resultados.

### Resultados por tiempo de intervención

El análisis según el tiempo de intervención y seguimiento no mostró valores  $p$  estadísticamente significativos para las intervenciones por separado. Se encontró persistencia de la heterogeneidad en las intervenciones contrastadas; no obstante, las intervenciones menores o iguales de 12 semanas mostraron un comportamiento sugerente de mejora respecto a intervenciones en tiempos superiores. No se encontró un patrón de decisión claro para intervenciones superiores a las 48 semanas (Figura 4).

### Resultados por tamaño de muestra

Se encontró que los estudios correspondientes a Chan y colaboradores, al igual que Yamaguti y colaboradores, presentaron tamaños de muestra que desplazaron las intervenciones restantes (27, 31). Se hallaron tamaños de muestra con bajos números, lo cuales aumentaron los intervalos de confianza de los distintos estudios, así como incremento en el arrastre dado la multiplicación de las intervenciones en función del tiempo. Para limitar este efecto se procedió a analizar cada intervención por separado.

### Resultados por tipo de intervención

En las 12 publicaciones analizadas (Tabla 2) se encontraron, como intervenciones significativas, el uso de medicina tradicional china, modelos de entrenamiento muscular, seguimiento de los pacientes sometidos a procesos de rehabilitación y asociación de ventilación mecánica no invasiva.

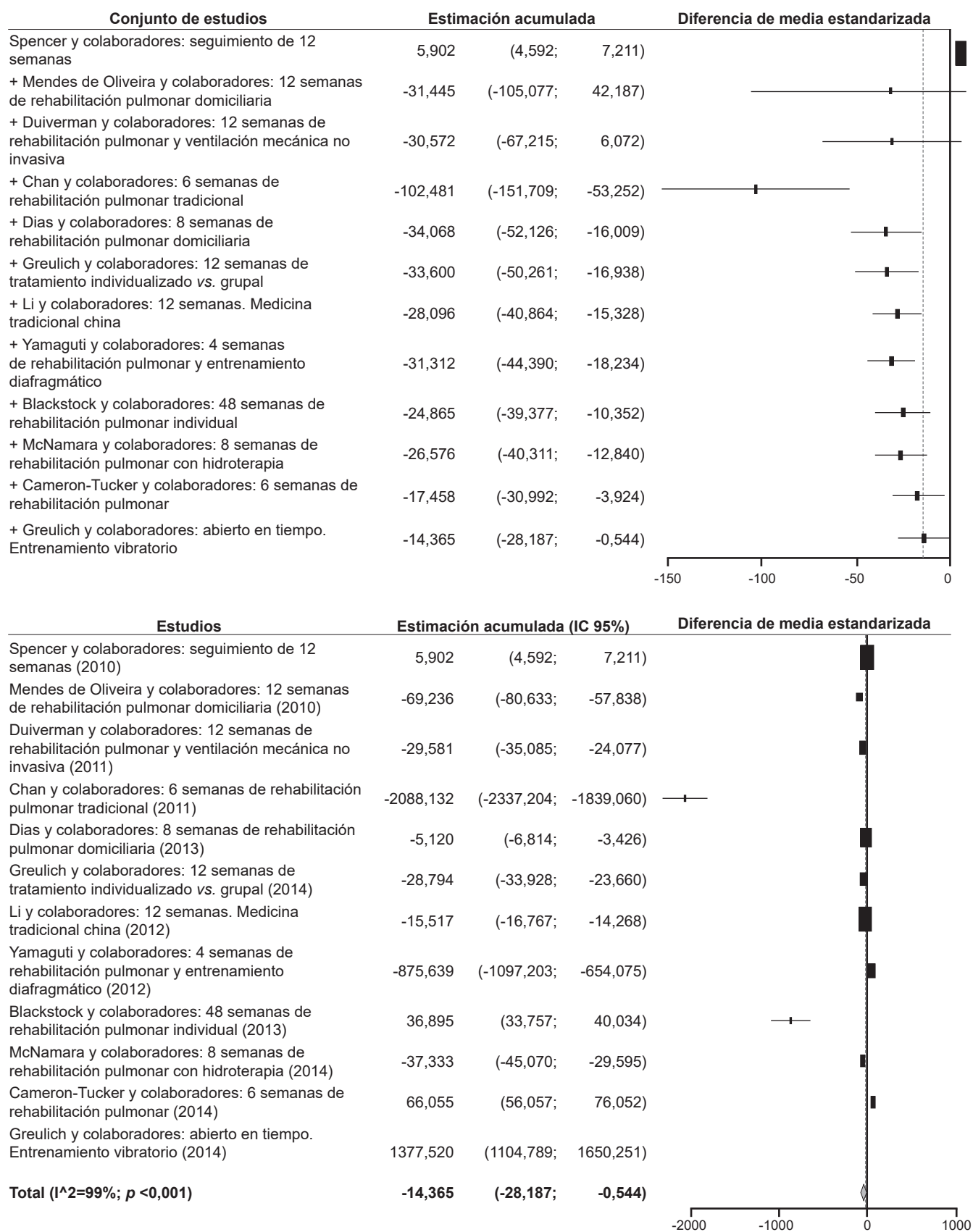


Figura 3. Ajuste de intervenciones por intervalos de confianza.



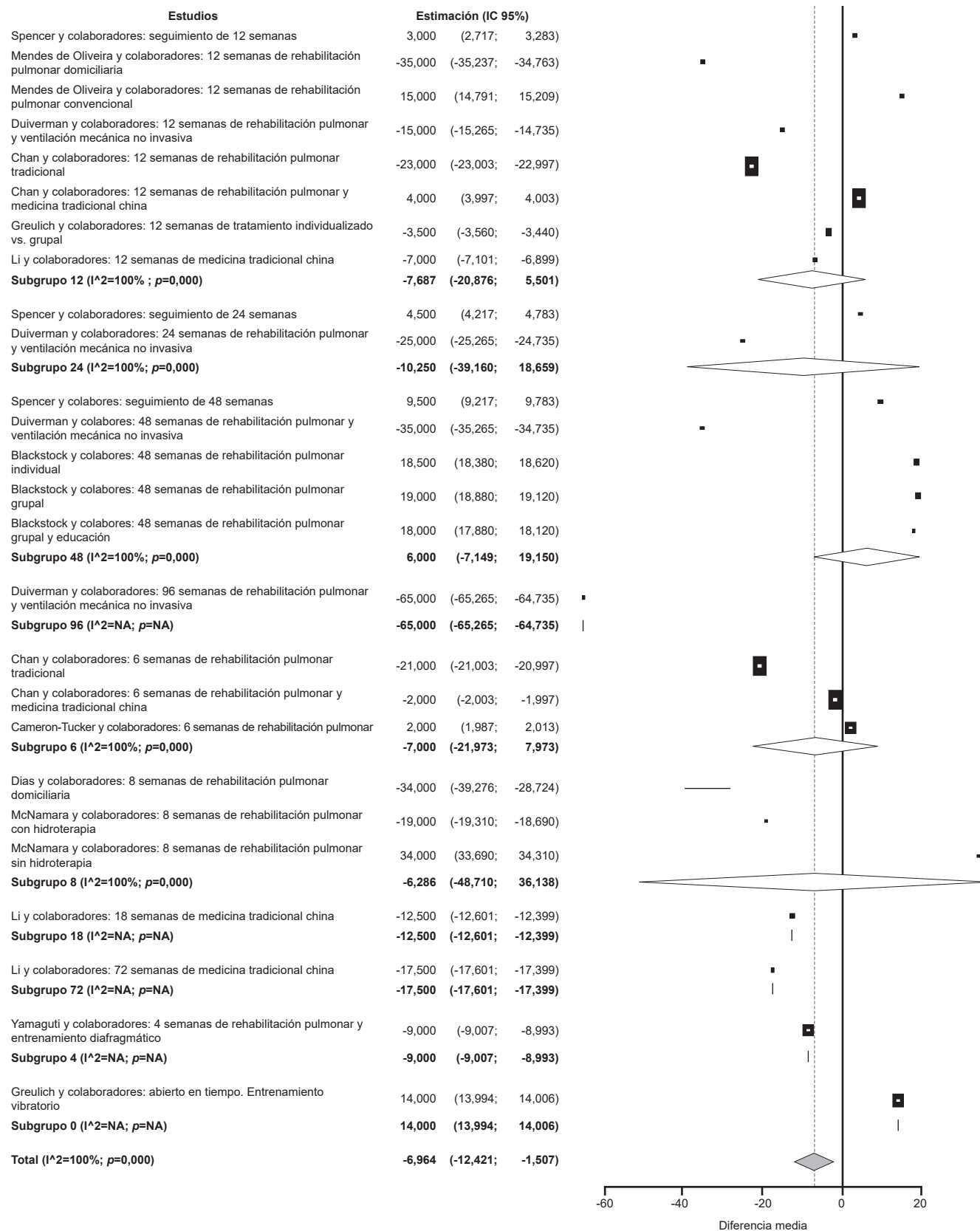


Figura 4. Análisis según tiempo de intervención.

Frente a la intervención basada en medicina tradicional china se analizó el estudio de Chan y colaboradores, al igual que la de Li y colaboradores, encontrando mejoría en la caminata de los 6 minutos respecto a la no intervención (27, 30). No obstante, los resultados fueron desplazados por el tamaño de muestra de la intervención realizada por Chan. Las intervenciones donde se valoró el seguimiento de los pacientes evidenciaron resultados discordantes, no hubo significancia estadística de acuerdo con las publicaciones analizadas frente al entrenamiento en rehabilitación.

Con respecto a la hidroterapia en rehabilitación, la intervención propuesta por McNamara y colaboradores (33) contó con un mayor peso tanto en el modelo de efectos aleatorios como en el de efectos fijos (49,99% y 99,84%, respectivamente). Duiverman y colaboradores aportaron la intervención bajo ventilación mecánica no invasiva. Al analizar sus respectivos subgrupos se encontraron resultados no concluyentes que se explican en función de los tiempos de seguimiento en cada intervención; no se halló mejoría significativa de acuerdo con los datos provistos (**Figura 5**).

Cada una de las intervenciones ajustadas por tamaño de muestra se descompuso, según el tiempo de intervención y tamaño de la muestra, por cada momento de la valoración, arrojando un patrón de dispersión directamente proporcional al tiempo de duración de las intervenciones; hecho que, a su vez, se generó por la disminución de participantes en función del tiempo de intervención.

## Discusión

Al realizar la revisión sistemática de la literatura sobre los resultados de estudios experimentales aleatorizados de paciente con fenotipo mixto o EPOC y asma sometidos a rehabilitación pulmonar y valorados con la caminata de los 6 minutos entre los años 2010 a 2015, no se encontraron publicaciones que cumplieran con los requerimientos delimitados en los criterios de inclusión, de acuerdo con los datos suministrados por el metabuscador Scopus. En los últimos 5 años, el total de publicaciones referentes al fenotipo mixto fue de 71 resultados, con 7 publicaciones en 2010 y 18 artículos en 2014 y 2015. De estos, el 54,9% correspondió a ar-

tículos de corte transversal, principalmente, y el 39,4% a revisiones narrativas (11, 17).

Respecto a la progresión de los pacientes con fenotipo mixto, un estudio de cohorte de Fu y colaboradores evaluó el comportamiento de los pacientes con EPOC, asma y fenotipo mixto, tomando como desenlace múltiples escalas de predicción de mortalidad, como la caminata de los 6 minutos (36). Estos autores encontraron que los pacientes con diagnóstico de EPOC presentaban un deterioro más marcado al compararlos con aquellos con fenotipo mixto, elementos que fueron representativos en la prueba de caminata de los 6 minutos. No se encontraron datos que evaluaran la rehabilitación. Los autores concluyeron que existe una necesidad de nuevos estudios (12).

En 2015, Postma y colaboradores publicaron una revisión narrativa sobre el síndrome del asma-EPOC, resaltando la importancia del problema actualmente enunciado, y evidenciando la creciente cantidad de publicaciones indexadas sobre el tema (37). Estos autores abordaron el fenotipo mixto desde los comportamientos espirométricos y el patrón de hiperreactividad bronquial, hallazgos concordantes con lo expuesto por Fu y colaboradores (36).

Una vez realizado el análisis por subgrupos, se encontró una amplia cantidad de publicaciones que abordan el tema EPOC-rehabilitación pulmonar. Se realizó una revisión de la literatura en el buscador PubMed, donde se evidenciaron 28 metaanálisis relacionados con el tema en los últimos 5 años, y 46 revisiones sistemáticas en el mismo período. Con respecto al papel de la rehabilitación pulmonar en EPOC, se encontró un metaanálisis del grupo Health Quality Ontario donde posicionaron la rehabilitación pulmonar como elemento clave en el tratamiento de la EPOC (38). Este hallazgo fue concordante con los datos de McCarthy y colaboradores en una revisión sistemática y metaanálisis con la colaboración Cochrane (39).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se resaltó el papel de 2 intervenciones: en la primera se encontró un metaanálisis publicado en el año 2014, donde se valoraron 11 publicaciones, y se concluyó que la terapia tai chi puede usarse de forma segura en pacien-

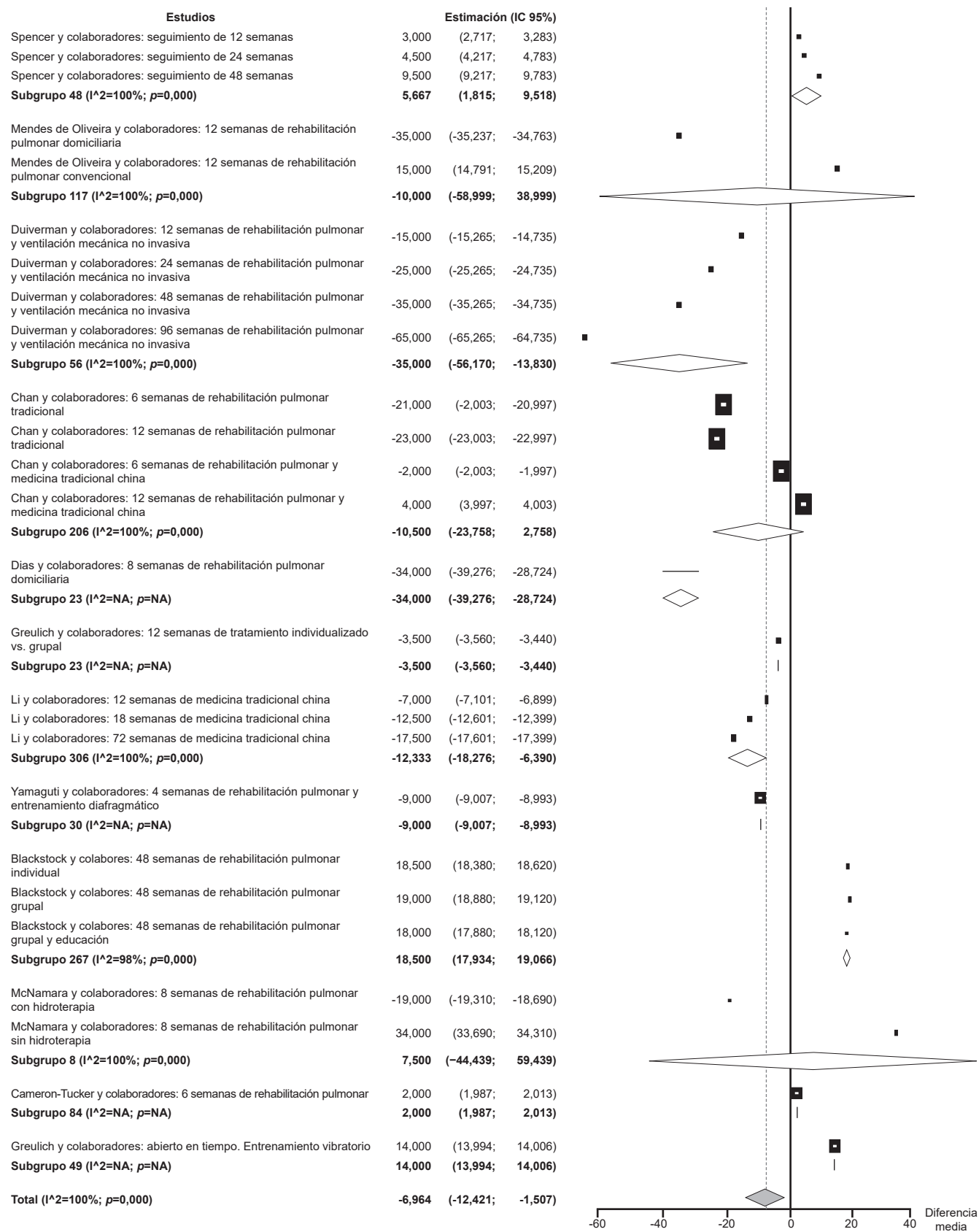


Figura 5. Intervenciones ajustadas por tamaño de muestra.

Tabla 2. Resumen estructurado de los artículos analizados

Número	Año	País	Autor	Título	Muestra	Intervención	Tiempo	Calificación	
								CONSORT	PEDro Jadad
1	2010**	Australia	Spencer y colaboradores	<i>Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial</i>	48	Seguimiento en el tiempo postrehabilitación	15 semanas 30 semanas 60 semanas	33	8 6
2	2010**	Brasil	Mendes de Oliveira y colaboradores	<i>Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial</i>	48	Rehabilitación pulmonar domiciliaria	15 semanas 30 semanas 60 semanas	33	8 6
3	2011**	Países bajos	Duiverman y colaboradores	<i>Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial</i>	66	Ventilación nocturna no invasiva domiciliaria	15 semanas 30 semanas 60 semanas 90 semanas 120 semanas	34	6 6
4	2011**	China	Chan y colaboradores	<i>Tai chi Qigong improves lung functions and activity tolerance in COPD clients: a single blind, randomized controlled trial</i>	148	Terapia tai chi Qigong	3 semanas (intervención) 6 semanas 12 semanas (seguimiento)	29	7 6
5	2012*	China	Li y colaboradores	<i>Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study</i>	306	Medicina tradicional china	30 semanas (tratamiento) 60 semanas (seguimiento)	30	8 4
6	2012*	Brasil	Yamaguti y colaboradores	<i>Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial</i>	40	Entrenamiento diafragmático	4 semanas	26	8 6
7	2013**	Brasil	Dias y colaboradores	<i>Home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial</i>	23	Rehabilitación pulmonar domiciliaria	10 semanas	27	7 6
8	2013*	Australia	Blackstock y colaboradores	<i>Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial</i>	267	Intervención en educación estructurada	8 semanas	26	6 2

Tabla 2. Resumen estructurado de los artículos analizados (Continuación)

Número	Año	País	Autor	Título	Muestra	Intervención	Tiempo	Calificación	
								CONSORT	PEDro Jaded
9	2013*	Australia	McNamara y colaboradores	<i>Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: a randomised controlled trial</i>	45	Rehabilitación Pulmonar basada en agua (hidroterapia)	8 semanas	30	7 4
10	2014**	Alemania	Greulich y colaboradores	<i>A randomized clinical trial to assess the influence of a three months training program (gym-based individualized vs. callisthenics-based non-individualized) in COPD-patients</i>	61	Entrenamiento fuerza máxima y tiempo de resistencia	15 semanas	27	7 6
11	2014*	Australia	Cameron-Tucker y colaboradores	<i>Chronic disease self-management and exercise in COPD as pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial</i>	84	Ejercicios aeróbicos Ejercicios de fortalecimiento	6 semanas	27	7 4
12	2014*	Alemania	Greulich y colaboradores	<i>Benefits of whole body vibration training in patients hospitalized for COPD exacerbations - a randomized clinical trial</i>	49	Programa de fisioterapia estándar vs. ejercicios respiratorios sobre plataforma vibratoria	* Tiempo estancia hospitalaria de cada paciente	27	5 6

\*\*Calificaciones superiores en las 3 escalas

\*Calificaciones superiores en 2 de 3 escalas.

tes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (40). Ambos hallazgos fueron concordantes con lo evidenciado en los resultados de la presente investigación. Una segunda publicación, tipo revisión sistemática de la literatura, determinó el papel benéfico de la terapia herbal tradicional china en el manejo de los pacientes con EPOC estable (41). Empero, en las dos publicaciones los autores indicaron la interpretación cauta de los resultados debido a las limitaciones metodológicas en los estudios base; en especial, en lo concerniente al cegamiento, limitación encontrada en el análisis de los actuales resultados. Los patrones de resultados antes citados fueron repetitivos en distintas intervenciones: rehabilitación domiciliaria, ventilación mecánica no invasiva, soporte nutricional, entre otras (42-44).

En un ensayo multicéntrico realizado por Puhan y colaboradores se resaltó la importancia de la rehabilitación pulmonar para la mejoría, en especial, de la calidad de vida (45). No obstante, los autores indicaron que no se evidenció reducción en la cantidad ni el grado de exacerbaciones cuando los pacientes presentaron EPOC grave. Situación que difiere en pacientes con EPOC leve o moderada, ya que resalta una significativa disminución de la disnea, resultados que se asemejan a lo indicado por la mayoría de las publicaciones analizadas. Frente a este elemento, una revisión sistemática realizada por Jácome y colaboradores analizó el papel de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC leve, encontrando mejoría en los desenlaces evaluados. No obstante, se sugirieron nuevos estudios dado que dicha revisión solo contó con 3 artículos base con diseños metodológicos distintos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se considera que existe una marcada heterogeneidad en las publicaciones analizadas, situación que confirma lo planteado en la hipótesis del artículo. Al respecto, en una revisión sistemática de la literatura sobre EPOC y rehabilitación pulmonar publicada por McCarthy, con la colaboración Cochrane, se resaltaron las múltiples limitaciones con el cálculo de la muestra y cegamiento de las intervenciones, ante lo cual, se argumentó que se debe, en parte, a la naturaleza de los estudios evaluados, hallazgos concordantes con lo encontrado de forma repetitiva a través de la estrategia CONSORT y la escala PEDro, donde además se encontró que solo

el 19,57% de las publicaciones analizadas contaba con acceso al protocolo de trabajo completo, lo que en la mayoría de los casos significó un punto crítico en la calidad metodológica de las publicaciones (39).

En una revisión de metaanálisis previo con un estudio realizado por Pan y colaboradores se confirmó la marcada heterogeneidad en los tratamientos, no solo en rehabilitación, sino en el abordaje desde la medicina tradicional, lo que serviría de punto de partida para nuevos estudios (46). Los autores también resaltaron la pobre prevención de la enfermedad y las intervenciones desde la rehabilitación en estadios avanzados, a lo que también se le puede atribuir la diferencia en los resultados obtenidos.

En la mayoría de los estudios se recalca la heterogeneidad estadísticamente significativa como un punto crítico en el abordaje de este tema, así lo menciona Li en su metaanálisis realizado sobre la alteración de gen y polimorfismos asociados con EPOC.

Hasta el momento y de acuerdo con el conocimiento de los autores, una de las fortalezas de la presente revisión es que es la primera publicación realizada con el objetivo de valorar publicaciones de pacientes con fenotipo mixto sometidos a rehabilitación pulmonar; además, se contó con un total de 12 publicaciones de alta calidad para el desarrollo del metaanálisis. Se presentaron limitaciones importantes que se deben considerar al momento de establecer generalizaciones: la primera fue que se realizó una búsqueda con el filtro de publicaciones solo en español o inglés, dejando por fuera otros idiomas, lo que corresponde a un sesgo de selección; un segundo factor limitante fue la exclusión de búsqueda de literatura gris. Frente al uso de escalas de valoración, se encontró que las escalas CONSORT y PEDro no son aptas para la calificación de estudios aleatorizados. Al respecto, se consideró utilizar estas escalas dado su consistencia metodológica, complementando la evaluación con el uso de la escala Jadad, que compensó la limitación implicada. Los elementos antes expuestos se deben tener en cuenta en futuras publicaciones.

## Conclusiones

Luego de la realización de la presente revisión sistemática, se concluye que se necesitan nuevas inves-

tigaciones metodológicamente óptimas que valoren procesos de rehabilitación pulmonar en pacientes con diagnóstico de fenotipo mixto o EPOC, nacional e internamente..

### Conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de interés y no se recibió patrocinio de ninguna empresa farmacéutica al momento del desarrollo de la investigación.

### Referencias

- Martínez C, González F, Ramírez J, González I, Alfageme I, Orejas C, et al. Recomendaciones para la evaluación médica de la capacidad laboral en el enfermo respiratorio crónico. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):480-90. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.06.004.
- Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Proyecto latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar. 2006. Disponible en: [http://www.platino-alat.org/docs/libro\\_platino\\_es.pdf](http://www.platino-alat.org/docs/libro_platino_es.pdf)
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):703-8.
- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2016). GOLD; 2016. Disponible en: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
- World Health Organization. World health statistics 2014. 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf)
- Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest*. 2008;134(3):623-7. DOI: 10.1378/chest.07-3059.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31:869-73. DOI: 10.1183/09031936.00111707.
- García-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:129-38. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.10.001
- Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1588-94. DOI: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano J, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2014;50(1):1-16. DOI: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- Sobradillo P, García-Aymerich J, Agustí A. Fenotipos clínicos de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(11):8-11. DOI: 10.1016/S0300-2896(10)70056-9.
- Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. 2005;99(6):670-82. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.11.006.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-35. DOI: 10.1136/thx.2008.108027.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
- Mets OM, Murphy K, Zanen P, Gietema HA, Lammers JW, van Ginneken B, et al. The relationship between lung function impairment and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Radiol*. 2012;22(1):120-8. DOI: 10.1007/s00330-011-2237-9.
- Karadag F, Karul AB, Cildag O, Altun C, Gurgey O. Determinants of BMI in patients with COPD. *Respirology*. 2004;9(1):70-5. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2003.00533.x.
- Yang L, Zhou M, Smith M, Yang G, Peto R, Wang J, et al. Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220 000 men in China. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1027-36. DOI:10.1093/ije/dyq051.
- Cobos-Carbó A, Augustosvsky F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):213-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.09.034.
- Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*. 1995;16(1):62-73. DOI: 10.1016/0197-2456(94)00031-W.

23. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002;48(1):43-9. DOI: 10.1016/S0004-9514(14)60281-6.
24. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2010;35(3):571-7. DOI: 10.1183/09031936.00073609.
25. Mendes de Oliveira J, Leitão Filho F, Malosa Sampaio L, Negrinho de Oliveira A, Pastrello Hirata R, Costa D, et al. Out-patient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(6):401-8. DOI: 10.1186/2049-6958-5-6-401.
26. Duiverman M, Wempe J, Bladder G, Vonk J, Zijlstra J, Kerstjens H, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2011;12:112. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-112>.
27. Chan AW, Lee A, Suen LK, Tam WW. Tai chi Qigong improves lung functions and activity tolerance in COPD clients: a single blind, randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2011;19(1):3-11. DOI: 10.1016/j.ctim.2010.12.007.
28. Dias F, Sampaio L, da Silva G, Gomes E, do Nascimento E, Alves V, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:537-54. DOI: 10.2147/COPD.S50213.
29. Greulich T, Kehr K, Nell C, Koepke J, Haid D, Koehler U, et al. A randomized clinical trial to assess the influence of a three months training program (gym-based individualized vs. calisthenics-based non-individualized) in COPD-patients. *Resp Res*. 2014;15(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-36>.
30. Li S, Li J, Wang M, Xie Y, Yu X, Sun Z, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:197. DOI: 10.1186/1472-6882-12-197.
31. Yamaguti WP, Claudino RC, Neto AP, Chammas MC, Gomes AC, Salge JM, et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):571-7. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.11.026.
32. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology*. 2014;19(2):193-202. DOI: 10.1111/resp.12203.
33. McNamara RJ, McKeough ZJ, McKenzie DK, Alison JA. Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1284-91. DOI: 10.1183/09031936.00034312.
34. Cameron-Tucker HL, Wood-Baker R, Owen C, Joseph L, Walters EH. Chronic disease self-management and exercise in COPD as pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:513-23. DOI: 10.2147/COPD.S58478.
35. Greulich T, Nell C, Koepke J, Fechtel J, Franke M, Schmeck B, et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med*. 2014;14:60. DOI: 10.1186/1471-2466-14-60.
36. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration*. 2014;87(1):63-74. DOI: 10.1159/000352053.
37. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241-9. DOI: 10.1056/NEJMra1411863.
38. COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(6):1-75.
39. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;23;(2):CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
40. Wu W, Liu X, Wang L, Wang Z, Hu J, Yan J. Effects of Tai Chi on exercise capacity and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1253-63. DOI: 10.2147/COPD.S70862.
41. An X, Zhang A, May B, Lin L, Xu L, Xue C. Oral Chinese herbal medicine for improvement of quality of life in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2012;18(8):731-43. DOI: 10.1089/acm.2011.0389.
42. Neves LF, Reis MH, Plentz RD, Matte DL, Coronel CC, Sbruzzi G. Expiratory and expiratory plus inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD: systematic review. *Respir Care*. 2014;59(9):1381-8. DOI: 10.4187/respcare.02793.
43. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, Sorgente A, Destrebecq A, Gigliotti F. Physical training and noninvasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care*. 2014;59(5):709-17. DOI: 10.4187/respcare.02626.
44. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-29. DOI: 10.1111/resp.12070.



45. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D, et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration*. 2012;83(6):499-506 DOI: 10.1159/000329884.
46. Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(1):e84855. DOI: 10.1371/journal.pone.0084855.

# Ablactación temprana como factor de riesgo para neumonía muy grave

## Early ablation as a risk factor for very severe pneumonia

OSCAR VALDELAMAR ESPITIA, MD<sup>1</sup> ELIANA PAOLA VALDERRAMA MARTÍNEZ, MD<sup>2</sup>  
ANDREA CAROLINA ZÁRATE VERGARA, MD<sup>3</sup> IRINA SULEY TIRADO PÉREZ, MD<sup>4</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la neumonía es una entidad frecuente en pediatría y sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En su estudio, se han encontrado factores de riesgo, como la ablactación temprana, que es uno de los más importantes.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** estudio descriptivo y retrospectivo. Se tomaron los datos con base en las historias clínicas de niños menores de 5 años. Los datos fueron almacenados y estudiados en el programa Excel, y mostrados en tablas y porcentajes.

**RESULTADOS:** el estudio tuvo una muestra de 93 historias. Los resultados fueron distribuidos de la siguiente manera: el porcentaje de aquellos que eran menores de 2 meses y presentaron neumonía muy grave fue menor que en el grupo de aquellos mayores de 2 meses a los 5 años: 4,30%, que corresponden a 4 pacientes, y 95,7%, que corresponden a 89 pacientes. En el grupo de pacientes menores de 2 meses con neumonía muy grave que tuvieron o no ablactación temprana es igual. Debido a la escasa población incluida en esta categoría, no es posible determinar una relación de la ablactación temprana como factor de riesgo para la presentación de neumonía muy grave. Según los resultados obtenidos en el estudio, se puede apreciar que, en el grupo de mayores de 2 meses a 5 años, el porcentaje de pacientes enfermos con antecedentes de ablactación temprana fue mayor (58,4%) versus un porcentaje menor (41,5%) de los pacientes que no tenían este antecedente.

**DISCUSIÓN:** evidenciar que más del 50% de la población del estudio presentó neumonía y ablactación temprana indica una relación importante entre esta y la presentación de neumonía muy grave en niños, sobre todo en los mayores de 2 meses hasta los 5 años. Se puede concluir que hay una relación entre ablactación temprana y el padecimiento de una infección respiratoria grave, por lo que la lactancia materna sigue siendo un factor protector contra varias patologías, entre estas, las de afectación respiratoria.

**Palabras claves:** pediatría, neumonía, lactancia materna.

### Abstract

**INTRODUCTION TO:** Pneumonia is a frequent cause in pediatrics that continues to be one of the main causes of morbidity and mortality; in its study, risk factors have been found, so ablation remains a problem.

**MATERIAL AND METHODS:** Descriptive, retrospective study, data considered in the database in clinical records in children under the 5 years, stored data and studies in Excel program shown in tables and percentages.

<sup>1</sup> Médico Pediatra, Universidad de Cartagena. Hospital Infantil “Napoleón Franco Pareja” (HINFP).

<sup>2</sup> Médico Interno, Corporación Universitaria Rafael “Núñez”. Hospital Infantil “Napoleón Franco Pareja” (HINFP).

<sup>3</sup> Médico Epidemiólogo. Residente de Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander.

<sup>4</sup> Médico Epidemiólogo. Magíster en Cuidado Paliativo. Residente, Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander.

#### Autor de correspondencia

Irina Suley Tirado Pérez. El Bosque, Sector F, apartamento 302, torre 9, Floridablanca, Santander. Tel.: +57 (314)559.86.97. Correo electrónico: iri-29@hotmail.com

**Recibido: 01/12/17. Aceptado: 20/12/17.**

**RESULTS:** The study tube a sample of 93 stories, whose result were distributed in the following manner the percentage of those who were under the age of 2 months and had very severe pneumonia been lower than in the group of older than 2 months to 5 years: 4.30%, corresponding to 4 patients and 95.7% corresponding to 89 patients, respectively. Group of patients younger than 2 months with very severe pneumonia that had or not early ab lactacion is the same, due to the scarce population included in this category, it is not possible to determine a relationship of the early ab lactacion as risk factor for the presentation of very severe pneumonia. According to the results of the study can be seen that the percentage of patients with a history of early ab lactacion was higher in the Group of older than two months to 5 years (58.4%) versus one smaller percentage (41.5%) of the patients who did not have this antecedent.

**DISCUSSION:** To show that over 50% of the study population presenting pneumonia and early ab lactacion indicates a significant relationship between this and the presentation of very severe pneumonia in children, mostly over the age of 2 months to 5 years, we can conclude one relationship between early ab lactacion and suffering from a respiratory infection severe, by which breastfeeding continues being a protective factor against several diseases including respiratory involvement.

**Keywords:** pediatric, pneumonia, breast feeding.

## Introducción

La neumonía es un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar, generalmente de tipo infeccioso. Muchos factores se relacionan con la presentación de neumonía muy grave; entre ellos, la ab lactación temprana tiene un aporte importante. Se consideró relevante realizar este proyecto en el Hospital Infantil “Napoleón Franco Pareja” (HINFP) de alta complejidad, en la ciudad de Cartagena, Colombia, teniendo presente que la principal causa de consulta en pediatría es por infecciones respiratorias, entre ellas la neumonía.

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad común potencialmente fatal. La principal causa de muerte en niños de ambos sexos menores de 5 años en los países subdesarrollados y en vía de desarrollo, como el nuestro, es la neumonía muy grave. La lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses disminuye el riesgo de este tipo de neumonía. Actualmente, el promedio de lactancia materna exclusiva para Colombia es de solo 1,8 meses. Este país tiene como compromiso del milenio disminuir la mortalidad infantil en dos tercios.

El desarrollo de este proyecto contribuye a sensibilizar a los trabajadores de la salud, pediatras, residentes, internos, estudiantes, personal de enfermería y otros, sobre la importancia de educar y estimular a las madres lactantes a practicar la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses del nacimiento del niño, contribuyendo así a disminuir la incidencia de neumonía muy grave (1, 2).

## Materiales y métodos

El presente es un estudio retrospectivo de corte transversal realizado en el Hospital Infantil “Napoleón Franco Pareja” durante el período comprendido entre 1 de julio y 31 de diciembre de 2016. Para propósitos de este análisis, la población estudiada se agrupó en dos categorías en función de la edad: menores de 2 meses y mayores de 2 meses hasta 5 años.

La recolección de la información se hizo a partir de historias clínicas, y fue responsabilidad del grupo de investigación del proyecto, a través del uso de encuestas prediseñadas. En 90% se obtuvo los datos a partir de la información aportada por las historias clínicas y el 10% por llamadas telefónicas a los acudientes. Los datos obtenidos se agruparon y tabularon mediante el programa Excel, con elaboración de tablas y porcentajes a partir de los resultados.

Para escoger la muestra, que en este caso fue por conveniencia, de las 800 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de neumonía se identificaron las características clínicas en los niños menores de 2 meses y mayores de 2 meses hasta 5 años; luego se clasificaron según los criterios de neumonía muy grave de la Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), obteniéndose así un total de 93 historias clínicas para realizar el estudio. Después se correlacionó este diagnóstico con el antecedente de ab lactación temprana, definida como la suspensión de la lactancia materna exclusiva antes de los 6 meses re-

comendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Durante la realización del estudio se tuvieron en cuenta los criterios éticos, en los cuales se garantizó la confidencialidad y que la información obtenida solo se utilizara para fines académicos. No se hicieron juicios de valor. Para la obtención de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de neumonía muy grave: definido como la presentación de insuficiencia respiratoria aguda (IRA), más cualquiera de los signos y síntomas consignados en las encuestas
- Pacientes ingresados dentro del período comprendido entre 1 de julio y 31 de diciembre de 2016
- Pacientes con edades comprendidas entre 0 meses y 5 años
- Pacientes con historias clínicas bien diligenciadas (completas).

### Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplieron con los criterios de neumonía muy grave establecidos por AIEPI
- Pacientes ingresados fuera del período de estudio
- Pacientes con edades mayores de 5 años
- Pacientes a los cuales no se les pudo confirmar el tiempo de lactancia materna exclusiva, ya sea porque no se encontraba consignado en la historia clínica o por la imposibilidad de comunicación con el acudiente.

## Resultados

Según los resultados descritos en la **Tabla 1**, el porcentaje de pacientes menores de 2 meses con neumonía muy grave que tuvo o no ablactación temprana es igual. Debido a la escasa población incluida en esta categoría no es posible determinar una relación de la ablactación temprana como factor de riesgo para la presentación de neumonía muy grave en este grupo de edad.

**Tabla 1.** Resultados en los pacientes menores de 2 meses

Sin ablactación temprana		Con ablactación temprana	
Total de historias clínicas	Porcentaje	Total de historias clínicas	Porcentaje
2	2,15%	2	2,15%

El porcentaje de pacientes mayores de 2 meses hasta los 5 años con neumonía muy grave que tuvo ablactación temprana es mayor que los que no tuvieron: 58,4% vs. 41,5%, respectivamente (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Resultado en los pacientes mayores de 2 meses hasta los 5 años

Sin ablactación temprana		Con ablactación temprana	
Total de historias clínicas	Porcentaje	Total de historias clínicas	Porcentaje
37	41,5 %	52	58,4%

En la **Tabla 3** se presentan los 7 signos y síntomas que se tuvieron en cuenta en la encuesta para la clasificación de los pacientes con neumonía muy grave en niños menores de 2 meses, de los cuales se presentaron la saturación de oxígeno menor del 92% en 50% de los casos, e incapacidad para beber líquidos en 50%.

En la **Tabla 4** se presentan los 8 signos y síntomas tenidos en cuenta en la encuesta para la clasificación de los pacientes con neumonía muy grave en niños mayores de 2 meses. Los que se presentaron con mayor frecuencia fueron: retracciones torácicas en 33,33%, seguido de convulsiones en 21,25% y, en una menor frecuencia, se encontró la desnutrición grave en 0,96% de los pacientes.

La razón de prevalencia calculada para el grupo de pacientes con ablactación temprana en niños menores de 2 meses fue de 1; es decir, que en nuestro estudio no se encontró relación entre este factor de riesgo con

**Tabla 3.** Signos y síntomas de neumonía muy grave en pacientes menores de 2 meses

Signo/síntoma	Frecuencia de presentación	Porcentaje
Saturación de oxígeno menor del 92%	2	50%
Incapacidad para beber líquidos	2	50%
Somnolencia importante con dificultad para despertar al niño	-	0%
Fiebre	-	0%
Hipotermia	-	0%
Vomita todo	-	0%
Taquipnea >60 rpm	-	0%
Disminución importante del apetito	-	0%
Presencia de convulsión	-	0%

**Tabla 4.** Signos y síntomas de neumonía muy grave en pacientes mayores de 2 meses hasta 5 años

Signo/síntoma	Frecuencia de presentación	Porcentaje
Saturación de oxígeno menor del 92%	15	7,24%
Cianosis	12	5,79%
Somnolencia importante con dificultad para despertar al niño	26	12,56%
Incapacidad para beber líquidos	9	4,34%
Vomita todo	30	14,49%
Desnutrición grave	2	0,96%
Presencia de convulsión	44	21,25%
Presencia de retracciones torácicas profundas	69	33,33%

la presentación de neumonía muy grave. Sin embargo, para el grupo de pacientes mayores de 2 meses hasta los 5 años, la razón de prevalencia fue de 1,4; lo que significa que los pacientes que tienen ablactación temprana poseen un riesgo de 40% de presentar neumonía muy grave con respecto a los pacientes sin ablactación temprana.

### Discusión

Según los resultados obtenidos en el estudio se puede deducir que existe una relación importante entre la ablactación temprana y la presentación de neumonía muy grave en niños; en especial, en los mayores de 2 meses hasta los 5 años. Esto demuestra que la lactancia materna hasta la edad sugerida por la OMS protege al niño en las primeras etapas de vida frente a infecciones respiratorias. Cabe destacar que no se halló esta relación en los menores de 2 meses, probablemente la razón que explicaría este hecho es la no obtención de una muestra epidemiológicamente significativa en este grupo etario (2, 3).

Según un estudio realizado por la Facultad de Salud Pública, Escuela de Medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador, se determinó la ablactación temprana como un factor de riesgo para desarrollar neumonía, principalmente en niños menores de 5 años, debido a que la leche materna protege contra infecciones respiratorias a través de ciertos mecanismos, incluidos sustancias antivirales, antibacterianas, células inmunológicamente activas y los estimulantes del sistema inmunológico de los infantes. Según los resultados arrojados no sucede lo mismo con los niños que recibieron leche artificial sola o en conjunto con la leche materna, que representan el 13,5%, y aquellos sometidos al destete prematuro antes de los 6 meses, que alcanzan el 14,2% (4-6).

Dicho estudio respalda los resultados obtenidos en nuestro proyecto de investigación, el cual tiene como esencia revalorar la importancia de la lactancia materna exclusiva al menos los 6 primeros meses de vida del niño, siendo ideal, insustituible, suficiente, oportuna y adecuada (7-9). Finalmente es posible demostrar que

la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses es recomendable, aceptada y avalada por la Organización Mundial de la Salud como factor protector importante para la prevención de infecciones respiratorias grave en los niños (10, 11).

### Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en el estudio se puede concluir que existe una relación entre la ablactación temprana y la presentación de neumonía muy grave en los pacientes mayores de 2 meses hasta los 5 años, encontrando un 40% más de riesgo de presentar neumonía muy grave en estos pacientes, con respecto a aquellos sin ablactación temprana. En los pacientes menores de 2 meses no se encontró la relación entre ablactación temprana y la presentación de neumonía muy grave. Se concluyó que el signo de neumonía muy grave que con mayor frecuencia se presentó fue el de las retracciones torácicas profundas en 33,3%, seguido de convulsiones en 21,2%.

Con este estudio se apoya la recomendación de la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad formulada por la OMS, ya que es un factor protector importante para la prevención de infecciones respiratorias graves y para la protección del niño frente a enfermedades infecciosas respiratorias graves, mediante el aporte de inmunoglobulinas y anticuerpos que aumentan la respuesta inmunitaria.

### Agradecimientos

A los siguientes colaboradores que hicieron posible dicha investigación: Danilo Cambronell C, Mayra Castilla M, Yorleidis Díaz G, Arniel Hernández M, Lili Hernández S, José Martínez G, Liceth Mercado S, Mónica Quintero G, Karen Tejada A, Luis Torres V, José Villalba G.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;e1-52. Doi: 10.1093/cid/cir531.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346:429-437. DOI: 10.1056/NEJMra011994.
- Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad de niños de 1 mes a 17 años. 2010.
- Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge MJ. UNICEF, Division of Communication and World Health Organization. Pneumonia: the forgotten killer of children. New York: UNICEF. Geneva World Health Organization. 2006.
- Isturiz R, Luna C, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e852-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.02.2262.
- Martín AA, Moreno-Pérez D, Miguélez SA, Gianzo JA, García ML, Murua JK, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(3):162e1-18. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.09.011.
- Agudelo A, Manotas M, Vásquez C. Neumonía adquirida en la comunidad en niños. *Precop SCP*. 2010;10(3):16-27.
- Úbeda Sansano MI, Murcia García J, Asensi Monzó MT. Neumonía adquirida en la comunidad. *Protocolos del GVR (publicación P-GVR-8)*. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/gvr/protocolo-neumonia-2011.pdf>
- Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia. 2.a edición. Bogotá, Colombia: Organización Panamericana de la Salud; 2015.
- McInerney T, Adam H, Campbell D, Kamat D, Kelleher K, Hoekelman R. Tratado de pediatría. New York: Médica Panamericana. 2011.
- Ministerio de Protección Social. Plan decenal lactancia materna 2010-2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/plan-decenal-lactancia-materna.pdf>

# Inhaladores de acción larga

## Long-acting bronchodilators

DIEGO SEVERICHE HERNÁNDEZ, MD<sup>1</sup> DIEGO F. SEVERICHE BUENO, MD<sup>2</sup>  
DAVID FELIPE SEVERICHE BUENO, EM<sup>3</sup> MARÍA TERESA VARGAS CUERVO EM<sup>4</sup>

### Resumen

Hoy día, en el mundo, los inhaladores de acción larga son herramientas fundamentales para el tratamiento de las enfermedades broncoobstructivas. Su uso está avalado por consensos internacionales ampliamente difundidos y reconocidos mundialmente, como son las Guías GINA 2017 y las Guías GOLD 2017, entre otros. En Colombia, desde hace varios años, la comunidad médica dispone de varias presentaciones comerciales de inhaladores solos o en diferentes combinaciones. Por tanto, se consideró pertinente realizar una revisión de los conceptos fisiológicos fundamentales, de los principios farmacológicos, de los mecanismos de acción, de la farmacodinamia y farmacocinética. Igualmente, con base en la evidencia disponible al momento de la realización de este artículo, se revisarán las indicaciones clínicas para su uso en las diferentes enfermedades broncoobstructivas.

**Palabras clave:** broncodilatadores; anticolinérgicos; betaagonistas; mecanismo de acción; farmacodinamia; farmacocinética.

### Abstract

The long-acting inhalers, are nowadays, fundamental tools for the treatment of broncho-obstructive diseases. Its use is guaranteed by international consensus widely spread and recognized worldwide such as the GINA 2017 Guidelines and GOLD 2017 Guidelines, among others. In Colombia many commercial presentations have been available to the medical community for several years, either in single presentations or in different combinations. Therefore, it was considered relevant to conduct a review of the fundamental physiological concepts, pharmacological principles, mechanisms of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics and based on the available evidence at the moment of the realization of this article, the clinical indications for their use in the different broncho-obstructive diseases is reviewed.

**Keywords:** Long-acting bronchodilators; anticholinergics; beta-agonist; mechanism of action; pharmacodynamics; pharmacokinetics.

<sup>1</sup> Médico Internista, Neumólogo e Intensivista. Especialista en Bioética y Educación Médica. Docente, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Médico especialista adscrito de la Clínica del Country, Clínica Shaio, Bogotá. Médico especialista de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital San Rafael de Tunja. Médico especialista de la Unidad de Cuidado Intensivo e Intermedio del Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Residente I de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de X semestre, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Médico Interno, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: diego-sev5879@gmail.com

**Recibido: 12/10/17. Aceptado: 12/12/17.**

## Primera parte: generalidades, mecanismo de acción, farmacodinamia, farmacocinética y perfil de seguridad

Los medicamentos inhalados de acción larga y ultra larga son una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con enfermedades bronco-obstructivas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma bronquial (1-3). Hay dos grupos principales: los agonistas  $\beta_2$  y los anticolinérgicos.

### Agonistas $\beta_2$

#### Generalidades

Los agonistas  $\beta_2$  son los medicamentos más usados a nivel mundial para el manejo del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según su inicio de acción, los agonistas  $\beta_2$  se clasifican en: agonistas de acción corta, de acción larga y de acción ultra larga (4). Los agonistas modernos de los receptores  $\beta_2$  se desarrollaron a partir del trabajo de Lands y colaboradores quienes categorizaron los receptores  $\beta$  en tipo 1 y 2, produciendo un aumento del interés en el desarrollo de medicamentos que actuaran sobre los receptores  $\beta_2$  de los pulmones (5).

#### Mecanismo de acción

Los receptores  $\beta_2$  pertenecen a la familia de proteínas G transmembrana. Cuando el receptor se activa, el trímero del receptor conocido como proteína Gs se disocia en una subunidad alfa y un dímero  $\beta/\gamma$ . La subunidad alfa se une y activa la adenilciclase, aumentando los niveles de AMPc que activan la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG). La PKA fosforila la cinasa de la cadena ligera de miosina, lo que genera que no pueda mantener el tono, produciendo la relajación del tejido bronquial. El receptor  $\beta_2$  también es fosforilado por las cinasas liberadas, lo que facilita que se una a las  $\beta$  arrestinas, las cuales desensibilizan el receptor al desacoplarlo de la proteína Gs, lo que promueve su internalización, que puede generar dos efectos: que sea reciclado después de una desfosforilación enzimática o destruido por lisosomas (4, 6, 7).

Además de la distribución en el músculo bronquial, los receptores  $\beta$  están presentes en algunas células inflamatorias, como los mastocitos, linfocitos, neutrófi-

los y macrófagos. La activación de los receptores  $\beta$  en los mastocitos lleva a una disminución en la producción de histamina y de interleucinas proinflamatorias por las demás células, lo que provoca un efecto broncoprotector previo a la exposición de un gatillo (6).

#### Farmacodinamia y farmacocinética

La acción del salbutamol, un agonista  $\beta_2$  de acción corta, inicia aproximadamente a los 5 minutos de su administración por vía inhalada, y tiene una duración aproximada de 6 horas. En cambio, el salmeterol, un agonista  $\beta_2$  de acción larga, tiene un aumento clínico significativo del VEF<sub>1</sub> a los 30-50 minutos de su aplicación, y el formoterol a partir de los 5 minutos. El pico de acción del salmeterol ocurre entre las 2 a 4 horas desde su administración, en comparación con el formoterol que tiene su pico a la hora. La duración de ambos agonistas  $\beta_2$  de acción larga es de aproximadamente 12 horas, por lo que los intervalos entre las dosis del salmeterol y formoterol deben ser de 12 horas (3, 4, 6, 8).

Con respecto a arformoterol su inicio de acción es aproximadamente a los 7 minutos, con una duración aproximada de 12 horas (9). El indacaterol, junto con vilanterol, tiene un inicio de acción similar al formoterol, con una duración de su efecto superior a las 24 horas, motivo por el cual se puede administrar 1 vez al día (10-13). Es importante mencionar que el indacaterol puede tener un mejor perfil de seguridad cardiovascular (14). Con respecto al olodaterol, su duración también supera las 24 horas y su inicio de acción varía entre 7 minutos y 2 horas, según la dosis administrada y la función hepática de los pacientes (15-18).

#### Perfil de seguridad

El buen perfil de seguridad de los agonistas  $\beta_2$  es gracias a la baja densidad de receptores  $\beta_2$  en otros tejidos diferentes a los bronquios, como el músculo y corazón. Además de esto, por ser agonistas parciales, su eficacia intrínseca es menor del 5% comparado con epinefrina. Por lo anterior, estos medicamentos tienen un efecto marcadamente importante sobre las paredes bronquiales, las cuales tienen una alta densidad de receptores  $\beta_2$  y no sobre otras células, en especial si se administran por vía inhalada (6, 19).



Uno de los efectos adversos más comunes es el temblor. Según lo propenso que sea el individuo, el efecto será más marcado, aunque en general esta reacción es bien tolerada en la mayoría de pacientes, siendo la población mayor un poco más sensible que la general. Este evento adverso depende de la dosis, por lo que suele verse en las crisis agudas cuando se administran dosis altas o en aquellos pacientes con uso infrecuente o intermitente de agonistas  $\beta_2$  (6, 20).

Otra de las desventajas del uso de agonistas  $\beta_2$  es el desarrollo de taquifilaxia; en especial, la pérdida del efecto broncoprotector parece ser más marcado con los agonistas de acción larga que con aquellos de acción corta; sin embargo, este efecto se ha documentado principalmente en los asmáticos (6, 21).

En cuanto al sistema cardiovascular que posee los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , los efectos adversos reportados son: desarrollo de palpitaciones o taquicardia sinusal. La taquicardia es una reacción adversa que preocupa principalmente en aquellos pacientes con enfermedades cardíacas de base (6). Los estudios realizados han mostrado evidencia contradictoria, ya que en algunos estudios no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, y en otros existe un posible incremento del riesgo (22, 23). En general se ha observado una adecuada tolerancia de los pacientes con patología cardíaca de base, pero aún falta evidencia para determinar su perfil de seguridad (6, 24).

Otro efecto cardiovascular reportado con los agonistas  $\beta_2$  es la prolongación del segmento QT. El salmeterol y formoterol pueden prolongarlo, pero este efecto solo se ha visto con dosis mayores de las recomendadas en las guías. El adicionar un agonista  $\beta_2$  corto a un agonista  $\beta_2$  de acción larga no parece tener un efecto potenciador sobre la prolongación del segmento QT o el desarrollo de taquicardia sinusal (25-27).

La hipopotasemia es un efecto que se desarrolla por la interacción entre el dímero  $\beta/\gamma$  con los canales de potasio, generando la entrada de potasio a la célula. Este efecto depende de la dosis administrada, por lo cual, a mayores dosis, mayor es el riesgo de desarrollar hipopotasemia. Se estima que el salmeterol y formoterol pueden disminuir 0,45 mEq/L el potasio sérico (6, 28).

## Anticolinérgicos

### Generalidades

El mecanismo colinérgico, incluido nervios y receptores muscarínicos, desempeña un papel fundamental en los pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica debido a que estas patologías tienen una respuesta exagerada ante la presencia de varios estímulos (gatillos) que se pueden mediar por la activación de receptores colinérgicos. Dado lo anterior, el uso de los inhaladores anticolinérgicos de corta (ipratropio) y larga acción (tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio) actualmente ha tomado fuerza para el manejo de ambas patologías (6, 29).

### Mecanismo de acción

El músculo liso de las vías aéreas expresa receptores  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ . Los receptores  $M_3$  tienen un rol más importante en la contracción del músculo liso y, además de lo anterior, están presentes en las glándulas submucosas, por lo cual son los principales receptores que median la producción de moco (6, 30). Cuando la acetilcolina interactúa con estos receptores se produce un aumento del GMPc, lo que genera una contracción del músculo liso bronquial. Los anticolinérgicos son antagonistas que impiden la unión de la acetilcolina con el receptor muscarínico, disminuyendo así los niveles de GMPc. Los anticolinérgicos inhalados no son capaces de difundirse a través de la membrana de las células, por lo cual se localizan principalmente en las vías áreas y pulmonares, provocando así que su efecto sea directamente proporcional a la acumulación en las vías áreas, más que por un efecto sistémico. Los inhaladores anticolinérgicos tienen una afinidad con los receptores  $M_1$ ,  $M_3$  y una leve afinidad con los receptores  $M_2$ , el cual es un autorreceptor que inhibe la secreción de acetilcolina (6).

A diferencia del ipratropio, los nuevos anticolinérgicos tienen mayor afinidad y selectividad por los receptores  $M_3$  dado que su disociación del receptor se demora más, comparado con la disociación de los receptores  $M_1$  y  $M_2$ . Esta selectividad cinética por los receptores  $M_3$  genera un antagonismo más selectivo, lo cual provoca que su acción broncodilatadora sea más prolongada y permite que se pueda administrar 1 vez

al día (29, 31). Es importante tener en cuenta que los receptores  $M_3$  también están vinculados con proteínas G inhibitoras (Gi) y GqG que pueden tener un efecto antagonista sobre los receptores  $\beta_2$ ; por lo cual, el uso de inhaladores anticolinérgicos puede tener un efecto sinérgico sobre los inhaladores  $\beta_2$  agonistas (4).

### Farmacocinética

El tiotropio se puede administrar con intervalos de dosis de 12 a 24 horas. Su acción comienza a partir de los 15 minutos, y su efecto máximo se logra a las 4 horas. La duración de su acción se puede prolongar hasta por 36 horas (6). Con respecto al glicopirronio y umeclidinio, ambos tienen una duración superior a las 24 horas, por lo que se pueden administrar 1 vez al día (11, 12, 32-35). A diferencia de los anteriores, y partir de los estudios clínicos de fase III, el aclidinio se debe administrar 2 veces al día con dos opciones de administración: 200 y 400  $\mu\text{g}$  2 veces al día (13, 36, 37).

### Perfil de seguridad

Por su mínima difusión en la circulación sistémica, los anticolinérgicos inhalados tienen pocos efectos adversos. No se han visto reacciones sobre el sistema cardiovascular, incluso con dosis elevadas; sin embargo, con el inicio de estudios importantes con tiotropio se comenzaron a reportar posibles efectos cardiovasculares adversos, y un posible riesgo de desarrollar eventos cerebro vasculares (ACV), lo cual se evidenció de forma teórica en el metaanálisis de Singh. Esto llevó a la FDA a analizar dicho trabajo, así como los resultados del estudio clínico más importante del tiotropio: el estudio UPLIFT. En 2010 se llegó a la conclusión que durante el trabajo de Singh se cometieron algunos errores en la metodología, que pudieron favorecer la posible asociación con ACV; mientras que los datos del estudio UPLIFT no mostraron una relación con ACV o eventos cardiovasculares; luego de esto, la FDA emitió un comunicado aclarando que no había evidencia suficiente para demostrar dichas asociaciones (38-41).

El efecto adverso más común es la presencia de boca seca, que ocurre aproximadamente en 10% a 15% de los pacientes (29, 42). En raras ocasiones se ha visto que puede empeorar los síntomas de obstrucción urinaria en pacientes con dicha patología base. También

se ha asociado con empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado en pacientes cuyos ojos hayan estado expuestos a nebulización (6, 43).

## Segunda parte: uso clínico y evidencia

### Uso clínico en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

#### Agonistas $\beta_2$ de acción larga (LABA)

Los agonistas  $\beta_2$  de acción larga producen un efecto broncodilatador mayor de 12 horas. Hay varios estudios que demostraron un beneficio en los pacientes con EPOC (12, 44-48). En el metaanálisis realizado por Kew y colaboradores, realizado con 26 estudios y un total de 14 939 pacientes que recibían agonistas  $\beta_2$  de acción larga 2 veces al día, se observó que la mayoría de estudios tenía una duración aproximada de 3 meses a 3 años con una media de 6 meses. La evidencia de calidad moderada demostró que el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga mejoraba la calidad de vida de los pacientes, según lo evidenciado a partir del cuestionario SGRQ para la evaluación de la disnea, y que también había una reducción en el número de exacerbaciones con necesidad de hospitalización. Asimismo, se estableció que los pacientes bajo esta terapia que cursaban con una exacerbación necesitaron menos días de antibiótico y corticoterapia. En cuanto a la función pulmonar se pudo establecer un aumento de 73 mL de  $\text{VEF}_1$  y no se observó que el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga se asociara con un aumento de la mortalidad (49, 50).

A través de múltiples estudios, el salmeterol y formoterol demostraron que mejoran la función pulmonar, disnea y calidad de vida (51, 52). De forma precisa, el salmeterol se asocia con una disminución en el número de hospitalizaciones por exacerbaciones, como se evidenció en el estudio TORCH realizado en 6112 pacientes con una dosis diaria de 100  $\mu\text{g}$  fraccionada en 2 tomas y comparada con el grupo placebo (53). Con respecto al arformoterol, al ser un agonista  $\beta_2$  de acción larga, es una alternativa importante para el manejo de los pacientes con EPOC. Por estudios *in vitro*, en teoría puede ser más efectivo que el formoterol y con menos efectos adversos; sin embargo, aún no hay estudios comparativos, por lo cual no se puede recomendar su uso por encima de formoterol (9).

Ahora, cuando se habla de los nuevos agentes en el mercado, el indacaterol tiene varios estudios que muestran sus beneficios. En el metaanálisis de Cope y colaboradores se documentó un aumento de 152 mL en la VEF<sub>1</sub> con una dosis de 150 µg, y de 160 mL con una dosis de 300 µg, con una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes a partir del cuestionario SGRQ (14, 54).

El vilanterol es otro de los nuevos agonistas β<sub>2</sub> de acción larga disponibles en el mercado. En varios estudios se mostró su adecuada tolerancia y eficacia en el manejo de pacientes con EPOC, con aumentos significativos del VEF<sub>1</sub> con respecto al placebo. Cabe mencionar que comercialmente no existe como monoterapia sino en forma de terapia combinada con umeclidinio o fluticasona (10, 55, 56).

El olodaterol, el más nuevo de la familia, tiene la ventaja que, tanto en estudios *in vitro* como en estudios clínicos, tuvo una duración de su acción por más de 24 horas a partir de una dosis única, con un adecuado perfil de seguridad y mejoría significativa en la calidad de vida y VEF<sub>1</sub> (15-17).

### **Anticolinérgicos de acción larga (LAMA)**

Los anticolinérgicos de acción larga incluyen tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio. El tiotropio es el que lleva más tiempo disponible y tiene más estudios. Este mostró que disminuye los síntomas y que puede reducir las exacerbaciones un 20% a 25% junto con las hospitalizaciones (38, 57, 58).

A partir del metaanálisis de Barr y colaboradores, que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 6584 pacientes, se estableció que el tiotropio redujo el número de exacerbaciones y hospitalizaciones cuando se comparó con placebo o ipratropio. También se observó una mejoría en cuanto a la calidad de vida y disminución de los síntomas. Es importante resaltar que se evidenció un aumento del VEF<sub>1</sub> y CVF en aquellos pacientes que se trataron con tiotropio comparado con placebo, ipratropio y agonistas β<sub>2</sub> de acción larga a los 6 y 12 meses (59). También, a partir del estudio realizado por Kesten y colaboradores se puntualizó que puede potenciar los efectos benéficos de la rehabilitación pulmonar (60). En cuanto a su comparación con salmete-

rol, el trabajo realizado por Vogelmeier y colaboradores mostró que, en aquellos pacientes con un GOLD estadio II, el tiotropio prolongaba más el tiempo con respecto a la aparición de la primera exacerbación, así como a la primera hospitalización, además de una disminución en el número de exacerbaciones por año (61).

Con respecto al aclidinio, el estudio ATTAIN, realizado en 828 pacientes con una dosis de 200 µg y 400 µg administrados 2 veces al día, mostró un efecto broncodilatador significativo con un aumento del VEF<sub>1</sub> de 99 mL y 128 mL, respectivamente; y con una mejoría de la disnea y adecuada tolerancia comparado con placebo (37).

El glicopirronio, uno de los anticolinérgicos más investigados actualmente, cuenta con varios estudios sobre sus efectos benéficos en los pacientes con EPOC (32, 33, 62). El estudio GLOW mostró que su administración única diaria proveía un efecto broncodilatador de más de 24 horas, además de mejorar los síntomas y estado de salud del paciente. Además de lo anterior se observó una disminución en el número de episodios y del riesgo de tener una exacerbación moderada a grave; también se demostró que el glicopirronio era capaz de causar una reducción de la hiperinflación dinámica y un aumento en la tolerancia de ejercicio de los pacientes. Cuando se comparó directamente con tiotropio, el glicopirronio tuvo efectos similares en cuanto a broncodilatación y mejoría de los síntomas con un inicio de acción más rápido sin aumento de los efectos adversos (32-34).

Por último, en el estudio realizado por Decramer y colaboradores en 258 pacientes con EPOC usando dosis de 125 µg, 250 µg y 500 µg de umeclidinio, administradas 1 vez al día, se mostró un aumento significativo del VEF<sub>1</sub> con disminución en la necesidad del uso de salbutamol de rescate y mejoría de la CVF con todas las dosis, sin evidencia de efectos adversos aparentes (35).

### **Terapia combinada**

La terapia combinada hace referencia a la combinación de un LABA con un corticoide inhalado (ICS) o un LAMA (63). En el estudio TORCH de 6112 pacientes con EPOC moderado a grave se observó que la combinación de salmeterol/fluticasona era más efectiva para mejorar la función pulmonar y disminuir las

exacerbaciones con otro agente de manera individual; junto con el trabajo de Briggs y colaboradores mostró ser más costo efectivo (53, 64). En el estudio INSPIRE, en donde se comparó salmeterol/fluticasona con tiotropio en 1323 pacientes durante un período de 2 años, la mortalidad observada fue menor en el grupo de salmeterol/fluticasona, además de evidenciar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (65).

Actualmente está tomando más fuerza la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción larga (LABA) junto con un anticolinérgico de acción larga (LAMA). Sin embargo, no hay muchos estudios que comparen la combinación LABA/LAMA con LABA/ICS. Existen 3 combinaciones de LABA/LAMA que se han aprobado recientemente para el tratamiento de los pacientes con EPOC: glicopirronio/indacaterol en Europa, Japón y otros países, incluido el nuestro; umeclidinio/vilanterol en Estados Unidos y Colombia; y formoterol/aclidinio aprobado en Europa. Todas las combinaciones demostraron tener efectos positivos en cuanto a la broncodilatación cuando se compararon con sus componentes individuales (66, 67).

El glicopirronio/indacaterol mostró tener una broncodilatación superior y mejores desenlaces clínicos cuando se comparó con sus componentes individuales, al igual que comparado con tiotropio y salmeterol/fluticasona (67-72). Umeclidinio/vilanterol también demostró tener un efecto broncodilatador superior comparado con placebo y tiotropio, al igual que mejores desenlaces clínicos (73, 74). Con respecto a su perfil de seguridad no se observaron cambios con respecto a sus componentes individuales (75-77). Tanto el umeclidinio/vilanterol como glicopirronio/indacaterol tienen la ventaja de que se pueden administrar 1 vez al día, lo cual favorece una mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes (66). Dados los resultados positivos de los diferentes estudios con umeclidinio/vilanterol y glicopirronio/indacaterol en pacientes con EPOC se han incluido como alternativas terapéuticas en las guías actuales de tratamiento.

Existe evidencia que muestra que la combinación de LABA/LAMA puede ser tan efectiva como la de LABA/ICS en el manejo de pacientes con EPOC GOLD B por los resultados del estudio ILLUMINA-

TE, y además que el glicopirronio/indacaterol tiene efectos significativos sobre la función pulmonar de los pacientes, con una reducción importante de los síntomas cuando se compara con salmeterol/fluticasona en individuos con bajo riesgo de exacerbaciones, pero que son muy sintomáticos (66-68).

Con respecto a la combinación formoterol/aclidinio hay dos grandes estudios clínicos, estos son ACLIFORM-COPD y AUGMENT-COPD, que reunieron en total 3421 pacientes con EPOC moderado a grave estable, estos mostraron que esta combinación tiene un efecto positivo sobre la función pulmonar y disnea referida por los pacientes. Al igual que las anteriores combinaciones se demostró que su combinación es más eficaz que la monoterapia de cualquiera de sus componentes. Este, a diferencia de los otros, se administra 2 veces al día (78, 79).

## Uso clínico en pacientes con asma

### **Agonistas $\beta_2$ de acción larga (LABA)**

Los LABA tienen poca utilidad en el manejo de pacientes con crisis asmáticas, dado su inicio de acción más tardío, comparado con los SABA; sin embargo, en aquellos pacientes con un control inadecuado de sus síntomas, a pesar del manejo médico instaurado, su combinación con corticoides inhalados puede mejorar los síntomas y la eficacia de los ICS (11). En los pacientes asmáticos, los dos más usados son salmeterol y formoterol; este último tiene un inicio de acción más corto comparado con el salmeterol; por lo cual, teóricamente se puede usar en las exacerbaciones, pero ambos mostraron ser capaces de mejorar la función pulmonar, y de reducir los síntomas y frecuencia de las exacerbaciones (11, 80). Lo anterior se observó mediante el metaanálisis de Walters que incluyó 42 333 pacientes. En este trabajo, en donde en 50 estudios se usó salmeterol y en 17 formoterol, se estableció que el uso de los LABA mejoraba el pico espiratorio flujo (PEF) al igual que se notó un aumento del VEF<sub>1</sub> con disminución de los síntomas y menor uso de medicamentos de rescate, con mejoría en los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes, sin evidenciarse una diferencia entre aquellos pacientes que usaban LABA/ICS o únicamente LABA (80).

Con respecto a su seguridad, el estudio SMART, que incluyó 26 000 pacientes y con dos brazos (salmeterol vs. placebo), no mostró diferencias significativas en el riesgo de muerte por cualquier causa en ninguno de los dos brazos. Sin embargo, un subanálisis de los subgrupos identificó un ligero aumento de la mortalidad, en especial en pacientes de raza afroamericana que, cabe mencionar, tenían un peor control de sus síntomas, previo al estudio, y un menor uso de ICS comparado con los pacientes de raza blanca (81). Es importante destacar que el uso de LABA con corticoides inhalados en el mismo dispositivo de administración mostró ser seguro y eficaz en el manejo de pacientes asmáticos (82).

Existe cierta preocupación con respecto al uso de los LABA en aquellos pacientes que presenten polimorfismos en el receptor  $\beta_2$ ; en especial, aquellos con polimorfismo Arg/Arg en el codón 16 (B16), que son pacientes más sintomáticos, estos requieren mayores dosis de  $\beta_2$  de rescate y tienen valores más bajos de PEF y VEF<sub>1</sub>, en algunos estudios se sugiere que esto es debido a un deterioro de su función pulmonar cuando se usan los LABA; sin embargo, los resultados de estos estudios son inconsistentes. Dado lo anterior se realizó el estudio LARGE, el cual demostró un beneficio con el uso de LABA/ICS sin importar el genotipo B16 que tuvieran los pacientes (83-85).

A pesar de esto, dado que aún no está claro el perfil de seguridad con respecto al uso de los LABA como monoterapia en pacientes con asma, lo recomendado es usarlos de manera controlada, tratando de retirarlos en aquellos pacientes que ya no tienen la indicación, y siempre intentando administrarlos junto con un corticoide inhalado, informando a los pacientes en toda ocasión sobre sus posibles efectos adversos en caso de usarlos como monoterapia (86).

### **Anticolinérgicos de acción larga (LAMA)**

Los LAMA se consideran como segunda línea en aquellos pacientes con asma (11). A partir de los estudios clínicos y preclínicos de la fisiopatología del asma se determinó que el tono parasimpático mediado por los colinérgicos contribuye a la contracción del músculo liso bronquial, produciendo una estrechez de las vías respiratorias. Dado lo anterior, desde el punto de

vista fisiopatológico, el uso de anticolinérgico parece sensato y adecuado (87).

El tiotropio podría tener un beneficio en aquellos pacientes con EPOC y asma concomitante, así como en pacientes con asma sin presencia de eosinófilos en esputo, según lo expuesto por Iwamoto y colaboradores (88, 89). En el estudio de Bateman y colaboradores realizado en pacientes asmáticos con el genotipo B16 Arg/Arg, el tiotropio mostró ser más efectivo comparado con el placebo, e igual de efectivo al salmeterol, lo cual abre nuevas oportunidades de investigación y muestra una alternativa de manejo debido a la preocupación actual sobre la seguridad de los LABA en los pacientes con el genotipo B16 Arg/Arg (90). Existen dos estudios adicionales que demostraron un posible rol del tiotropio como un ayudante en el manejo de aquellos pacientes con asma moderada a grave que ya se encuentran en manejo con LABA/ICS (91, 92).

En el estudio realizado por Peters en 2010, con un total de 210 pacientes con asma leve a moderada con control inadecuado y dosis bajas de ICS, se evidenció que el tiotropio junto con un ICS vs. la adición de un LABA al ICS o el aumento al doble de la dosis del ICS mostró incremento de la función pulmonar con mejoría de los síntomas y eficacia similar al LABA/ICS (91). El estudio publicado en 2011 por Kerstjens y colaboradores, que incluyó 100 pacientes con asma mal controlada a pesar del uso de ICS/LABA, mostró que la adición de tiotropio a la terapia de LABA/ICS mejoraba la función pulmonar a las 24 horas, y que podía ser una alternativa en aquellos pacientes mal controlados a pesar del manejo médico establecido (92).

### **Recomendaciones actuales**

El uso de agonistas  $\beta_2$  de acción larga y de anticolinérgicos de acción larga es el manejo alternativo para los pacientes con EPOC categoría A; para los grupos (B, C y D) es la primera línea de manejo. Es importante mencionar que la recomendación con nivel de evidencia A es que los inhaladores de acción larga se prefieran por encima de aquellos de acción corta (12).

En cuanto a los pacientes asmáticos, el uso de  $\beta_2$  de acción larga se recomienda en aquellos con persistencia de síntomas que no responden al manejo con un  $\beta_2$

de acción corta junto con un corticoide inhalado. La recomendación es administrarlo junto con un corticoide en alguna de las presentaciones disponibles comercialmente. En cuanto al uso de anticolinérgicos se debe considerar en pacientes que persistan con mal control de los síntomas a pesar del manejo con LABA/ICS. Se debe resaltar que la guía solo menciona la administración de tiotropio y que no la recomienda en menores de 12 años (11).

## Referencias

- Lindenauer PK, Shieh MS, Pekow PS, Stefan MS. Use and outcomes associated with long-acting bronchodilators among patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1186-94. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-311OC.
- Fink JB, Colide GL, Hodder R. Inhaler devices for patients with COPD. *COPD*. 2013;10(4):523-35. DOI: 10.3109/15412555.2012.761960.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.125.1.249>.
- O'Byrne PM, Sears MR. Inhaled  $\beta_2$  agonist. En: Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al (editores). *Middleton's allergy principles and practice*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014. p. 1534-41.
- Lands AM, Luduena FP, Buzzo HJ. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci*. 1967;6(21):2241-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(67\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(67)90031-8).
- Kraft WK, Leone FT. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. En: Waller D, Sampson T. *Pharmacology and therapeutics*. 5.a edición. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2009. p. 417-34.
- Matera M, Calzetta L, Cazzola M.  $\beta$ -adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs*. 2013;73(15):1653-63. DOI: 10.1007/s40265-013-0120-5.
- Mohamed MH, Lima JJ, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1999;19:157-61. DOI: 10.1592/phco.19.3.157.30925.
- Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Nebulized arformoterol: what is its place in the management of COPD? 2013;7(2):81-6. DOI: 10.1177/1753465812465784.
- Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):256-64. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.12.001.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017. Disponible en: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Disponible en: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
- Cazzola M, Beeh K, Price D, Roche N. Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:68-78. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.02.007.
- Murphy L, Rennard S, Donohue J, Molimard M, Dahl R, Beeh K, et al. Turning a molecule into a medicine: the development of indacaterol as a novel once-daily bronchodilator treatment for patients with COPD. *Drugs*. 2014;74(14):1635-57. DOI: 10.1007/s40265-014-0284-7.
- Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-weeks studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:629-45. DOI: 10.2147/COPD.S61717.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697-714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
- Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E. The 24-hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pulm Respir Med*. 2014;4:196. DOI: 10.4172/2161-105X.1000196.
- Kunz C, Luedtke D, Unseld A, Hamilton A, Halabi A, Wein M, et al. Pharmacokinetics and safety of olodaterol administered with the Respimat soft mist inhaler in subjects with impaired hepatic or renal function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:585-95. DOI: 10.2147/COPD.S94234.
- Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, Dickey BF. Beta-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1353-8. DOI: 10.1164/rccm.2109060.
- Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):586-92. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3.586.
- Larj MJ, Bleecker ER. Effects of beta2-agonists on airway tone and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):S304-12. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.130045>.

22. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest*. 2003;123(6):1817-24. DOI: 10.1378/chest.123.6.1817.
23. Murray JJ. Cardiovascular risks associated with beta-agonist therapy. *Chest*. 2005;127:2283-5. DOI: 10.1378/chest.127.6.2283-a.
24. Gershó A, Croxford R, Calzavara T, To T, Stanbrook M, Upshur R, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1175-85. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
25. Crane J, Burgess C, Beasley R. Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol, and isoprenaline. *Thorax*. 1989;44:136-40. DOI: 10.1136/thx.44.2.136.
26. Nathan RA, Seltzer JM, Kemp JP, Chervinsky P, Alexander WJ, Liddle R, et al. Safety of salmeterol in the maintenance treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:243-8.
27. Bremner P, Woodman K, Burgess C, Crane J, Purdie G, Pearce N, et al. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J*. 1993;6(2):204-10.
28. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest*. 1996;110(1):42-7. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.110.1.42>.
29. Peters SP, Dykewicz MS. Anticholinergic Therapies. En: Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al (editores). *Middleton's allergy principles and practice*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014. p. 1552-66.
30. Laitinen A, Partanen M, Hervonen A, Laitinen LA. Electron microscopic study on the innervation of the human lower respiratory tract: evidence of adrenergic nerves. *Eur J Respir Dis*. 1985;67(3):209-15.
31. Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:733-74. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.733>.
32. Kerwin E, Herbert J, Gallagher N, Martin C, Overen T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-14. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
33. D'urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata KMC, Horton R, et al. Efficacy and safety of once daily NVA237 in patients with moderate to severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156. DOI: 10.1186/1465-9921-12-156.
34. Miravittles M, Beeh KM, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clin Invest*. 2014;4(12):1095-11. DOI: 10.4155/cli.14.89.
35. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Harris S, Mehta R, et al. Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):393-9. DOI: 10.1016/j.resp.2012.08.022.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Aclidinium bromide (tudorza genuaire): long-term maintenance bronchodilator treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Ottawa: CADTH Common Drug Reviews. 2015.
37. Jones PW, Singh DBED, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6. DOI: 10.1183/09031936.00225511.
38. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
39. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50. DOI: 10.1001/jama.300.12.1439.
40. Food and Drug Administration (FDA). *Early communication about an ongoing safety review of tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler)*. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. 2008.
41. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium - the FDA's conclusions. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1097-9. DOI: 10.1056/NEJMp1008502.
42. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1136-42. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
43. Kalra L, Bone MF. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. *Chest*. 1988;93(4):739-41. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.93.4.739>.
44. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12-month study. *Thorax*. 2006;61(2):122-8. DOI: 10.1136/thx.2004.033266.
45. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129(3):509-17. DOI: 10.1378/chest.129.3.509.
46. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290(17):2301-12. DOI: 10.1001/jama.290.17.2301.
47. Di Martno M, Agababiti N, Bauleo L, Kirchmayer U, Cascini S, Pistelli R, et al. Use patterns of long-acting broncho-

- dilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD*. 2014;11(4):414-23. DOI: 10.3109/15412555.2013.839646.
48. Ramlal SK, Visser FJ, Hop WCJ, Dekhuijzen PNR, Heijdra YF. Effects of long-acting bronchodilators and prednisolone on inspiratory lung function parameters in stable COPD. *Pulm Pharmacol Therapeutics*. 2014;28(2):158-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.09.002>.
  49. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
  50. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11(1):56. DOI:10.1186/1465-9921-11-56.
  51. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 2010;11:149. DOI: 10.1186/1465-9921-11-149.
  52. Santus P, Radovanovic D, Paggiaro P, Papi A, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Why use long acting bronchodilators in chronic obstructive lung diseases? An extensive review on formoterol and salmeterol. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):379-84. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.001.
  53. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
  54. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respir Res*. 2013;14(1):100. DOI:10.1186/1465-9921-14-100.
  55. Hanania NA, Fledman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Snaford L, et al. The efficacy and safety of the novel long acting B2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142:119-27. DOI: 10.1378/chest.11-2231.
  56. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538-46. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
  57. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:317-26. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
  58. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD002876. DOI: 10.1002/14651858.CD002876.pub2.
  59. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19(2):209-16. DOI: 10.1183/09031936.02.00238702.
  60. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):127-36. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S2389>.
  61. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, Beeh KM, Schmidt H, Metzdorf N, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naive patients. *Respir Med*. 2013;107(1):75-83. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.015.
  62. Riaro-Sforza GG, Ridolo E, Riaro-Sforza E, Incorvaia C. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2014;9(1):23-33. DOI: <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.996133>.
  63. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, Boulet L, FitzGerald M, Chapman KR, et al. Safety and effectiveness of long-acting inhaled  $\beta$ -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med*. 2006;145:692-4. DOI: 10.7326/0003-4819-145-9-200611070-00012.
  64. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J*. 2010;35(3):532-9. DOI: 10.1183/09031936.00153108.
  65. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley R. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC>.
  66. Banerji D, Fogel R, Beeh M. Dual Bronchodilation for the treatment of Chronic obstructive pulmonary disease: a review of the latest clinical data. *Clin Invest*. 2014;4(6):511-33. DOI: 10.4155/cli.14.50.
  67. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(4):465-88. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
  68. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomized double blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
  69. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med*. 2014;108(4):584-92. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
  70. Wedzicha J, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive



- pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomized, double blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
71. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599-609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
  72. Matera M, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1079-90. DOI: 10.1517/14656566.2015.1032247.
  73. Anzueto A, Decramer M, Kaelin T, Richard N, Tabberer M, Harris S. The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A4268.
  74. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Richar N, Crater G, Tabberer M, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472-86. Doi: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
  75. US Food and Drug Administration. NDA 203-975: umeclidinium and vilanterol inhalation powder for the long-term, once-daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2013.
  76. Welte T, Vogelmeier C, Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, et al. Once-daily QVA149 has a good safety profile in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(57):143s-44s.
  77. Ferguson GT, Barnes N, Mehta R, D'Andrea P, Chen H, Bannerji D. Cardio-and cerebrovascular safety of QVA149: results from a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(57):878s.
  78. D'Urzo A, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):123. DOI: 10.1186/s12931-014-0123-0.
  79. Singh D, Jones P, Bateman E, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
  80. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.pub2.
  81. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey ST, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15-26. DOI: 10.1378/chest.129.1.15.
  82. Donohue JF. Safety and efficacy of beta agonists. *Respir Care.* 2008;53:618-22.
  83. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):519-26. DOI: 10.1164/rccm.200509-1519OC.
  84. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(4):682-8. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.04.003.
  85. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al. Effect of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting  $\beta_2$  agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;374(9703):1754-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61492-6.
  86. US Food and Drugs Administration (FDA). Drug safety communication: new safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). 2010.
  87. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez MR. Is there a rationale and role for long acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Primary Care Resp Med.* 2014;24:14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
  88. Magnussen H, Bugnas B, van-Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008;102(1):50-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.003.
  89. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with non-eosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1379-80. DOI: 10.1183/09031936.00014108.
  90. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is non-inferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):315-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
  91. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1715-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1008770.
  92. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):308-14. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039.

# Perfil de seguridad infecciosa para el uso de terapia biológica en asma con mepolizumab y omalizumab

## Infectious safety profile for the use of biological therapy in asthma with mepolizumab and omalizumab

CARLOS EDUARDO PÉREZ DÍAZ, MD<sup>1</sup> FRANCISCO JAVIER AFRICANO DÍAZ, MD<sup>2</sup>  
MARYI VIVIANA ESTRADA BONILLA, MD<sup>3</sup> MARTHA DÍAZ GÓMEZ, MD<sup>4</sup>

### Resumen

El advenimiento de las terapias biológicas para el manejo de múltiples enfermedades ha estado asociado con la reactivación o susceptibilidad a ciertas entidades infecciosas durante el uso de estas. El estudio de la fisiopatología del asma ha permitido llegar al reconocimiento de los diferentes mecanismos distintivos de esta enfermedad, facilitando así el desarrollo de terapias personalizadas que apunten al proceso sistémico subyacente de la enfermedad y resulten en un mayor beneficio para el paciente. Hasta el momento, estas terapias han demostrado un gran impacto en la mejoría de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, se empieza a evidenciar que, con su uso, algunos pacientes presentan con frecuencia enfermedades de origen infeccioso, como las infecciones respiratorias de origen viral, y susceptibilidad a parasitosis, como las más relevantes, de acuerdo con el mecanismo de acción de la terapia biológica empleada en el asma.

En esta revisión narrativa de la literatura, se describen los hallazgos más recientes encontrados sobre el perfil de seguridad infecciosa en el uso de omalizumab y mepolizumab, como terapia biológica con mayor estudio para el manejo del asma severo refractario, con el fin de dar a conocer los riesgos infecciosos de estas moléculas y generar algunas recomendaciones para la prevención y el manejo de estas en nuestro contexto latinoamericano.

**Palabras clave:** asma; terapia biológica; anticuerpos monoclonales; omalizumab; mepolizumab.

### Abstract

The advent of biological therapy for the treatment of multiple diseases, has been related to the reactivation or susceptibility to certain infectious entities during its use. The understanding of asthma physiopathology has led to the recognition of diverse and distinctive mechanisms of the disease, allowing the development of targeted biological therapies directed to the underlying systemic disease process and resulting in a greater benefit for patients. Until present, these therapies have demonstrated a pronounced impact on symptoms improvement and on patient life quality; however, it is now being plausible the appearance of infectious diseases, such as viral respiratory infections and susceptibility to parasitism, among the most important illnesses related to mechanism of action of biological therapies used in asthma.

In this narrative review we described the most recent findings found about infectious safety profile for the use of biological therapy in asthma with Mepolizumab and Omalizumab, being those two the most used biological therapies used in treatment of severe refractory asthma; with the purpose of announce the infectious risks of this molecules and generate some recommendations for prevention and management of this risks in our Latinamerican context.

**Keywords:** asthma; biological therapy; monoclonal antibodies; omalizumab; mepolizumab.

<sup>1</sup> Médico Infectólogo Clínica Marly. Presidente, Servicios y Asesorías Infectología (SAI) (CC 79.471.917 de Bogotá).

<sup>2</sup> Médico General, Servicios y Asesorías Infectología (SAI).

<sup>3</sup> Médico General, Servicios y Asesorías Infectología (SAI) (CC 1.014.209.334).

<sup>4</sup> Médica Interna, Universidad de La Sabana (CC 1.072.700.268).

**Autor de correspondencia**

Francisco Javier Africano Díaz. Calle 50 No 13-62. Tel.: +57 (318)397.39.58. Correo electrónico: javihalo2@gmail.com.

**Recibido: 06/04/17. Aceptado: 12/11/17**

## Introducción

El asma es una enfermedad crónica, compleja y heterogénea, con eventos inflamatorios caracterizados por mecanismos biológicos celulares particulares de cada endotipo, que resultan en cambios estructurales y funcionales de los pulmones, hiperreactividad de la vía aérea y limitación reversible del flujo aéreo (1).

Con el advenimiento de las terapias biológicas para el manejo de múltiples enfermedades se ha identificado la reactivación o susceptibilidad a ciertas entidades infecciosas durante el uso de las mismas. Esto ha revolucionado la medicina, logrando el control de enfermedades que hasta hace un tiempo eran casi imposibles de controlar. Con el estudio de la fisiopatología del asma se abrió la puerta al desarrollo de terapias personalizadas que apunten al proceso subyacente de la enfermedad y den como resultado un mayor beneficio para el paciente (2).

Los mayores representantes de esta intervención son las terapias biológicas, las cuales tienen el objetivo de controlar las vías de señalización involucradas en los distintos endotipos que se han identificado del asma, y se enfocan en el manejo del asma refractaria severa. Por esta razón, el grupo investigador realiza una revisión de la literatura a cerca del inicio adecuado y seguro de la terapia biológica dirigida al asma desde el punto de vista infeccioso.

El descubrimiento de las vías inmunológicas múltiples causantes del asma alérgica plantea la búsqueda de distintos mecanismos para bloquear específicamente cada una de estas vías, con enfoque en el endotipo del asma para llegar a su control. Actualmente, con el hallazgo de nuevas moléculas biológicas para el manejo de esta patología, muchas de estas vías se encuentran en estudio, entre ellos están: el estudio de los anti-TNF (como etanercept o infliximab); los inhibidores de la IL-4 (como pitrakinra) e inhibidores de la IL-13 (como lebrikizumab y tralokinumab); o con acción sobre IL-4 e IL-13 simultáneamente, como dupilumab, que se encuentra en estudios de fase II (**Tabla 1**) (1-4).

En este caso, el omalizumab (antiinmunoglobulina E) y mepolizumab (antiIL5) cuentan con grandes estudios y son agentes ya aprobados por la *Food and Drug*

*Administration* (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en el Cuidado (NICE) (5). Por esta razón, esta revisión se enfocará en estos dos medicamentos para conocer su perfil de seguridad infecciosa (3, 4).

## Omalizumab

Este medicamento se admitió por primera vez para su uso en Australia en 2002, y actualmente está aprobado por la FDA, EMA y NICE en el tratamiento del asma. En Colombia cuenta con el registro Invima desde el año 2005 (6). Es un anticuerpo humanizado derivado del ADN recombinante, que se une selectivamente al dominio Cε3 de la cadena pesada de la inmunoglobulina E (IgE) libre, disminuyendo la unión de la IgE a células que se activan por esta. Además, se ha informado que omalizumab tiene como efecto alternativo disminuir la densidad del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) en los mastocitos y basófilos. Estos mediadores químicos desempeñan un papel en la eosinofilia, inflamación de los tejidos, hiperrespuesta y cambios estructurales de las vías respiratorias, a menudo observadas en pacientes con asma alérgica (1-4).

Asimismo, por su papel en la eosinofilia se aprobó por la FDA para el uso en la urticaria crónica idiopática en adultos y adolescentes  $\geq 12$  años con síntomas (4). Como indicaciones alternativas también se utiliza para el tratamiento de rinitis alérgica, poliposis nasal, aspergilosis broncopulmonar, alergia al látex, dermatitis atópica, anafilaxia, angioedema idiopático y mastocitosis (7, 8).

Una pregunta importante es ¿de dónde surge la necesidad de pensar en la seguridad infecciosa para el uso de dicha terapia? Todo inicia desde la función de la IgE. La hipótesis plantea que la IgE es un mecanismo de defensa del huésped contra la infección parasitaria, ya que hay células T *helper* tipo 2 (Th2) mediadas por IgE antiparasitaria, similar a la observada en una respuesta alérgica de un antígeno particular, que induce la contractilidad del músculo liso intestinal. Asimismo, existe evidencia que sugiere que la IgE ayuda a mediar la eliminación parasitaria mediante la liberación de gránulos tóxicos de células efectoras; por ejemplo, eosinófilos (9). Con lo anterior, si

**Tabla 1.** Anticuerpos monoclonales humanizados evaluados para el tratamiento del asma (4)

Objetivo	Medicamento	Mecanismo	Estado de desarrollo
IgE	Omalizumab	Bloquea la FcεRI-Ig de la IgE evitando la fusión con la FcεRI de la membrana	Aprobado por FDA y EMA
	Ligelizumab	Se une al dominio Cε3 de la IgE	Completó estudios en fase II
IL-4/IL-13	Dupilumab	Se une a IL-4Rα inhibiendo la señalización de IL	Completó estudios en fase II
IL-4R	AMG 317	AMG 317 es un anticuerpo IgG2 monoclonal completamente humano para IL-4R	Completó estudios en fase II
Receptor IL-4/ IL-13	Pitrakinra	Variante de IL-4 humana recombinante, que es un potente inhibidor tanto de los receptores de IL-4 como de IL-13	Completó estudios en fase II
Receptor IL-4	Altrakinecept	Receptor soluble de IL-4 recombinante humano	Completó estudios en fase II
IL-4	Pascalizumab	Anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-4	Completó estudios en fase II
IL-13	Lebrikizumab	IgG4 anticuerpo monoclonal humano que se une a IL-13 con alta afinidad	Completó estudios de fase II. Ensayos en curso
	Tralokinumab	Anticuerpo monoclonal humano IL-13 que se une neutralizando la IL-13	Estudio de fase II en curso
	Anrukinzumab (IMA-638 e IMA-026)	Los anticuerpos IgG completamente humanizados que se unen a diferentes epítomos y neutralizan la bioactividad de IL-13	Completó estudios en fase II
IL-5	Mepolizumab	Anticuerpo monoclonal antiIL-5 humanizado IgG1	Aprobado por la FDA
	Reslizumab	Anticuerpo antiIL-5 monoclonal humanizado (IgG4/k)	Completó estudios en fase II
	Benralizumab	El anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado contra IL-5Rα	Completó estudios en fase II. Ensayos en curso
IL-9	MEDI-528	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a la IL-9	Completó estudios en fase II. Sin ensayos en curso
IL-17 y IL-23	Brodalumab	Anticuerpo monoclonal específico de IL-17RA humano	Fase II en curso
IL-17A	Secukinumab	Anticuerpo monoclonal antiIL-17 que neutraliza selectivamente IL-17A	Fase II en curso
Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)	AMG 157	La inmunoglobulina monoclonal antiTSLP humana G2λ que se une específicamente a la TSLP humana	Completó estudios en fase II. Ensayos en curso
TNFα	Infliximab	Anticuerpo monoclonal antiTNFα quimérico humano-murino	Completó estudios en fase II. No hay pruebas actuales
	Etanercept	Proteína de fusión del receptor TNFα soluble	Completó estudios en fase II. No hay pruebas actuales
	Golimumab	Anticuerpo completamente humano que bloquea el TNFα	Ensayo de fase II (retirado)
C5	Eculizumab	Anticuerpo monoclonal (un híbrido de IgG2 e IgG4 Fc) escinde y desactiva el C5	Completó estudios en fase II

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FcεRI-Ig: receptor de alta afinidad para IgE; FDA: *Food and Drug Administration*; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; IL: interleucina; IL-5Rα: receptor de la IL-5 α; TNFα: factor de necrosis tumoral α.

se bloquea esta vía de defensa antiparasitaria surge la inquietud ya planteada.

Cruz y colaboradores realizaron un estudio de seguridad en el uso de omalizumab doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo en pacientes alérgicos y con riesgo de geohelminiasis, en donde se evidenció que, durante las 52 semanas de duración del tratamiento con omalizumab, 50% de los pacientes que lo recibía tuvo al menos una infección por geohelminos comparado con 41% del grupo placebo (*odds ratio* (OR): 1,47; IC 95%: 0,74-2,95), pero estadísticamente no fue significativo ( $p=0,14$ ). Este estudio aclara que el omalizumab es seguro, pero no excluye la posibilidad de aumentar el riesgo de infecciones por geohelminos en pacientes con factores de riesgo. La recomendación fue realizar tamizaje parasitológico previo al inicio de omalizumab, en especial en población en riesgo de hiperinfección por *Strongyloides* spp., como en pacientes con neoplasias hematológicas, virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), entre otras (10).

Por otro lado, en su estudio, Cooper y colaboradores refirieron que en la Unión Europea y EE. UU. el riesgo de infección por helmintos es insignificante para los pacientes con asma, igualmente es muy bajo para individuos con historias de exposición a corto plazo en áreas endémicas; es decir, a través del turismo. Los riesgos de infección son relativamente más altos para los inmigrantes procedentes de estas zonas. Debido a que el *Strongyloides* spp. es geográficamente ubicuo en climas templados, tropicales y subtropicales, las recomendaciones para el rastreo de rutina en pacientes de estas áreas antes del tratamiento con omalizumab se deben restringir a individuos considerados como de mayor riesgo (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras) (11).

Entre otras infecciones parasitarias se evidencia un caso reportado de infección por *Echinococcus multilocularis* en una paciente femenina de 63 años con antecedente de asma persistente severa no controlada de 40 años de evolución, residente de un área endémica para equinococosis al noreste de Polonia, a quien, previo al inicio de omalizumab, se le realizó serologías que descartaron la infección por *Echinococcus* spp. A los 2 años del inicio presentó lesiones hipodensas calcificadas en hígado, secundarias a *Echinococcus* spp., por lo

que requirió suspender el tratamiento con omalizumab y se dio manejo con 400 mg de albendazol cada día por 4 meses, pero ante la exacerbación del asma se consideró reinicio de omalizumab asociado con manejo intermitente con albendazol cada 2 semanas (12).

No solo se ha estudiado el riesgo de infecciones por parásitos, sino también la forma como el omalizumab es capaz de predisponer los pacientes a otras infecciones, como infecciones virales de predominio respiratorio alto, seguido por infecciones gastrointestinales, las cuales no fueron estadísticamente significativas comparadas con placebo, por lo que se concluye que el omalizumab puede predisponer a infecciones virales (13-16).

Por último, llama la atención un reporte de caso de hepatitis por citomegalovirus (CMV) en una mujer de 25 años, caucásica, residente de Portugal, quien, previo a la infección por CMV, recibió su primera dosis de omalizumab por urticaria crónica severa. Los autores concluyeron que este caso fue un hecho casual dado que se comprobó que la paciente tenía IgG EBV positiva 2 años antes, pero presentaba IgG e IgM CMV negativos. Esto plantea la incógnita sobre el papel de los antiIgE en la patogenia del CMV (17).

### Mepolizumab

Mepolizumab se aprobó por la FDA y EMA desde 2015 y por NICE en 2017 en forma de aplicación subcutánea en dosis de 100 mg cada 4 semanas como tratamiento adicional de mantenimiento para pacientes de 12 o más años con asma severa y endotipo eosinofílico; actualmente, el Invima no lo ha aprobado en Colombia (5, 6, 18, 19). Este endotipo del asma se caracteriza por inflamación eosinofílica de la vía aérea, que se manifiesta con un cuadro clínico de exacerbaciones severas, disminución progresiva en la respuesta a corticoides y eosinofilia en sangre y esputo (5). Dentro de las múltiples indicaciones de mepolizumab, además del asma severa, se incluyen: poliposis nasal, síndrome hipereosinofílico, esofagitis eosinofílica y, en general, condiciones con aumento de eosinófilos (20).

Mepolizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal totalmente humanizado que actúa como antagonista de la IL-5 al unirse con IL-5 libre y, por tanto, previene su asociación con el receptor de IL-5 en la superficie

de los eosinófilos y bloquea sus acciones (5). La IL-5 es una citocina de la vía Th2 involucrada en la diferenciación, maduración, migración, desarrollo, supervivencia, tráfico y función efectora de los eosinófilos sanguíneos y del tejido local, así como de los basófilos y mastocitos. El receptor de la IL-5 (IL-5R) consiste en una subunidad  $\alpha$  que interacciona de forma interactiva, resultando en cambios conformacionales con la subunidad  $\beta$ c, un dominio que comparte con los sitios de unión de la IL-3 y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF) (21).

Aunque la inhibición de la IL-5 a través de anticuerpos monoclonales es efectiva para la reducción del recuento de eosinófilos en muchas enfermedades, las respuestas clínicas han sido subóptimas de forma consistente y aún no se comprenden por completo, lo que lleva a la importancia de adentrarse en la fisiología de la IL-5 y de los eosinófilos para entender el posible impacto en cuanto al riesgo de enfermedades infecciosas secundario a su uso (21-23). Teniendo en cuenta que los eosinófilos desempeñan un papel crucial en la inmunidad innata, de predominio en la eliminación de parásitos, es importante considerar su activación por medio de la IL-5 y, por esto, al igual que con omalizumab surge la inquietud sobre su relación con las infecciones.

Los estudios de Lugogo y colaboradores, DREAM y otros demostraron la eficacia de esta molécula, solo se nombraron como efectos adversos las hospitalizaciones por asma severa aguda; sin embargo, no se hace mención especial sobre las infecciones padecidas. Incluso el estudio de Liu y colaboradores y Powel y colaboradores solo mencionaron como reacciones adversas las infecciones respiratorias altas, bronquitis, rino-faringitis e infecciones virales, sin mencionar cifras o análisis estadísticos de los mismos. En los estudios realizados hasta el momento se toma como criterio de exclusión la infección parasitaria durante los 6 meses previos a la inclusión de los mismos, lo que dificulta encontrar la asociación entre el uso de mepolizumab y la incidencia de infecciones parasitarias. Solo el estudio COSMOS reportó infecciones respiratorias altas en 16% de los estudiados y, con mayor frecuencia, la nasofaringitis en 30% de los casos (18-25).

Es importante mencionar que aunque en la mayoría de ensayos clínicos las infecciones virales, tipo nasofaringitis e infecciones virales altas, se describen como efectos adversos más comunes, también se hace referencia a infecciones por el virus de la varicela zóster asociado con el uso de mepolizumab, tal y como se reporta en 3 ensayos clínicos mencionados por su casa farmacéutica, los cuales fueron controlados, aleatorizados y comparados con placebo, donde la infección por herpes zóster se observó en dos pacientes de este grupo en comparación con ninguno en el grupo placebo, razón por la cual se recomienda vacunar contra varicela zóster antes de iniciar el uso de mepolizumab (26).

## Discusión

En los últimos años, el asma ha sido uno de los temas más estudiados debido al descubrimiento de las vías inmunológicas que se encuentran involucradas en su fisiopatología y gracias al hallazgo de diversos endotipos, con lo que se empezaron a desarrollar moléculas biológicas para lograr el control del asma refractaria a tratamiento.

Con el impulso de estas nuevas terapias se han utilizado distintas vías fisiopatológicas para llegar a su control, muchas de estas todavía en estudio, pero ya con dos medicamentos ampliamente estudiados para el control adecuado del asma severo refractario a tratamiento. Los dos medicamentos en mención son omalizumab (antiIgE) y mepolizumab (antiIL5), ambos aprobados por la FDA, EMA, NICE e Invima (a excepción del mepoluzimab, que todavía no cuenta con registro Invima) (1, 6, 18).

Durante la revisión de la literatura, las infecciones del tracto respiratorio superior (principalmente virales) son las más relacionadas como efectos adversos al tratamiento con omalizumab y mepolizumab. Desde el punto de vista infeccioso, y aunque hasta el momento no hay estudios que demuestren un valor estadístico significativo sobre su asociación, no se descarta el mismo (13-16, 22-25).

A la fecha, únicamente se han realizado estudios donde se evalúa el riesgo de infección parasitaria en relación

con el tratamiento de omalizumab, a pesar que el mecanismo de acción de mepolizumab se podría relacionar con posibles infecciones parasitarias subsecuentes (10, 11). Los estudios realizados hasta la fecha para mepolizumab tienen como criterio de exclusión las infecciones por parásitos intestinales, lo que se podría catalogar como un posible sesgo (22). Al tomar como referencia lo evidenciado en los estudios para omalizumab se recomienda realizar tamizaje para parásitos intestinales, así como considerar nuevos tamizajes cuando exista riesgo de exposición a zonas endémicas y descartar infección por *Strongyloides* spp. previo uso de omalizumab. En caso que estos tamizajes sean positivos se debe ofrecer tratamiento para, con ello, evitar complicaciones al momento del uso de la terapia.

Adicionalmente se recomienda evitar el uso de omalizumab en población en riesgo de síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* spp. (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras), por lo que el tamizaje para HTLV-1 en pacientes candidatos a omalizumab debe contemplarse (10, 11).

En 3 de los ensayos clínicos sobre mepolizumab se encontró como efecto adverso relacionado las reactivaciones de herpes zóster, hasta el momento sin otros estudios que confirmen el que este riesgo de reactivación se relaciona con dicha terapia, por lo que, teniendo en cuenta un escenario del mayor beneficio para el paciente, debe contemplarse esta complicación previa a su inicio, y se recomienda el tamizaje de la infección por varicela zóster para ofrecer vacunación contra varicela o herpes zóster previo al inicio de mepolizumab en pacientes sin inmunización o exposición previa (25).

Se esperan nuevos estudios que puedan aclarar el verdadero riesgo infeccioso de cada uno de estos medicamentos, aunque ya hasta el momento se brindan ciertas alertas para tener en cuenta previo a su uso, por lo que es importante conocer las vías fisiopatológicas involucradas de respuesta a la infección por distintos microorganismos con la alteración inmunitaria inducida. Estas recomendaciones se basan en la evidencia.

Ante la frecuencia evidenciada de infecciones respiratorias subsecuentes al inicio de la terapia biológica para el control del asma severa refractaria se recomienda, previo a su inicio, la vacunación contra neumococo

(conjugada 13, polisacárida 23) e influenza estacional, para con ello disminuir la incidencia de estas y evitar las complicaciones prevenibles que se puedan presentar.

En el momento del uso de mepolizumab se debe valorar la inmunidad del paciente contra varicela zóster y, conociendo esto, considerar la vacunación contra varicela o herpes zóster, este último en caso de un paciente con infección por varicela previa, para evitar las complicaciones de la infección aguda o reactivación de dicho patógeno.

Se requieren más estudios que confirmen la asociación entre las terapias biológicas que afectan la vía inmunológica de los linfocitos Th2 y las infecciones parasitarias, pero con lo evidenciado hasta el momento se recomienda:

- Tamizaje para parásitos intestinales previo al inicio de estas
- Considerar nuevos tamizajes para parásitos intestinales cuando exista riesgo por procedencia de zonas endémicas
- Descartar infección por *Strongyloides* spp. previo uso de omalizumab
- De ser positivos estos tamizajes ofrecer tratamiento para evitar complicaciones al momento del uso de la terapia
- Evitar el uso de omalizumab en población en riesgo de síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* spp. (neoplasias hematológicas, HTLV-1, entre otras)
- El tamizaje para HTLV-1 en pacientes candidatos a omalizumab debe contemplarse
- Evitar el consumo de alimentos crudos, mal cocinados o en lugares donde no se tenga una adecuada higiene para evitar las infecciones parasitarias.

Se debe recordar que estos son parámetros generales que se plantean como recomendación de acuerdo con la revisión de la evidencia hasta el momento surgida; sin embargo, reiteramos la necesidad de estudios para, con ello, llevar a los pacientes a una terapia biológica segura y adecuada.

## Referencias

- Walsh G. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy*. 2013;5(11):1255-64. DOI: 10.2217/imt.13.118.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Current Opin Pulm Med*. 2014;20(1):87-94. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000007.
- Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;11(2):108-15. DOI: 10.1016/j.anai.2013.12.013.
- Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):38-48. DOI: 10.1002/cpt.284.
- Keating G. Mepolizumab: First global approval. *Drugs*. 2015;75(18):2163-9. DOI: 10.1007/s40265-015-0513-8.
- Farmacovigilancia.invima.gov.co. (2018). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Disponible en: [http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp) [con acceso en febrero 5, 2018].
- Product information XOLAIR(R). Subcutaneous injection powder, omalizumab subcutaneous injection powder. Genentech, Inc. 2014.
- Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:197-207. DOI: 10.2147/DDDT.S49409.
- Kelly BT, Grayson MH. Immunoglobulin E, what is it good for? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(3):183-7. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.026.
- Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x.
- Cooper PJ, Ayre G, Martin C, Rizzo JA, Ponte EV, Cruz AA. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2008;63(4):409-17. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01601.x.
- Skiepkó R, Zietkowski Z, Skiepkó U, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Echinococcus multilocularis infection in a patient treated with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(3):197-211.
- Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):163-9. DOI: 10.1185/03007995.2010.539502.
- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):182-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62175-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62175-8).
- Somerville L, Bardelas J, Viegas A, D'Andrea P, Blogg M, Peachey G. Immunogenicity and safety of omalizumab in pre-filled syringes in patients with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):59-66. DOI: 10.1185/03007995.2013.844115.
- McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs*. 2014;74(14):1693-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0290-9.
- Gonçalves R, Valente C, Ferreira E, Serra JE, da Cunha JS. Cytomegalic hepatitis in a patient receiving omalizumab. *ID-Cases*. 2016;5:83-4. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.08.001.
- Shrimanker R, Pavord I. Interleukin-5 inhibitors for severe asthma: rationale and future outlook. *BioDrugs*. 2017;31(2):93-103. DOI: 10.1007/s40259-017-0215-8.
- Trivedi A, Pavord I, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):585-92. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30018-2.
- ADIS R&D Profile. Mepolizumab. 240563, Anti-IL-5 Monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs in R & D*. 2008;9(2):125-30. DOI: <https://doi.org/10.2165/00126839-200809020-00006>.
- Molfino NA, Gossage D, Kolbeck J, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-37. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e59872. DOI: 10.1371/journal.pone.0059872.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Pricce RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058-70. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
- Product information NUCALA(R). Subcutaneous injection, mepolizumab subcutaneous injection. GlaxoSmithKline. 2015.



# Sarcoidosis pulmonar: lo típico y lo atípico

## Pulmonary sarcoidosis: the typical and atypical

ADRIANA MORALES-CÁRDENAS, MD<sup>1</sup> MARÍA CAROLINA PÉREZ, MD<sup>2</sup> JACQUELINE MUGNIER, MD<sup>3</sup>  
ADRIANA BARRERA, MD<sup>4</sup> ALEJANDRO LÓPEZ, MD<sup>5</sup>

### Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad crónica y multisistémica de causa poco conocida, con un pico de incidencia entre los 20 y 29 años, con mayor prevalencia en el género femenino y en la raza negra. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón (90%), que es sintomático solamente en el 50%.

El diagnóstico requiere confirmación histopatológica, excepto en pacientes con la triada de Löfgren. El hallazgo histológico característico es la presencia de granulomas no caseificantes, con células gigantes multinucleadas.

Las manifestaciones radiológicas de la enfermedad pulmonar por sarcoidosis son amplias e incluyen manifestaciones típicas de compromiso ganglionar (adenomegalias hiliares bilaterales y paratraqueales derechas) y parenquimatoso (nódulos perilinfáticos, opacidades parahiliares bilaterales y cambios por fibrosis) y manifestaciones atípicas de compromiso ganglionar (adenomegalias unilaterales, asimétricas), parenquimatoso (sarcoidosis alveolar y masas pulmonares), enfermedad de vía aérea, pleural y otras (micetomas). El 30% de los pacientes tiene compromiso extrapulmonar, más frecuentemente hepático (40%-60%).

El pronóstico de esta entidad es bueno, con una remisión en el 66% de los pacientes, y se basa en la clasificación de Scadding para la radiografía de tórax, aunque estudios en escanografía han demostrado que hallazgos como los nódulos centrilobulillares, la consolidación, el vidrio esmerilado y el engrosamiento de septos interlobulillares se correlacionan con reversibilidad de las alteraciones en imágenes.

**Palabras clave:** sarcoidosis; pulmonar; tomografía computarizada; radiología; fibrosis pulmonar.

### Abstract

Sarcoidosis is a chronic multisystemic disease whose cause is not well understood. Peak incidence occurs among people between 20 and 29 years of age, and the disease has higher prevalences among women and black people than in the general population. The lungs are the most frequently affected organ, accounting for 90% of cases, but only 50% are symptomatic.

Diagnosis requires histopathological confirmation, except in patients who have the Löfgren triad. Characteristic histology consists of noncaseating granulomas with giant multinucleated cells.

Radiological manifestations of pulmonary disease due to sarcoidosis are extensive. They include typical lymphadenopathy, especially bilateral hilar lymphadenopathy, and right paratracheal lymphadenopathy; parenchymal manifestations including perilymphatic nodules, bilateral perihilar opacities, and changes due to fibrosis; atypical lymphadenopathy including unilateral lymphadenopathy and asymmetric lymphadenopathy; and parenchymal manifestations including alveolar sarcoidosis, lung masses, airway diseases, pleurisy and other manifestations such as mycetoma. Thirty percent of patients have extrapulmonary involvement, most frequently hepatic (40% - 60%).

The prognoses for patients with this disease is good, and remission occurs in 66% of patients. The Scadding criteria for chest x-rays is currently used to stage sarcoidosis, but CT scan studies have shown findings such as centrilobular nodules, consolidation, ground glass patterns and thickening of interlobular septa that correlate with reversibility of imaging alterations.

**Keywords:** sarcoidosis, pulmonary, computed tomography, radiology, pulmonary fibrosis

<sup>1</sup> Residente de Radiología, Universidad del Rosario. Departamento de Radiología, Fundación CardioInfantil, Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Radióloga, Departamento de Radiología, Fundación CardioInfantil, Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Patóloga, Departamento de Patología, Fundación CardioInfantil, Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

#### Autor de correspondencia

Adriana Morales Cárdenas. Calle 140 Bis # 14A-29, Bogotá. Tel.: +57 (320)576.25.31. Correo electrónico: [asmoralesca@gmail.com](mailto:asmoralesca@gmail.com).

**Recibido: 20/08/17. Aceptado: 20/11/17.**

## Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad crónica y multisistémica caracterizada por la presencia de granulomas de células epitelioides no caseificantes que pueden afectar cualquier órgano, siendo el pulmón el más frecuente (90%) (1).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica con imágenes diagnósticas y estudio histopatológico compatible. En este sentido, la adecuada evaluación radiológica es crucial, ya que determina la extensión de la enfermedad y permite un seguimiento objetivo (2).

Teniendo en cuenta lo anterior, a continuación, se discutirán detalladamente los hallazgos radiológicos, en tomografía de alta resolución, del órgano blanco afectado con mayor frecuencia (pulmón), ya que, aunque el método estándar donde se escribieron las alteraciones radiológicas inicialmente es la radiografía, la tomografía de alta resolución provee un mayor detalle con mejores características operativas (3, 4).

## Marco teórico

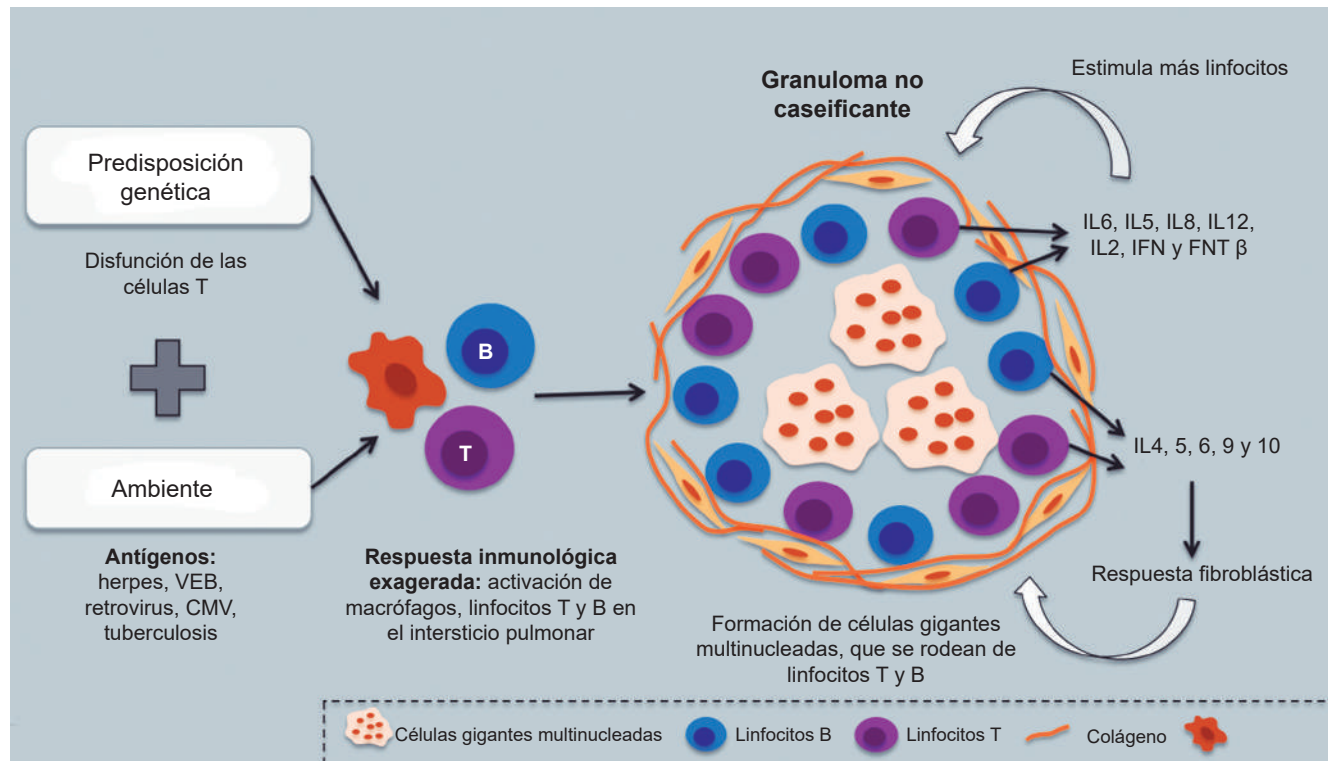
### Epidemiología

El pico de incidencia se encuentra en la tercera década de la vida (20-29 años), con una predilección por el género femenino y raza negra (**Figura 1**) (2). La prevalencia es variable, siendo la raza el principal factor de variabilidad. En Estados Unidos, la prevalencia es de 3/100 000 habitantes en la población blanca, mientras que en la población afroamericana aumenta a 47/100 000 (5).

### Manifestaciones clínicas

El 50% de los pacientes es sintomático; de esto, los síntomas más frecuentes son el respiratorio (tos, disnea, hiperreactividad bronquial) y cutáneo (eritema nodoso), además de la fatiga y pérdida de peso (2). El compromiso de las glándulas salivales es raro; sin embargo, se hace frecuente en pacientes mayores de 70 años (6).

La tríada clásica de la sarcoidosis (Lofgren) se describe como la presencia de manifestaciones clínicas



**Figura 1.** Esquema de la fisiopatología de la sarcoidosis. *CMV*: citomegalovirus; *FNT  $\beta$* : factor de necrosis tumoral beta; *IFN*: interferón; *IL*: interleucina; *VEB*: virus de Epstein-Barr.

que incluyen eritema nodoso y artritis asociadas con adenomegalias intratorácicas. En estos casos no es necesario la confirmación histopatológica (7).

### Fisiopatología

La fisiopatología de esta enfermedad es desconocida. Se cree que existen agentes gatillo-infecciosos (virales, micobacterias u hongos) o exposicionales, que inducen una respuesta inflamatoria en personas genéticamente susceptibles, esto lleva a la formación de granulomas en cualquier órgano (**Figura 1**). Histológicamente, estos granulomas se forman de células gigantes multinucleadas centrales y linfocitos, fibroblastos y colágeno en la periferia y, en raras ocasiones, presentan necrosis coagulativa focal (6).

### Diagnóstico

Se necesita la confirmación histopatológica y exclusión de otras enfermedades con hallazgos histopatológicos similares, excepto en los pacientes que se presenten con tríada de Löfgren (7).

Dado el compromiso difuso del intersticio pulmonar en la sarcoidosis, la biopsia transbronquial tiene un alto rendimiento (79%), con bajo índice de complicaciones (1,44%) (8). Idealmente, esta se debe realizar

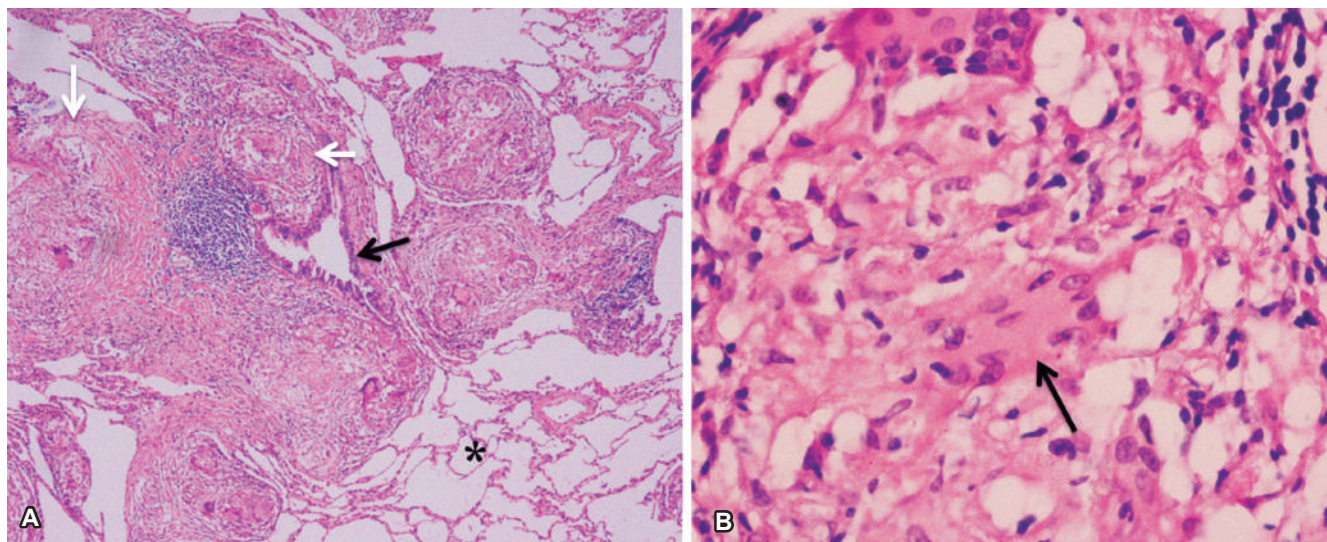
en los segmentos donde se identifiquen alteraciones tomográficas (2, 9).

En el lavado broncoalveolar existe un cociente de linfocitos CD4/CD8 mayor de 3,5; con una especificidad del 93%-96% para el diagnóstico. En los casos en que se documente esta disociación se considera altamente probable el diagnóstico de sarcoidosis y no se necesitaría la confirmación con biopsia (10).

Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo con disminución de los volúmenes y capacidad de difusión del monóxido de carbono. El patrón obstructivo es menos frecuente (5,7%) y se asocia con un estadio 4 en los hallazgos radiológicos, así como mayor morbimortalidad (2).

### Histopatología

Histológicamente, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes con un centro de histiocitos epiteloideos y células gigantes multinucleadas, que pueden contener cuerpos asteroideos, de Schaumann, cristales de oxalato y carbonato de calcio, rodeados por linfocitos, fibroblastos y colágeno (**Figura 2**). Ocasionalmente puede existir necrosis focal de coagulación (2).



**Figura 2.** Tinciones de hematoxilina/eosina 4X (A) y 40X (B) de biopsia pulmonar, donde se identifican alvéolos normales (asterisco negro), pared de un bronquiolo (flecha negra) con infiltrado inflamatorio crónico y presencia de múltiples granulomas no caseificantes (flechas blancas) constituidos por células epiteloideas y células gigantes multinucleadas.

En el pulmón, estos granulomas tienen distribución perilinfática en relación con el intersticio peribroncovascular, subpleural, interlobulillar e intralobulillar (2).

### Manifestaciones radiológicas de la enfermedad pulmonar

Durante la historia natural de la enfermedad, el 90% de los pacientes desarrollará enfermedad pulmonar, con un alto impacto en la morbilidad (11). El estudio de elección para el diagnóstico es la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en corte axial, por su alta sensibilidad para la detección de adenopatías y compromiso parenquimatoso temprano aunque en 1999 el consenso de ATS/ERS/WASOG (*American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*) estipuló que las indicaciones de tomografía son hallazgos clínicos y/o en la radiografía de tórax atípicos, sospecha clínica con radiografía de tórax normal y cuando se sospechan complicaciones (2, 12).

Las manifestaciones radiológicas típicas de la sarcoidosis pulmonar incluyen: adenomegalias hiliares y enfermedad intersticial (micronódulos de distribución

perilinfática, cambios fibróticos y opacidades parahiliares bilaterales). Se han descrito manifestaciones atípicas, como opacidades alveolares, masas cavitadas, patrón miliar, mosaico de atenuación, compromiso de la vía aérea y enfermedad pleural (**Tabla 1**).

Los hallazgos en la radiografía de tórax se clasificaron por Scadding en 4 estadios, los cuales se correlacionan con el pronóstico de los pacientes (**Tabla 2**) (13, 14). Sin embargo, dada la baja sensibilidad de la radiografía para detectar adenopatías (descubre del 50%-60% de las adenopatías visualizadas en tomografía) y el compromiso pulmonar (detecta del 30%-40% de la afección parenquimatoso observada en tomografía), la tomografía computarizada de alta resolución es el estudio de elección (6).

### Adenomegalias hiliares y mediastinales





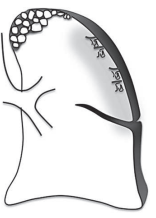
#### Típicas

Es la manifestación más frecuente (75%-90%) con adenopatías hiliares simétricas y paratraqueales derechas (tríada de Garland) (**Figura 3**), y menos frecuente en las estaciones paratraqueales izquierdas, subcarinales y en la ventana aortopulmonar (2, 11).

**Tabla 1.** Hallazgos típicos y atípicos en la tomografía de tórax del compromiso pulmonar por sarcoidosis

Enfermedad pulmonar	Hallazgos típicos	Hallazgos atípicos
Ganglionar	Adenomegalias hiliares bilaterales simétricas y paratraqueales derechas	Adenomegalias unilaterales, asimétricas
Parénquima	Nódulos perilinfáticos. Opacidades parahiliares bilaterales <i>Cambios por fibrosis:</i> opacidades reticulares, distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción, pérdida de volumen de los lóbulos superiores, panal de abejas, quistes, enfisema paracitrizal	<i>Sarcoidosis alveolar:</i> áreas de consolidación y/o vidrio esmerilado Nódulos pulmonares y masas
Vía aérea	(-)	<i>Enfermedad de la vía aérea pequeña:</i> mosaico de atenuación por atrapamiento aéreo <i>Enfermedad de la vía aérea central:</i> engrosamiento liso o irregular de la pared de la tráquea y/o bronquios, estenosis por compresión extrínseca y atelectasias secundarias
Pleura	(-)	Derrame pleural Neumotórax Quilotórax Engrosamiento pleural
Otras		Micetoma

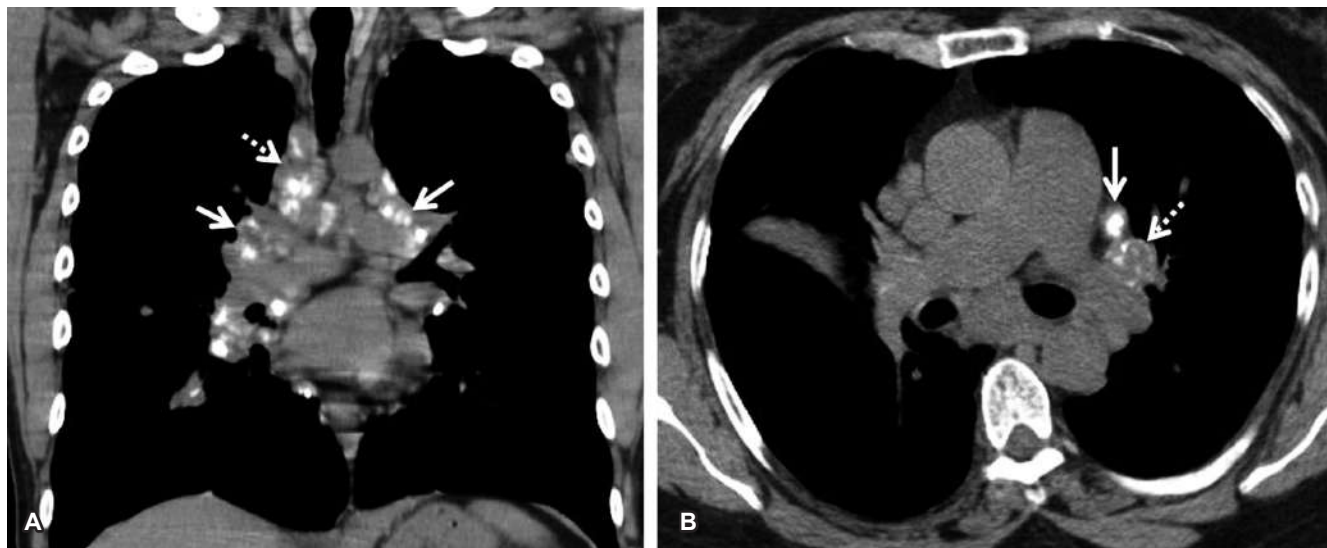
Tabla 2. Clasificación de Scadding

Estadio	Hallazgos	Porcentaje en el momento del diagnóstico	Remisión espontánea	Esquema
0	Sin alteraciones	5%-10%	90%-100%	
1	Linfadenopatía	50%	60%-90%	
2	Linfadenopatía e infiltrados pulmonares	25%-30%	40%-70%	
3	Infiltrados pulmonares	10%-12%	10%-20%	
4	Fibrosis pulmonar	5%	0%	

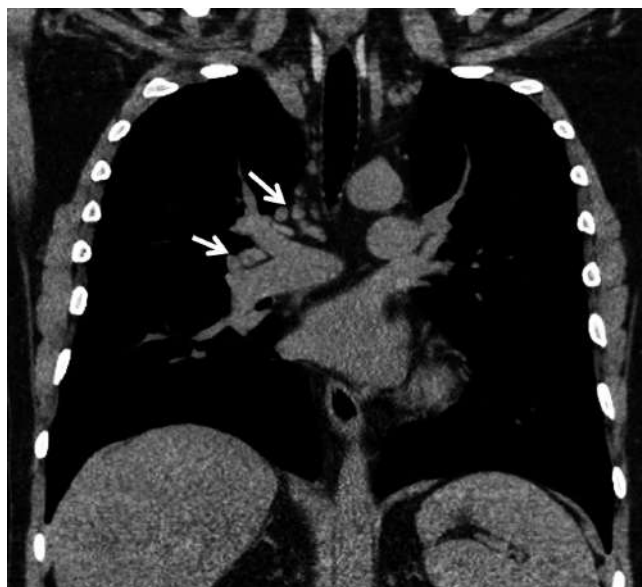
A los 10 años del diagnóstico, 20% de los pacientes presenta calcificaciones en los ganglios, las cuales pueden ser centrales, amorfos, en forma de palomita de maíz o en cáscara de huevo (**Figura 3**) (11). Los primeros 5 años después del diagnóstico solo 3% manifiesta calcificaciones ganglionares (15).

### Atípicas

La presentación atípica de las adenomegalias incluye compromiso unilateral o asimétrico (1%-3%) (**Figura 4**) o localización en estaciones ganglionares inusuales (mediastinales anteriores y posteriores, mamaria interna, paravertebrales o retrocraurales) (11).



**Figura 3.** TCAR en reconstrucción coronal y corte axial de un paciente con sarcoidosis. Se evidencia la localización típica de las adenomegalias en la triada de Garland. **A.** Paratraqueal derecha (flecha discontinua) y parahiliar bilateral (flecha) con calcificaciones amorfas. **B.** Patrones de calcificación en palomita de maíz (flecha discontinua) y central (flecha).



**Figura 4.** TCAR en reconstrucción coronal de un paciente con sarcoidosis y compromiso ganglionar asimétrico. Se evidencia aumento en el número de ganglios de localización paratraqueal e hilar derecha (flechas).

En este caso es importante considerar otros diagnósticos diferenciales, como tuberculosis, histoplasmosis, linfoma y enfermedad metastásica (2, 11).

### Enfermedad parenquimatosa

Es la segunda manifestación más frecuente (25%-50%) (11, 16).

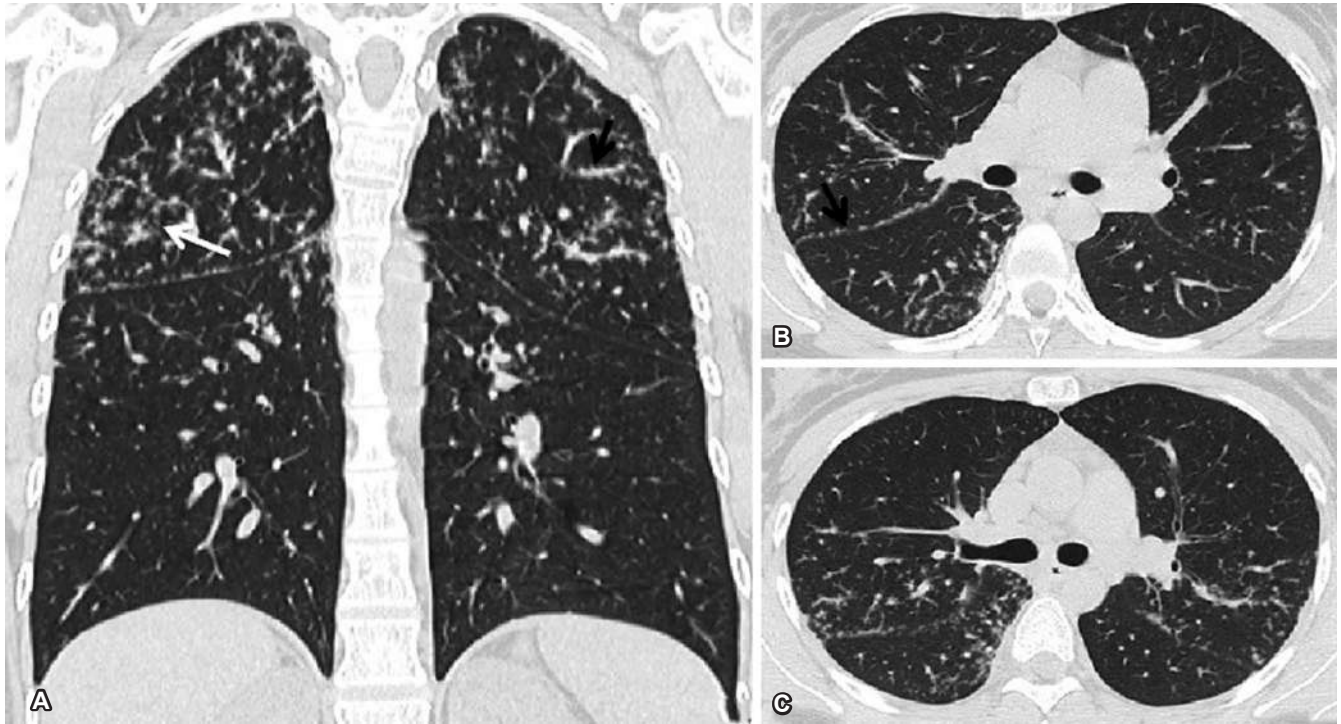
#### Típica

Los hallazgos típicos en el parénquima pulmonar incluyen nódulos perilinfáticos, cambios por fibrosis y opacidades parahiliares.

Los nódulos perilinfáticos son pequeños (2 a 4 mm), redondeados, bien definidos y distribuidos simétricamente en ambos pulmones, con predilección por los lóbulos superiores (segmentos posteriores y apicales) y tercio medio de los hemitórax. En TCAR, el 100% de los pacientes con enfermedad parenquimatosa presenta nódulos perilinfáticos (**Figura 5**) (11).

La distribución perilinfática en el pulmón incluye el intersticio peribroncovascular, intersticio subpleural (incluidas las cisuras), los septos interlobulillares y regiones centrilobulillares (11).

Cuando múltiples nódulos se encuentran cercanos, sin coalescer, distribuidos a lo largo de los vasos linfáticos, predominantemente periféricos en los tercios superior y medio de ambos pulmones, configura el sig-

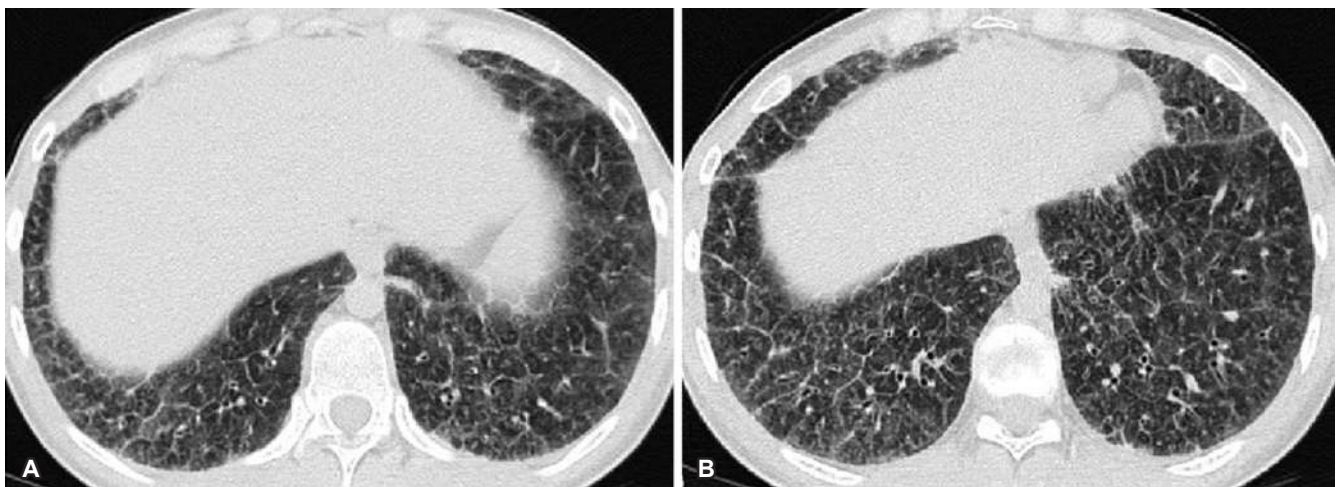


**Figura 5.** TCAR en reconstrucción coronal (A) y cortes axiales (B y C) de un paciente con sarcoidosis, en la que se identifican nódulos de distribución perilinfática en el intersticio peribroncovascular y subpleural (flechas negras) con el signo del cúmulo sarcoide (flecha blanca).

no del cúmulo sarcoide, el cual se describió recientemente (Figura 5) (2, 6).

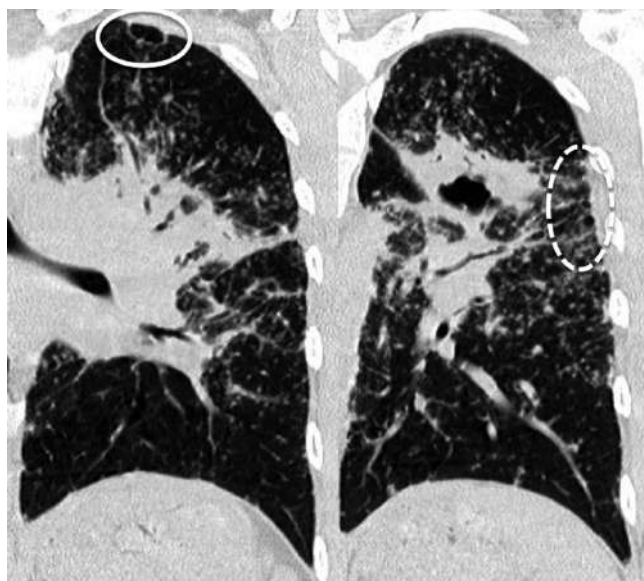
El diagnóstico diferencial de los nódulos de distribución linfática incluye la carcinomatosis linfagítica, enfermedad linfoproliferativa, silicosis y amiloidosis

(11). El 50% de los pacientes presenta engrosamiento de los septos inter e intralobulillares, predominantemente en los tercios superior y medio de los pulmones (Figura 6). El diagnóstico diferencial más importante de estos cambios es la carcinomatosis linfagítica.



**Figura 6.** TCAR en cortes axiales de una paciente con sarcoidosis que se manifestó con engrosamiento nodular de los septos inter e intralobulillares (A y B) de ambos pulmones.

En los casos de fibrosis pulmonar (10%-30%), los hallazgos incluyen opacidades lineales reticulares; panal de abejas; bulas; enfisema paracicatrizal; bronquiectasias de tracción y distorsión de la arquitectura pulmonar, predominantemente en los lóbulos superiores; y pérdida de volumen de los lóbulos superiores (desplazamiento posterior de los bronquios fuentes y de los bronquios lobares superiores) (**Figura 7**) (2, 11).



**Figura 7.** TCAR en reconstrucción coronal de un paciente con sarcoidosis y fibrosis pulmonar secundaria, con formación de quistes (circulo continuo), enfisema paracicatrizal (circulo discontinuo) y distorsión de la arquitectura pulmonar.

Las opacidades parahiliares suelen ser confluentes, bilaterales e irradiadas del hilio a la periferia (**Figura 8**) (2).

### Atípicas

Algunas de las manifestaciones atípicas en el parénquima pulmonar son los nódulos grandes y masas, que representan granulomas intersticiales coalescentes de localización parahiliar y periférica (**Figura 9A**). Ocasionalmente pueden tener broncograma aéreo, cavitación (<3% de los pacientes con enfermedad parenquimatosas) y signo del halo o halo invertido, este último por la presencia de nódulos menos densos y coalescentes a nivel central (17, 18). En la periferia de las masas o nódulos puede haber nódulos satélites de menor ta-

maño, configurando el signo de galaxia (**Figura 9B**), el cual también se describe en pacientes con tuberculosis (9%) (15, 19).



**Figura 8.** Corte axial de TCAR de un paciente con sarcoidosis que se manifestó con opacidades parahiliares bilaterales, confluentes y con broncograma aéreo.

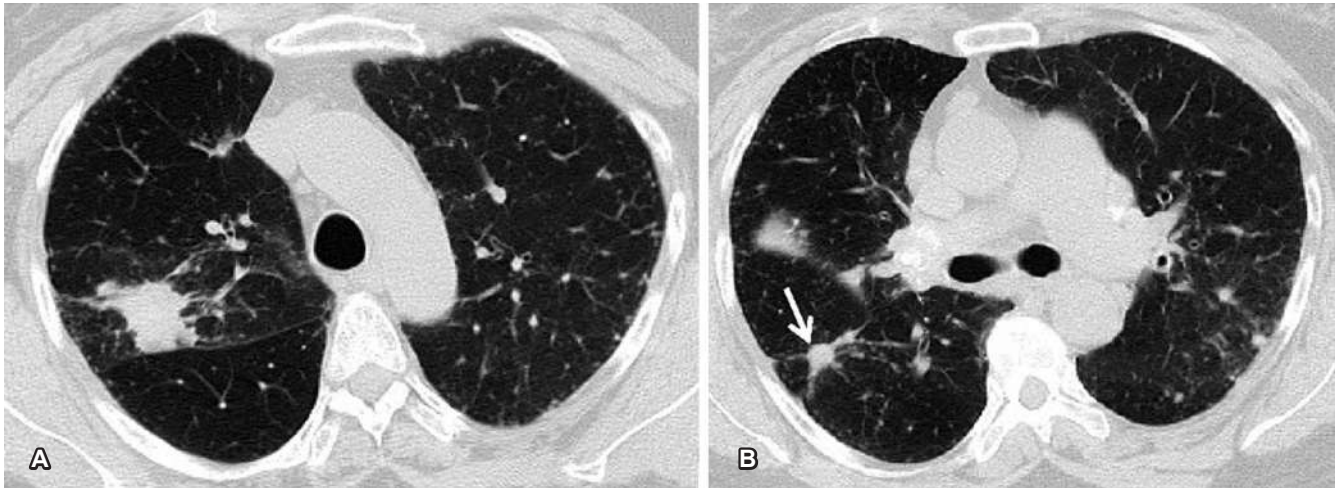
En el diagnóstico diferencial de estas lesiones se debe incluir silicosis, beriliosis, tuberculosis y talcosis.

Entre 10% y 20% de los pacientes presenta consolidación del espacio aéreo. Usualmente esta es bilateral, simétrica, de bordes mal definidos, con broncograma aéreo y, en pocos casos, con signo del halo, que representa granulomas y macrófagos intraalveolares sobregregados (20). Esta presentación se informó por primera vez por Marten y colaboradores, que describieron la distribución periférica no segmentaria, de localización en los tercios medios y superior de ambos hemitórax, con respeto de los ángulos costofrénicos (21). Este patrón se denomina forma acinar o alveolar de la sarcoidosis, que puede simular una neumonía, tuberculosis o neumonía de organización (**Figura 10**) (2, 11, 22).

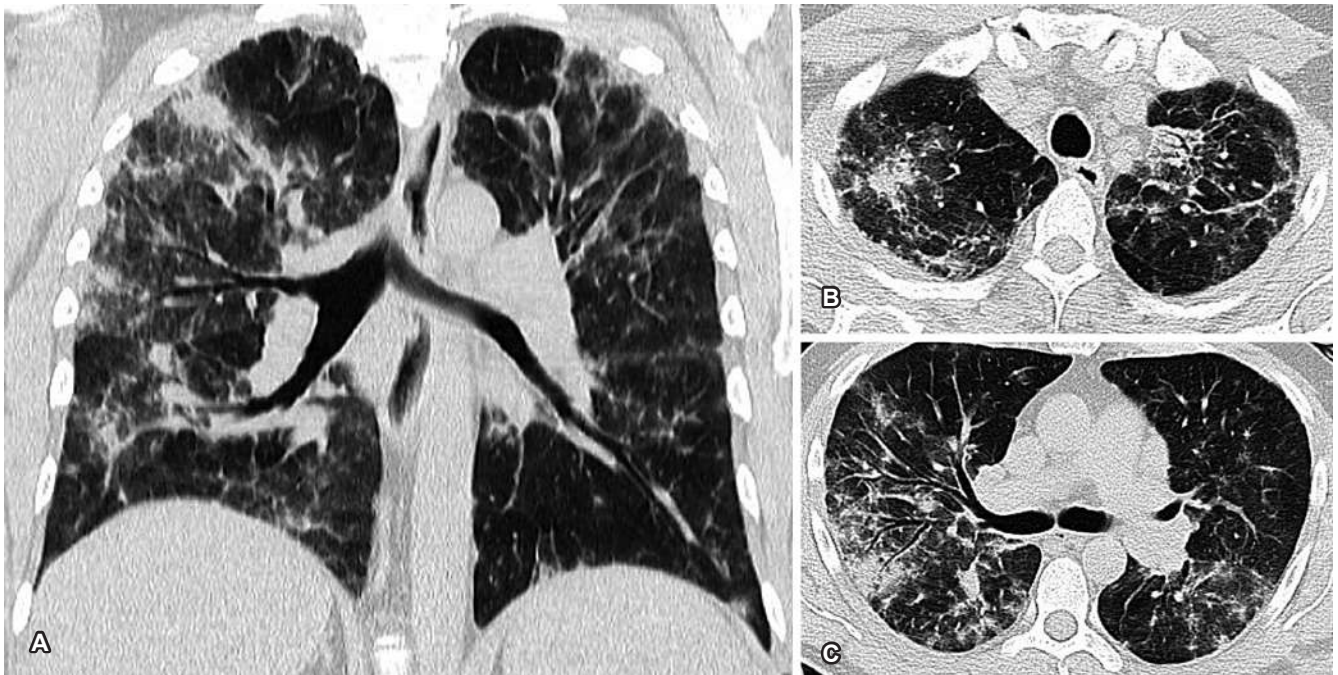
Otros hallazgos frecuentes son las opacidades en vidrio esmerilado, resultado de la confluencia de micronódulos no visibles a la resolución de la TCAR y por lesiones intersticiales fibróticas que causan compresión o atelectasia parcial de los alveolos. Generalmente se asocia con nódulos intersticiales (11, 23).

En casos raros, la sarcoidosis puede presentarse de forma cavitaria (<0,8%). Esta forma es más frecuen-





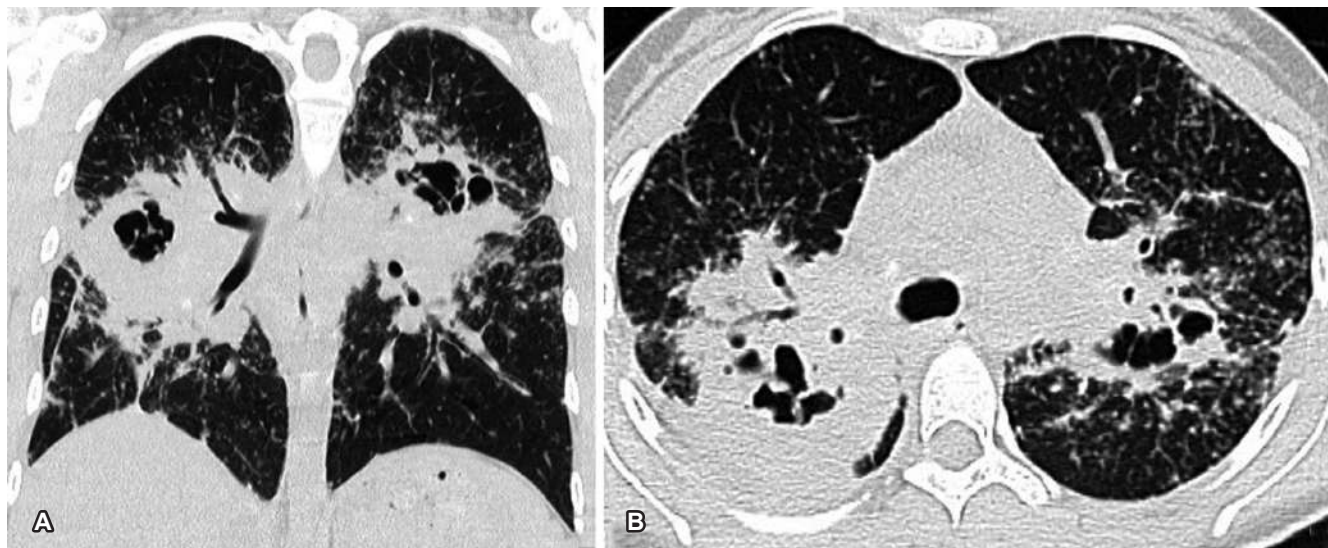
**Figura 9.** Corte axial de TCAR de pacientes con presentación atípica de compromiso parenquimatoso pulmonar y presencia de una masa con densidad de tejidos blandos en el lóbulo superior derecho, así como micronódulos de distribución perilinfática (A) y un nódulo con densidad de tejidos blandos con el signo de galaxia (B).



**Figura 10.** TCAR en reconstrucción coronal (A) y cortes axiales (B y C) de un paciente con sarcoidosis alveolar. En las imágenes se evidencian múltiples parches de opacidades alveolares distribuidas predominantemente en lóbulos superiores y tercio medio de ambos pulmones asociados con opacidades en vidrio esmerilado.

te en pacientes jóvenes, y se atribuye a una angéitís sarcoidé cavitaria. Estas cavidades pueden ser únicas, múltiples y de paredes delgadas o gruesas (11). Su evolución es impredecible y son frecuentes las com-

plicaciones, como la formación de micetomas (**Figura 11**) (24). El diagnóstico diferencial más importante de esta presentación es la fibrosis masiva progresiva en pacientes con neumoconiosis (15).



**Figura 11.** TCAR en reconstrucción coronal y corte axial de un paciente con sarcoidosis avanzada, en forma cavitaria, donde se identifican opacidades alveolares parahiliares bilaterales con signos de cavitación central asociadas con nódulos de distribución perilinfática.

Una complicación de las bulas y quistes característicos del estadio 4 de la sarcoidosis es la formación de los micetomas, con una frecuencia entre 1% a 3% (11). Estos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con terapia inmunomoduladora con esteroides o metotrexato (3, 25).

Otra de las manifestaciones atípicas de la enfermedad parenquimatosa pulmonar es el patrón miliar (<1%) formado por nódulos de distribución aleatoria. Este patrón es más frecuente en otras entidades, como la tuberculosis, neumoconiosis, metástasis, histoplasmosis, histiocitosis de células de Langerhans, entre otras (11).

## Otras manifestaciones atípicas

### Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es rara en la sarcoidosis, con una prevalencia menor del 5%. Los signos de hipertensión pulmonar en tomografía son:

- Aumento en el diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar (>29 mm)
- Pérdida de la relación arteria bronquio

- Pérdida de la relación entre el tronco principal de la arteria pulmonar y la aorta (>1).

Usualmente, la hipertensión pulmonar se desarrolla en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (fase fibrótica); sin embargo, se han descrito otros mecanismos causales, como la compresión extrínseca de las arterias pulmonares por adenomegalias (26). En algunos casos se ha escrito un compromiso venoso con un patrón de enfermedad venooclusiva pulmonar secundaria a la obstrucción de las venas de los septos interlobulillares por fibrosis perivascular o granulomas en las paredes vasculares; esta última se debe sospechar en pacientes con hipertensión pulmonar no asociada con fibrosis y engrosamiento irregular de los septos interlobulillares (27-29). La fibrosis pulmonar puede llevar al desarrollo de hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha (30).

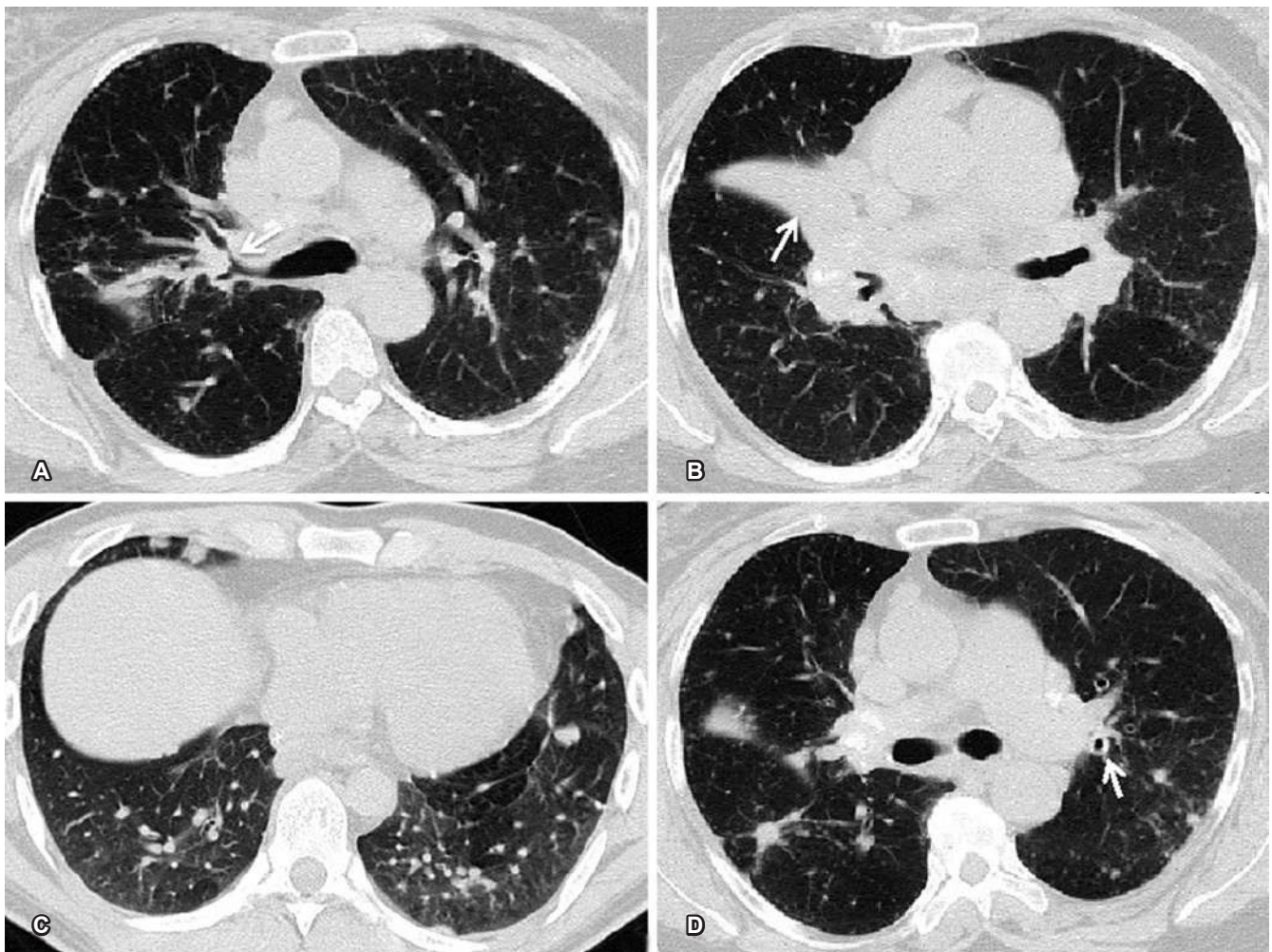
### Enfermedad de la vía aérea

La manifestación imagenológica más frecuente de la enfermedad de la vía aérea pequeña es el mosaico de atenuación por atrapamiento aéreo y de la enfermedad de la vía aérea central. Estas son las anomalías traqueobronquiales, como la estenosis por inflamación

granulomatosa de la pared bronquial o secundaria a compresión extrínseca por adenomegalias con atelectasias subyacentes o bronquiectasias en estadios finales de la enfermedad (**Figura 12**) (2, 11, 29, 31).

El mosaico de atenuación tiene diferentes causas, entre las que se encuentran la enfermedad intersticial de vía aérea pequeña o vascular. En sarcoidosis, la causa más frecuente es la enfermedad de la vía aérea pequeña por la obstrucción generada por los granulomas (2).

Las anomalías traqueobronquiales incluyen estenosis por presencia de granulomas endobronquiales, que se puede manifestar como un engrosamiento liso, irregular o nodular de las paredes, o por compresión extrínseca por adenomegalias, lo cual puede generar atelectasias o bronquiectasias posobstructivas (6, 32). La enfermedad de la vía aérea se asocia con aumento en la morbilidad, mayores síntomas respiratorios y mortalidad en pacientes con sarcoidosis (33).



**Figura 12.** Cortes axiales de TCAR, donde se evidencia la compresión extrínseca del bronquio intermediario por una adenomegalia (**A**) con atelectasia secundaria del lóbulo medio (**B**, flecha blanca), con mosaico de atenuación en los cortes en espiración (**C**) por atrapamiento aéreo y engrosamiento de las paredes bronquiales (**D**, flecha blanca). Además de la enfermedad de la vía aérea, también se identifican micronódulos perilinfáticos (**A** y **B**) y nódulos subpleurales de mayor tamaño (**C** y **D**).

## Enfermedad pleural

La enfermedad pleural ocurre en 1% a 4% de los pacientes (11). La manifestación más frecuente es derrame pleural, ya sea seroso (**Figura 13**), hemorrágico o quiloso.

Otras manifestaciones pleurales de la sarcoidosis incluyen neumotórax (2%-3%), secundario a la ruptura de quistes o bulas subpleurales, principalmente en pacientes con sarcoidosis en fase fibrótica, engrosamiento pleural y placas pleurales; estos últimos con predilección por los lóbulos inferiores (11, 34).

### Pronóstico y actividad de acuerdo con la TCAR

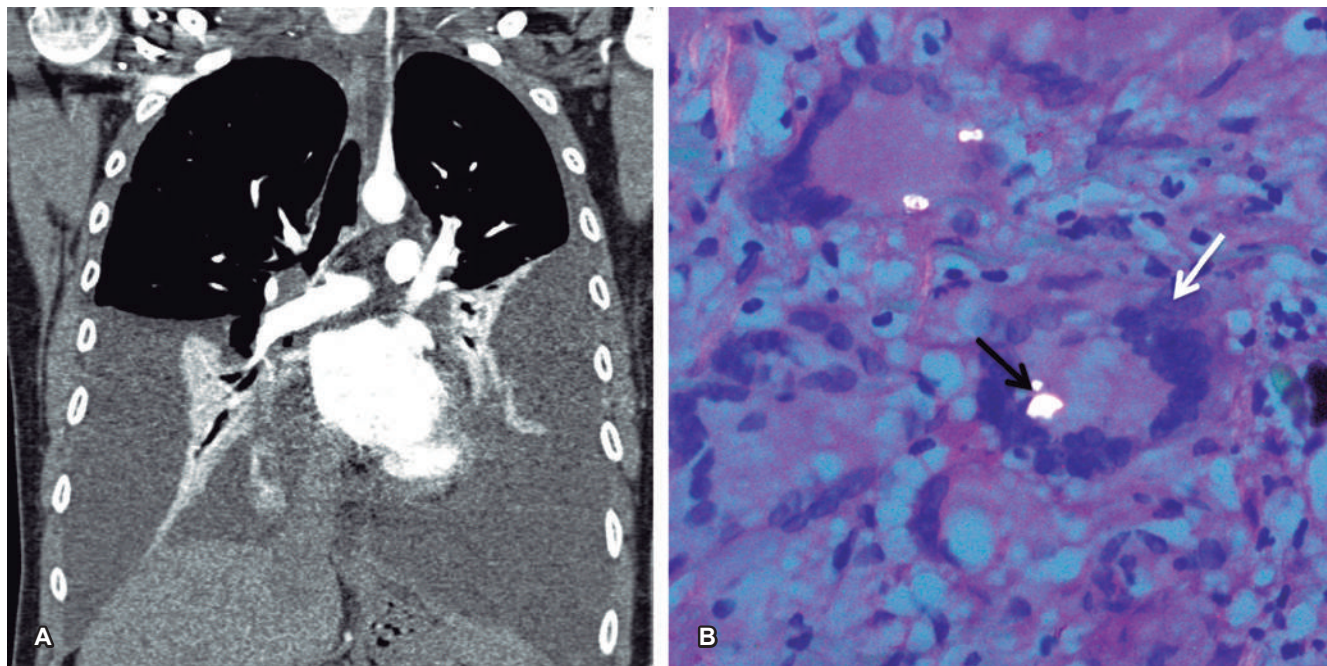
Aunque en la actualidad el pronóstico de la sarcoidosis todavía se basa en la clasificación definida para la radiografía de tórax, existe mucha variabilidad interobservador, y se demostró la baja sensibilidad que tiene la radiografía para detectar adenomegalias y alteraciones parenquimatosas leves, por lo que se han realizado múltiples estudios en tomografía, demostrando que puede

aportar información acerca de la reversibilidad de acuerdo con los hallazgos (**Tabla 3**), atribuyéndose los cambios reversibles a una inflamación activa (**Figura 14**); mientras que los irreversibles a fibrosis pulmonar (35).

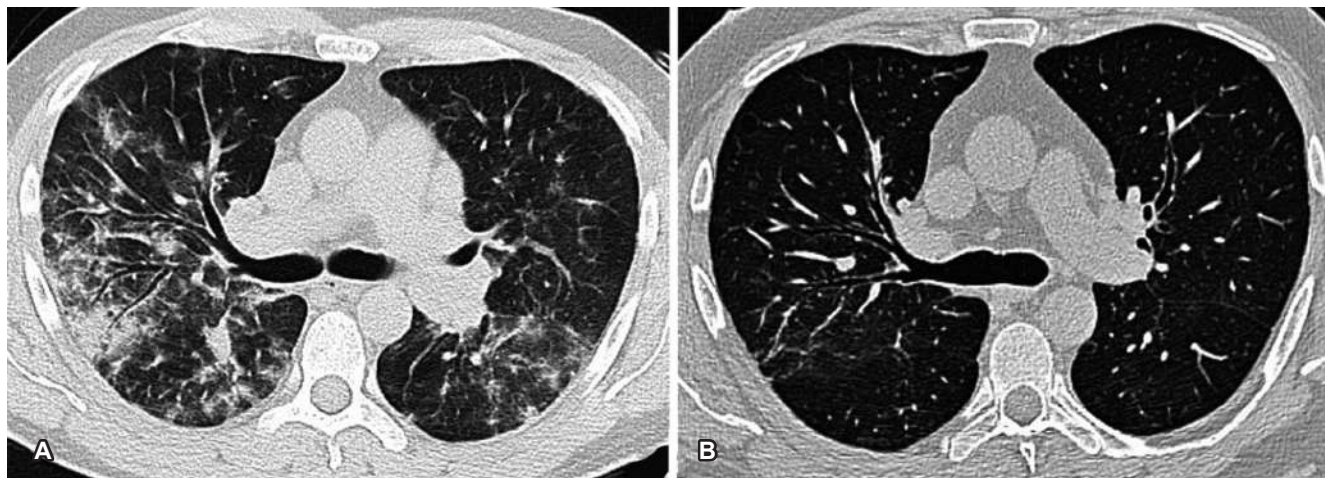
**Tabla 3.** Reversibilidad de acuerdo con los hallazgos en TCAR

Cambios reversibles	Cambios irreversibles
Nódulos centrilobulillares	Panal de abejas
Consolidación	Quistes
Vidrio esmerilado	Bulas y enfisema paracatrazal
Engrosamiento de septos interlobulillares	Bronquiectasias de tracción
	Pérdida de volumen de los lóbulos superiores

La extensión de los nódulos perilinfáticos se correlaciona con las pruebas de función pulmonar; así como también, los patrones de fibrosis se asocian con altera-



**Figura 13.** Paciente con sarcoidosis pleural. **A.** TCAR con evidencia de derrame pleural bilateral moderado, de características libres, con biopsia pleural. **B.** Con tinciones de hematoxilina/eosina se confirma la presencia de granulomas no caseificantes con células multinucleadas en su interior (flecha blanca), las cuales tienen cristales de oxalato de calcio dentro de las mismas (flecha negra), confirmando el diagnóstico de sarcoidosis pleural.



**Figura 14. A.** Paciente con sarcoidosis inicialmente manifestada como parches de consolidación y opacidades en vidrio esmerilado de distribución parahiliar y periférica. **B.** En la tomografía de control a los 2 años se observa una marcada disminución de las opacidades alveolares (hallazgo reversible).

ciones en las pruebas de función pulmonar; por ejemplo, la distorsión bronquial central se relaciona con un patrón obstructivo; mientras que la presencia de panal de abejas se asocia con un patrón restrictivo (4, 36).

### Sarcoidosis extrapulmonar

El 30% de los pacientes tiene compromiso extrapulmonar, siendo los órganos más afectados el hígado (40%-60%) y bazo (50%). En el hígado, la manifestación más frecuente es hepatomegalia y nódulos. Estos son hipoecoicos en ecografía, hipodensos en tomografía e hipointensos en todas las secuencias de resonancia magnética, con menor realce que el resto del parénquima hepático (**Figura 15A**) (11, 37). En el bazo, la sarcoidosis se manifiesta como esplenomegalia y nódulos, con igual comportamiento a los nódulos hepáticos en las diferentes modalidades de imágenes (**Figura 15B**) (11).

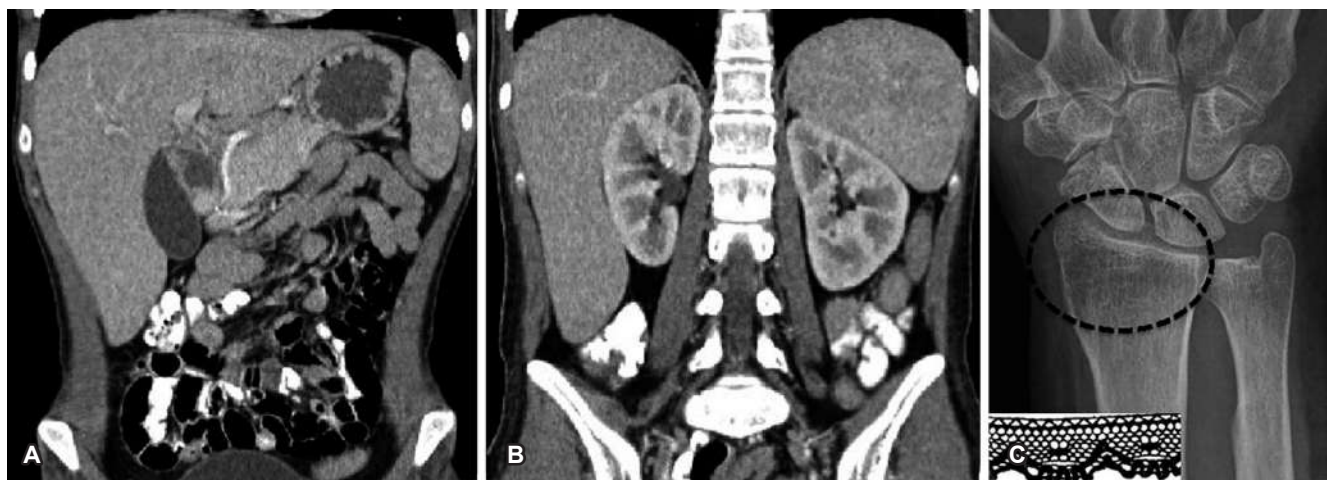
La sarcoidosis ósea es una manifestación tardía de la enfermedad y compromete, con mayor frecuencia, los huesos pequeños de las manos y pies. En la radiografía se manifiesta como lesiones líticas de aspecto quístico por osteólisis, con remodelación de la arquitectura cortical y trabecular, para dar el clásico patrón en encaje (**Figura 15C**) (11).

El compromiso cardíaco se documenta hasta en 25% de los pacientes (38). Se describe un amplio espectro de manifestaciones, como cardiomiopatías, arritmias ventriculares, lesiones valvulares, bloqueos cardíacos, falla cardíaca congestiva y muerte súbita. En los casos raros en que existe engrosamiento miocárdico, la resonancia magnética tiene buenos parámetros operacionales para detectar los granulomas, estos hallazgos incluyen hiperintensidad del miocardio afectado en imágenes potenciadas en T2, con realce tardío en secuencias contrastadas T1 eco gradiente con IR, engrosamiento y alteración focal en la contractilidad (**Figura 16**) (39).

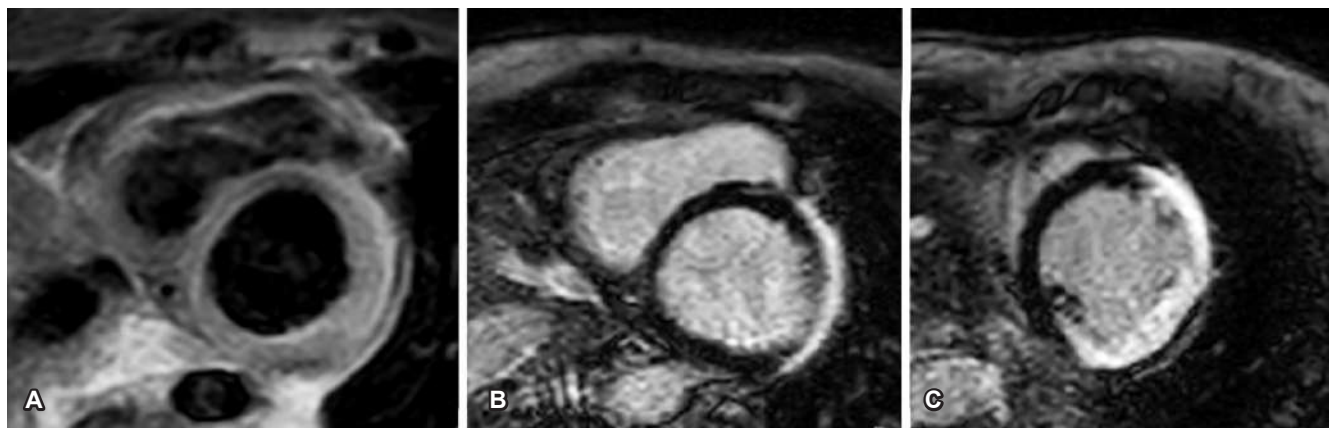
### Pronóstico

Generalmente el pronóstico es bueno, con remisión en 66% de los pacientes; sin embargo, aproximadamente 20% puede tener una evolución crónica y desarrollar fibrosis pulmonar (2). Los factores de mal pronóstico incluyen un estadio 2 o 3 de la enfermedad por imágenes al momento del diagnóstico, inicio después de los 40 años, raza negra, hipercalcemia, esplenomegalia, enfermedad ósea, uveítis crónica y lupus pernio.

Los factores de buen pronóstico son presentación con fiebre, poliarteritis, eritema nodoso y adenomega-



**Figura 15.** A y B. Reconstrucciones coronales de tomografía abdominal de una paciente con sarcoidosis abdominal, donde se identifica hepatoesplenomegalia. C. Radiografía de muñeca derecha con la clásica apariencia en encaje (circulo negro punteado) de la sarcoidosis ósea.



**Figura 16.** Resonancia magnética de corazón de un paciente con sarcoidosis (A), donde se identifica hiperintensidad en la pared lateral y anterior del ventrículo izquierdo en secuencias STIR, con realce tardío en la capa media del miocardio (B) y subepicárdico (C) en las secuencias contrastadas T1 eco gradiente con IR.

lias hiliares bilaterales en conjunto, denominada síndrome de Lofgren.

### Conclusiones

La sarcoidosis es una enfermedad crónica y multisistémica. Dentro de los órganos blanco, el afectado con mayor frecuencia es el pulmón, por lo que es importante revisar y conocer los diferentes patrones con los que se puede manifestar en las imágenes radiológicas, la cual es la primera herramienta de aproximación diagnóstica que tenemos disponible.

### Referencias

1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1885-9. DOI: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
2. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics.* 2010;30(6):1567-86. DOI: 10.1148/rg.306105512.
3. Baughman RP, Lower EE, Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012;41:289-302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.03.019>.

4. Ors F, Gumus S, Aydogan M, Sari S, Verim S, Deniz O. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):8. DOI: 10.1186/2049-6958-8-8.
5. Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. *Press Med*. 2012;41(6):e275-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.03.018>.
6. Herráez I, López L. La sarcoidosis torácica. *Radiología*. 2011;53:434-48. DOI: 10.1016/j.rx.2011.03.010.
7. Balan A, Hoey ETD, Sheerin F, Lakkaraju A, Chowdhury FU. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clin Radiol*. 2010;65:750-60. DOI: 10.1016/j.crad.2010.03.014.
8. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of conventional TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2013;58(4):683-93. DOI: 10.4187/respcare.02101.
9. de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax*. 2009;64(5):436-9. DOI: 10.1136/thx.2008.105031.
10. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):404-8. DOI: 10.1055/s-0030-1262207.
11. Vagal AS, Shipley R, Meyer CA. Radiological manifestations of sarcoidosis. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):312-25. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2007.03.009.
12. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-55. DOI: 10.1164/ajrcm.160.2.ats4-99.
13. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *Br Med J*. 1961;2:1165-72. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>.
14. DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis. *Chest*. 1983;83(1):128-33. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.83.1.128>.
15. Little B. Sarcoidosis: overview of pulmonary manifestations and imaging. *Semin Roentgenol*. 2015;50(1):52-64. DOI: 10.1053/j.ro.2014.06.001.
16. Lynch JP. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(4):393-418. DOI: 10.1055/s-2003-42375.
17. Kumazoe H, Matsunaga K, Nagata N, Komori M, Wakamatsu K, Kajiki A, et al. «Reversed halo sign» of high-resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Thorac Imaging*. 2009;24(1):66-8. DOI: 10.1097/RTI.0b013e318190476f.
18. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Cameron RT, Loureiro K. Letters to the Editor. *Radiographics*. 2011;31:892.
19. Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, Uematsu H, Ohno Y, Nishimura K, et al. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: “sarcoid galaxy” sign. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1389-93. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781389.
20. Harada T, Nabeshima K, Matsumoto T, Akagi T, Fujita M, Watanabe K. Histological findings of the computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2009;34:281-3. DOI
21. Marten K, Rummeny EJ, Engelke C. The CT halo: a new sign in active pulmonary sarcoidosis. *Br J Radiol*. 2004;77:1042-5. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/29049682>.
22. Battesti JP, Saumon G, Valeyre D, Amouroux J, Pechnick B, Sandron D, et al. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. *Thorax*. 1982;37:448-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.37.6.448>.
23. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology*. 1993;189:105-9. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiology.189.1.8372178>.
24. Hours S, Nunes H, Kambouchner M, Uzunhan Y, Brauner MW, Valeyre D, et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(3):142-51. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181775a73.
25. Ross JJ, Katz JD. Cryptococcal meningitis and sarcoidosis. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(12):937-9. DOI
26. Damuth TE, Bower JS, Cho K, Dantzker DR. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest*. 1980;78:888-91. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.78.6.888>.
27. Hoffstein V, Ranganathan N, Mullen JB. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:809-11. DOI
28. Smith LJ, Lawrence JB, Katzenstein AA. Vascular sarcoidosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Am J Med Sci*. 1983(1);285:38-44. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000441-198301000-00004>.
29. Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA, Copley SJ. Pulmonary sarcoidosis: the ‘Great Pretender’. *Clin Radiol*. 2010;65(8):642-50. DOI: 10.1016/j.crad.2010.03.004.
30. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61:68-74. DOI: 10.1136/thx.2005.042838.
31. Mendelson DS, Norton K, Cohen BA, Brown LK, Rabinowitz JG. Bronchial compression: an unusual manifestation of sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr*. 1983;7:892-4. DOI

32. Hennebicque AS, Nunes H, Brillet PY, Moulahi H, Valeyre D, Brauner MW. CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *Eur Radiol.* 2005;15(1):23-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2480-4>.
33. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J.* 1993;6:349-53. DOI
34. Froudarakis ME, Bouros D, Voloudaki A, Papiris S, Kottakis Y, Constantopoulos SH, et al. Pneumothorax as a first manifestation of sarcoidosis. *Chest.* 1997;112(1):278-80. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.112.1.278>.
35. Wells A. High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998;15(2):140-6. DOI
36. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *Am J Roentgenol.* 2000;174:1751-7. DOI: [10.2214/ajr.174.6.1741751](https://doi.org/10.2214/ajr.174.6.1741751).
37. Gezer NS, Başara I, Altay C, Harman M, Rocher L, Karabulut N, et al. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagnostic Interv Radiol.* 2015;21:111-7. DOI: [10.5152/dir.2014.14210](https://doi.org/10.5152/dir.2014.14210).
38. Ratner SJ, Fenoglio JJ, Ursell PC. Utility of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest.* 1986;90:528-33. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.90.4.528>.
39. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanche P, Dusser D, Weber S, et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2002;122(6):1895-901. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.1895>.



# Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática: reporte de caso

## Idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis: a case report

TATIANA SUÁREZ POVEDA, MD<sup>1</sup> PATRICIA EUGENIA GIL-SERRANO, MD<sup>2</sup> MARÍA CAMILA ARANGO, MD<sup>3</sup>  
VIANA PALACIO, MD<sup>4</sup>

### Resumen

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FPI) recientemente se describió como una causa de fibrosis pulmonar de rápida evolución y mal pronóstico. En este reporte describimos el caso de una paciente joven, previamente sana, quien se presentó al servicio de urgencias de nuestra institución con un cuadro de falla ventilatoria e imágenes compatibles con fibrosis pulmonar. Se llevó a lobectomía pulmonar, donde el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática. La paciente falleció antes de recibir un trasplante bipulmonar. La paciente tuvo una presentación usual clínica, por imágenes e histopatología de fibroelastosis pleuroparenquimatosa; tanto en la radiografía de tórax como en la tomografía computada de alta resolución se encontró pérdida de volumen pulmonar, cambios fibrocicatriciales de los lóbulos superiores, engrosamiento pleural y de septos interlobulillares. La patología evidenció marcado engrosamiento pleural con infiltrado inflamatorio linfocitario. En conclusión, la fibroelastosis pleuroparenquimatosa es una patología pulmonar fibrosante, recientemente descrita y de pobre pronóstico, en la cual no se han estandarizado los criterios diagnósticos ni el tratamiento. Por esto es importante diferenciarla de otras enfermedades intersticiales pulmonares.

**Palabras clave:** fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, pulmón.

### Abstract

Idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis is a recently reported cause of rapidly evolving pulmonary fibrosis and poor prognosis. We describe the case of a previously healthy, young patient who presented in our institution with ventilatory failure and images compatible with pulmonary fibrosis. Pulmonary lobectomy was performed, and histopathological studies confirmed idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. The patient died before bilateral lung transplant was performed. Clinical, imaginologic, and histopathologic presentation of our case of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis was usual, chest radiograph and high resolution computed tomography showed volume loss, upper lobes fibrocicatricial changes, pleural and interlobular septal thickening. Pathology showed extensive pleural thickening with inflammatory lymphocytic infiltrate. In conclusion, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is a recently described fibrosing lung disease, with poor prognosis, and without standardized diagnostic criteria and treatment. This is why it is important to differentiate it from other interstitial lung diseases.

**Keywords:** idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, lung.

<sup>1</sup> Médica Radióloga. Especialista en Radiología de Trauma y Urgencias. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médica Residente de Radiología, Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica Residente de Radiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médica Residente de Radiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

**Autor de correspondencia**

Patricia Eugenia Gil Serrano. Diagonal 23 # 18B-132. Tel.: +57 (318)529.86.76. Correo electrónico: [patriciagil16@hotmail.com](mailto:patriciagil16@hotmail.com).

**Recibido:** 11/11/17. **Aceptado:** 12/12/17.

## Introducción

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática es una neumonía intersticial crónica caracterizada por el engrosamiento de fibras elásticas de la pleura y del parénquima subpleural, que compromete principalmente los lóbulos superiores. Esta entidad se mencionó por primera vez en la literatura médica por Frankel y colaboradores en el año 2004, aunque el mismo concepto designado como fibrosis pulmonar idiopática del lóbulo superior fue propuesto en 1992 por Aminati y colaboradores; sin embargo, en el año 2013, la fibroelastosis pleuroparenquimatosa se incluyó en la clasificación de neumonías intersticiales idiopáticas raras por la ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) con 120 casos publicados hasta el momento en la literatura a nivel mundial (1-5).

## Presentación del caso

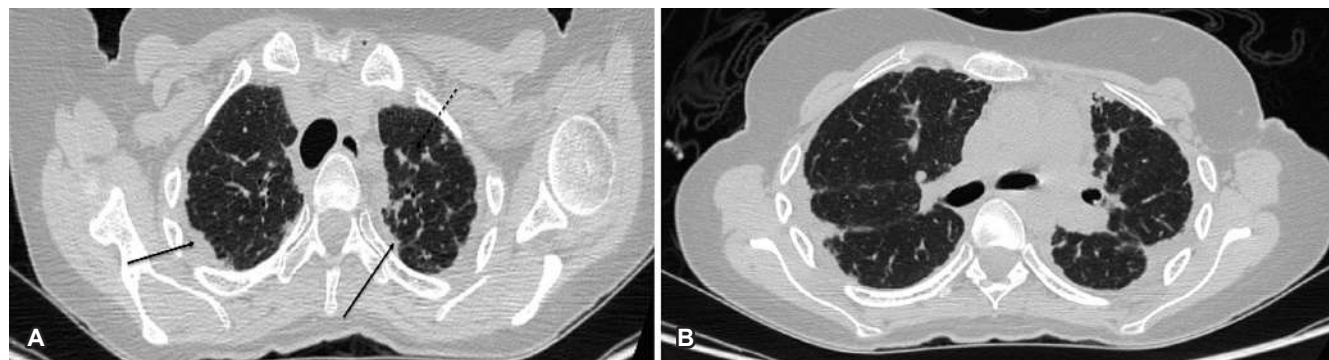
Paciente femenina de 35 años, sin antecedentes patológicos de importancia conocidos. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico de 1 mes de evolución, consistente en dolor torácico pleurítico, disnea, tos seca, pérdida de peso (8 kg) y dolor en hipocondrio derecho. Se realizó radiografía de tórax que mostró opacidades reticulares, por lo que se llevó a tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) para una mejor caracterización del hallazgo radiográfico, evidenciando pérdida de volumen en los lóbulos superiores con distorsión de la arquitectura y engrosamiento septal por cambios fibróticos, así como engrosamiento pleural bilateral (Figura 1), pleural y de septos interlobulillares



**Figura 1.** Tomografía de tórax de alta resolución, reconstrucción coronal. Pérdida de volumen en los lóbulos superiores con distorsión de la arquitectura y engrosamiento septal por cambios fibróticos (flecha discontinua) y engrosamiento pleural apical bilateral (flechas).

de predominio en lóbulos superiores (Figura 2A) asociado con consolidaciones subpleurales de influencia en lóbulos superiores y distorsión de la arquitectura por cambios fibróticos (Figura 2B). Se llevó a lobectomía segmentaria por videotoracoscopia donde se evidenció proceso fibrótico del parénquima pulmonar.

La patología evidenció marcado engrosamiento pleural con infiltrado inflamatorio linfocitario y fibrosis, la cual se extendía al parénquima cicatricial con

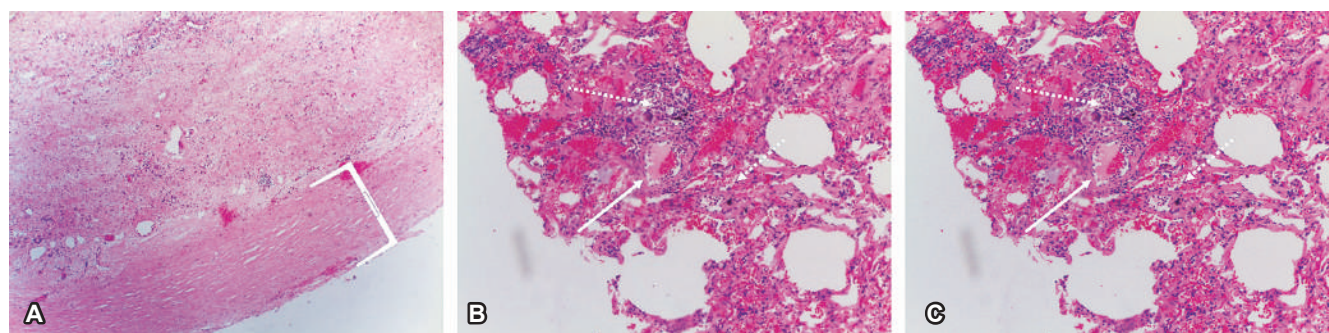


**Figura 2. A.** Tomografía de tórax de alta resolución, corte axial. Engrosamiento pleural (flechas) con engrosamiento de septos interlobulillares de predominio en los lóbulos superiores (flecha discontinua). **B.** Tomografía de tórax de alta resolución, corte axial. Engrosamiento pleural con consolidaciones subpleurales (flechas) de predominio en lóbulos superiores y distorsión de la arquitectura por cambios fibróticos (flecha discontinua).

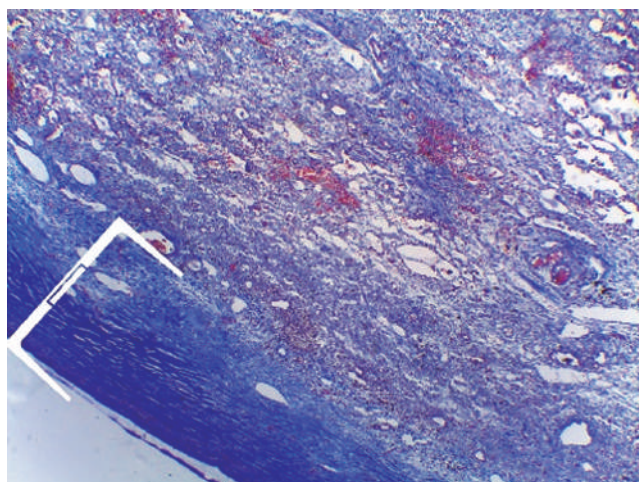
presencia de algunos granulomas pobremente conformados, en los cuales se identificaron algunos cristales de colesterol. Hubo engrosamiento de septos, que mostraron marcada congestión e infiltrado inflamatorio linfocitario con focos de antracosis. Algunos bronquios presentaron daño en su pared con fibrosis focal (**Figura 3**). La coloración tricrómica evidenció la fibrosis pleural y subpleural con extensión a septos (**Figura 4**). La coloración de Ziehl-Neelsen fue negativa para

bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), y la plata metenamina negativa para hongos (**Figura 5**).

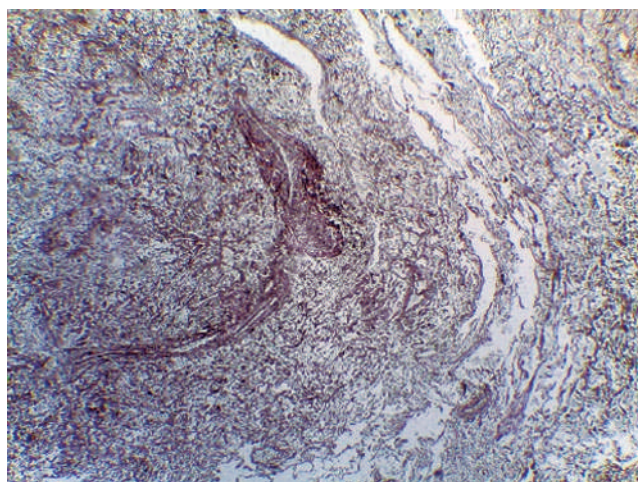
La paciente se valoró en junta médica multidisciplinaria (cirugía de tórax, radiología, neumología y patología), considerando cuadro clínico de fibroelastosis pleuroparenquimatosa en fase fibrótica, y requiriendo trasplante bipulmonar. Luego del procedimiento, la paciente presentó pobre reexpansión pulmonar, con de-



**Figura 3.** **A.** Técnica de coloración: hematoxilina eosina. Aumento 40x. Marcado engrosamiento pleural (corchete) con infiltrado inflamatorio linfocitario y fibrosis, el cual se extiende al parénquima cicatricial. **B.** Técnica de coloración: hematoxilina eosina. Aumento 200x. Infiltrado inflamatorio linfocitario y fibrosis (flechas discontinuas), el cual se extiende al parénquima cicatricial con presencia de algunos granulomas pobremente conformados, en los cuales se identifican algunos cristales de colesterol. Hay engrosamiento de septos, que muestran marcada congestión e infiltrado inflamatorio linfocitario con focos de antracosis (flechas discontinuas). Algunos bronquiales presentan daño en su pared con fibrosis focal. Luces alveolares con líquido de edema y macrófagos en su interior (flecha continua). **C.** Técnica de coloración: hematoxilina eosina. Aumento 400x. Granuloma pobremente conformado (recuadro), en el cual se identifican algunos cristales de colesterol. Existe engrosamiento de septos, que muestran marcada congestión e infiltrado inflamatorio linfocitario con focos de antracosis (flecha).



**Figura 4.** Técnica de coloración: tinción tricrómica (para observar colágeno y fibrosis). Aumento de 40x. Marcado engrosamiento por fibrosis pleural y subpleural (corchete), el cual se extiende a septos del parénquima cicatricial.



**Figura 5.** Técnica de coloración: plata metenamina negativa para hongos. Aumento 40x.

saturación, somnolencia e hipercapnia; después indicó falla ventilatoria y falleció.

## Discusión

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa es una entidad rara que consiste en una forma de fibrosis que involucra la pleura y parénquima pulmonar subpleural, predominantemente de los lóbulos superiores. La progresión de la enfermedad ocurre en 60% de los pacientes, con muerte en 40% de los casos (6). Sus mecanismos patológicos y etiológicos son aún poco conocidos. La mayoría de las veces suele ser idiopática, aunque se cree que algunos casos ocurren en un contexto de enfermedad pulmonar familiar o genética, neumonitis por hipersensibilidad y otros casos han reportados asociación con trasplante de médula ósea, rechazo en pacientes con trasplante de pulmón, enfermedades vasculares del colágeno, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, colitis ulcerativa y espondilitis anquilosante), quimioterapia, tabaquismo e incluso relacionada con infecciones respiratorias recurrentes, como *Aspergillus*, debido al proceso inflamatorio crónico asociado (1, 3, 5, 7, 8).

La edad promedio de presentación es 53 años, con dos picos de aparición: uno a la tercera década y otro en la sexta década de la vida. En 45% de los casos afecta al género masculino; sin embargo, en el pico de los pacientes más jóvenes hay cierta predominancia por el género femenino (5).

Existe variabilidad en la presentación clínica entre los pacientes reportados con fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática: disnea, tos crónica, pérdida de peso, dolor torácico y neumotórax espontáneo (1, 5).

En cuanto al diagnóstico por imágenes, en la radiografía de tórax se evidencia cambios iniciales, como engrosamiento irregular de las porciones apicales de los pulmones; opacidades hiliares se pueden presentar con la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, las opacidades reticulares y nodulares pueden aparecer en los segmentos superiores (5). En las etapas iniciales, la TACAR muestra opacidades reticulares y nódulos subpleurales en las regiones apicales, con mínimos cambios en las porciones medias e inferiores de los pulmones. Aun-

que el compromiso es predominantemente subpleural, también puede encontrarse peribronquial; sin embargo, con la progresión de la enfermedad se presenta engrosamiento pleuroparenquimatoso asociado con fibrosis subyacente, elevación hiliar e importante pérdida de volumen, y distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar (5, 9). En estados avanzados se presentan bronquiectasias por tracción con múltiples bulas y quistes en los segmentos superiores (1, 5, 7). Adicionalmente, los patrones de enfermedades pulmonares intersticiales pueden observarse en las otras partes del pulmón, como hallazgos de neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, entre otros (5).

Se debe enfatizar que la fibroelastosis pleuroparenquimatosa es una entidad que requiere un enfoque multidisciplinario que incluya al médico clínico, radiólogo y patólogo (1, 5). El diagnóstico definitivo se basa en las características histopatológicas de las zonas de fibrosis de la pleura visceral, fibrosis intraalveolar subpleural con una transición abrupta con el parénquima pulmonar normal, infiltrados linfoplasmocíticos escasos y focos fibroblásticos, deposición de fibras elásticas densas (elastosis septal alveolar) en la lesión pulmonar fibrosa subpleural y paredes alveolares, confirmando el diagnóstico (5, 10).

En la autopsia de la paciente, el examen macroscópico reveló consolidación pulmonar y fibrosis, que aparecieron más al extremo en los lóbulos pulmonares superiores en una distribución subpleural. Sin embargo, la microscopía reveló elastosis parenquimatosa presente en cada lóbulo.

En términos de diagnóstico diferencial por imagen se incluyen enfermedades intersticiales que se acompañen de fibrosis, como la neumonía intersticial usual, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica, asbestosis, enfermedad del tejido conectivo (especialmente espondilitis anquilosante), sarcoidosis fibrosante, enfermedad pulmonar inducida por medicamentos o radiación, y neumonitis por hipersensibilidad crónica (5). Sin embargo, el predominio apical subpleural y el engrosamiento pleural asociado generalmente son muy útiles para distinguir la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática de otras entidades, aunque los hallazgos por imagen de algunos casos de

neumonitis por hipersensibilidad crónica pueden ser idénticos (6).

No hay un tratamiento específico para esta enfermedad, aproximaciones empíricas varían desde esteroides, inmunosupresores, N-acetilcisteína, hasta el trasplante de pulmón con resultados y pronóstico variables (1, 2, 7).

### Conclusión

La fibroelastosis pleuroparenquimatosa es una entidad poco común y subdiagnosticada, con incidencia y prevalencia aún inciertas. Se relaciona con enfermedades autoinmunes, infecciones, medicamentos, trasplante de médula ósea o asociada con otros tipos de neumonías intersticiales, por lo que este diagnóstico debe considerarse en pacientes con fibrosis de distribución apical. Las opciones de tratamiento son limitadas y su pronóstico es variable; de aquí la importancia de diagnosticar esta entidad idealmente en un grupo interdisciplinario que incluya neumólogo, radiólogo y patólogo.

### Referencias

1. Redondo MT, Melo N, Mota PC, Jesus JM, Moura CS, Guimaraes S, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a rare but increasingly recognized entity. *Rev Port Pneumol*. 2015;21(1):41-4. DOI: 10.1016/j.rppnen.2014.04.00.
2. Thangakunam B, Isaac BT, Christopher DJ, Burad D. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis - A rare idiopathic interstitial pneumonia. *Respiratory medicine case reports*. *Respir Med Case Rep*. 2015;17:8-11. DOI: 10.1016/j.rmcr.2015.11.004.
3. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol*. 2015;46(1):137-46. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.007.
4. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*. 2004;126(6):2007-13. DOI: 10.1378/chest.126.6.2007.
5. Cheng SK, Chuah KL. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):849-53. DOI: 10.5858/arpa.2015-0166-RS.
6. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE Jr, Travis WD. American Thoracic Society-European Respiratory Society classification of the idiopathic interstitial pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015;35(7):1849-71. DOI: 0.1148/rg.2015140334.
7. Hurtado EJ, González ML, Soto MM, Rueda FJ, Nadal FJ, Cantero AR. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, a new idiopathic interstitial pneumonia: a case report. *Chron Respir Dis*. 2016;13(3):312-6. DOI: 10.1177/1479972316628529.
8. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig*. 2016;54(3):162-9. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.11.002.
9. Kushima H, Hidaka K, Ishii H, Nakao A, On R, Kinoshita Y, et al. Two cases of pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed with transbronchial lung biopsy. *Respir Med Case Rep*. 2016;19:71-3. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.07.008.
10. Esteves C, Costa FR, Redondo MT, Moura CS, Guimaraes S, Morais A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: role of high-resolution computed tomography (HRCT) and CT-guided transthoracic core lung biopsy. *Insights Imaging*. 2016;7(1):155-62. DOI: 10.1007/s13244-015-0448-3.

# Histoplasmosis pulmonar crónica en un adulto inmunocompetente

## Chronic pulmonary histoplasmosis in an immunocompetent adult

IVONNE TATIANA ORDÓÑEZ-BLANCO, MD<sup>1</sup> JAVIER RICARDO GARZÓN-HERAZO, MD<sup>2</sup>  
JAVIER IVÁN LASSO-APRÁEZ, MD<sup>3</sup> VIVIANA CRUZ RAMÍREZ, MD<sup>4</sup>

### Resumen

La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente a nivel mundial. Su aumento es proporcional con la creciente necesidad de terapias inmunosupresoras para el tratamiento de distintas enfermedades. Causada por el microorganismo *Histoplasma capsulatum*, la forma clínica más frecuente es la pulmonar, la cual se clasifica, según el tiempo de presentación, en aguda, subaguda y crónica. La histoplasmosis crónica representa el 8% de los casos; esta se caracteriza por la formación progresiva de cavitaciones y extensa destrucción del parénquima pulmonar. Comúnmente se describe en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y antecedente de tabaquismo. En Colombia hasta el 10% de los casos no se asocia con factores de riesgo. Dada su importancia, y la escasa información reportada en la literatura, presentamos el caso de un hombre de 50 años atendido en el Hospital Universitario San Ignacio; a quien se diagnosticó histoplasmosis pulmonar crónica con estudios de inmunodeficiencia normales, identificándose como único factor de riesgo su ocupación como demolidor de construcciones.

**Palabras clave:** histoplasmosis pulmonar crónica.

### Abstract

Histoplasmosis is the most common endemic mycosis around the world, increasing proportionally with the growing need of immunosuppressive therapies for the treatment of different diseases. Caused by the microorganism *Histoplasma capsulatum*, the most frequent clinical form is the pulmonary one, which is classified, according to the time of presentation, in acute, subacute, and chronic. Chronic histoplasmosis accounts for 8% of cases, characterized by the progressive formation of cavities and extensive destruction of the pulmonary parenchyma, typically described in patients with chronic pulmonary disease and smoking history. In Colombia, up to 10% of cases is not associated with risk factors. Given its importance and the scarce information reported in the literature, we present the case of a 50-year-old man treated at Hospital Universitario San Ignacio who was diagnosed with chronic pulmonary histoplasmosis and in whom immunodeficiency studies were normal, identifying themselves as unique factor of risk its occupation as demolisher of constructions.

**Keywords:** Chronic pulmonary histoplasmosis.

<sup>1</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Infectología. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Neumología. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Epidemiología. Bogotá, Colombia.

#### Autor de correspondencia

Javier Ricardo Garzón Herazo. Ak. 7 #191-41. Tel.: +57 (310)338.13.76. Correo electrónico: [garzonjavier@yahoo.com](mailto:garzonjavier@yahoo.com).

**Recibido:** 21/08/17. **Aceptado:** 10/11/17.

## Introducción

La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente a nivel mundial, con una tasa anual de infección estimada de 1% (1). La infección constituye un desbalance entre el tamaño del inóculo y la capacidad del sistema inmune para contrarrestarla. En nuestro país, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se describe como el principal predisponente para el desarrollo de histoplasmosis; sin embargo, hasta en 20% de los casos no se logra identificar ningún factor de riesgo (2).

La infección por histoplasma puede ser pulmonar, mediastinal, del sistema nervioso central, articular, vascular o por infección diseminada. A su vez, según el tiempo de presentación, las formas pulmonares se clasifican en histoplasmosis pulmonar aguda, subaguda o crónica. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son las opacidades en parches (en la histoplasmosis pulmonar aguda), micronódulos y nódulos (en la histoplasmosis diseminada), cavitaciones (en la forma crónica), adenitis y fibrosis (en las formas mediastinales), histoplasmosis y broncolitiasis (1).

La histoplasmosis pulmonar crónica, descrita en 8% de los casos, se presenta con la formación de cavitaciones y destrucción parenquimatosa, tiene un curso de instauración progresivo y típicamente se describe en pacientes con enfermedad pulmonar crónica establecida de cualquier causa y antecedente de tabaquismo (3, 4).

Presentamos el caso de un hombre de 50 años atendido en el Hospital Universitario San Ignacio a quien se diagnosticó histoplasmosis pulmonar crónica. Los estudios para inmunodeficiencia fueron normales, identificándose como único factor de riesgo su ocupación como demolidor de construcciones.

## Descripción del caso

Se trata de un paciente de 50 años, albañil y con cuadro clínico de 12 meses de evolución caracterizado por tos seca, ocasionalmente expectoración amarilla o hemoptoica, disnea grado 3 en la escala mMRC (*modified Medical Research Council*), diaforesis nocturna y pérdida de peso de 13 kg. Como antecedentes tuvo

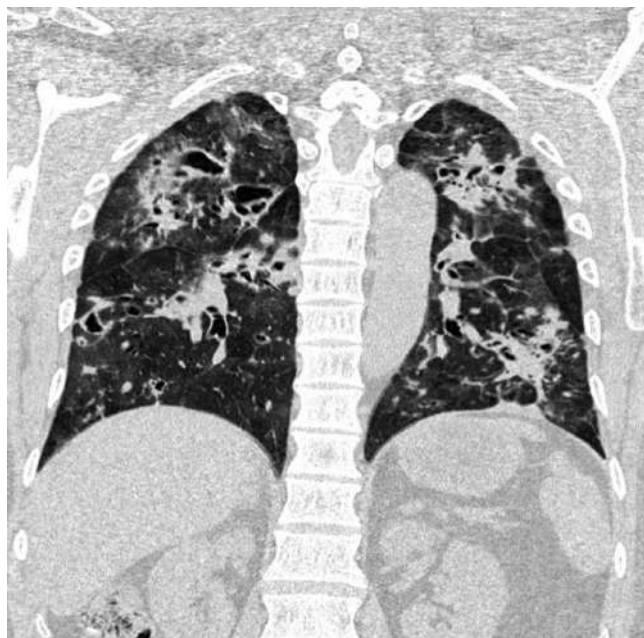
hipertensión arterial en tratamiento con antagonista de calcio y no fue fumador.

En el examen físico, su estado general se encontró regular, con presión arterial de 150/95 mm Hg, frecuencia cardíaca de 137 lpm, frecuencia respiratoria de 26 rpm, temperatura de 37 °C y saturación de oxígeno de 70% al aire ambiente. Uso de músculos accesorios de la respiración y estertores inspiratorios bilaterales; sin adenopatías, visceromegalias o lesiones en piel o mucosas.

Hemograma con 14390 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 12 400 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, 1180 linfocitos/mm<sup>3</sup>, 700 monocitos/mm<sup>3</sup>, 14 g/dL de hemoglobina, 46% de hematocrito, 290 200 plaquetas/mm<sup>3</sup>, velocidad de sedimentación globular 80 mm/h. Las pruebas de función renal y hepática fueron normales. Gases arteriales con hipoxemia severa y equilibrio ácido básico (pH 7,42; PCO<sub>2</sub> 32,2 mm Hg; PO<sub>2</sub> 39 mm Hg; HCO<sub>3</sub> 20,6 mmol/L; BEb - 3,1 mmol/L; SO<sub>2</sub> 75,2%). Hemocultivos negativos a los 5 días de incubación.

Baciloscopia seriada negativa y proteína C-reactiva (PCR) MTB-RIF (GeneXpert) negativa. La radiografía de tórax mostró engrosamiento de paredes bronquiales con opacidades en vidrio esmerilado y focos de consolidación bilaterales interpretados como bronquiectasias, iniciándose tratamiento con cefepima. La tomografía de tórax con medio de contraste demostró hipertensión pulmonar (tronco de la arteria pulmonar de 31 mm); adenomegalias paratraqueales, subcarinales y en la ventana aortopulmonar; bronquiectasias cilíndricas y saculares, vidrio esmerilado y nódulos con lesiones cavitadas de pared gruesa, peribronquiales, distribuidos en los lóbulos superiores, inferiores y medio (**Figura 1 y 2**).

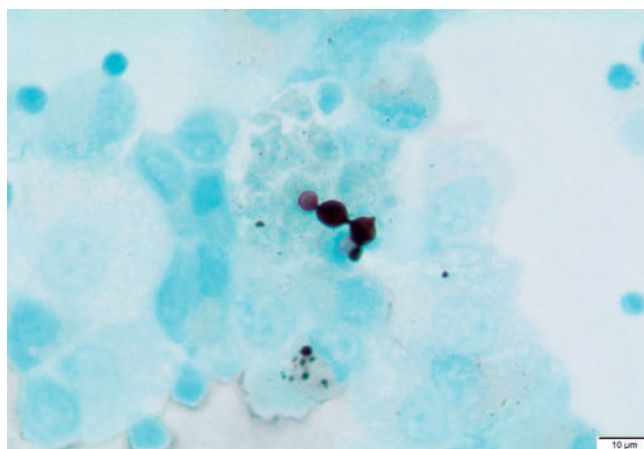
Con los hallazgos tomográficos y la impresión clínica de infección oportunista se hizo fibrobroncoscopia diagnóstica, encontrándose antracosis, eritema y pus en árbol bronquial. Se tomaron muestras con lavado broncoalveolar en el que las coloraciones de Gomori y PAS demostraron estructuras fúngicas de morfología compatible con histoplasma (**Figura 3**). Se realizó diagnóstico de histoplasmosis pulmonar crónica y se inició tratamiento con anfotericina B.



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada (TAC) coronal de tórax. Adenomegalias paratraqueales, en ventana aortopulmonar y subcarinales. Pulmones ligeramente disminuidos de tamaño. Bronquiectasias cilíndricas y saculares. Parches de vidrio esmerilado en lóbulos superiores, medio e inferiores.



**Figura 2.** TAC de tórax. Múltiples nódulos y lesiones cavitadas de pared gruesa, de localización peribronquial en lóbulos superiores, lóbulo medio y lóbulos inferiores.



**Figura 3.** Coloración de Gomori. Histoplasma.

Se amplían estudios para inmunosupresión con ELISA-VIH no reactivo, inmunoglobulinas IgA, IgM, IgE e IgG levemente elevadas y citometría de flujo con 399 linfocitos T  $CD_4^+$ /mm<sup>3</sup> (41,7%) que descartó inmunodeficiencia primaria. El único factor de riesgo relacionado fue su ocupación laboral en construcción y demolición de edificios antiguos.

Después de 14 días de tratamiento con anfotericina B hubo mejoría clínica significativa y se dio de alta del hospital con prescripción de itraconazol 200 mg/día por vía oral con plan de 6 o 12 meses de acuerdo con su evolución.

El paciente asistió a control 3 meses después de su egreso y refirió mejoría satisfactoria de la disnea y resolución de la tos. Se continuó con el mismo tratamiento, y 8 meses después en el control tomográfico hubo mejoría notoria de las lesiones pulmonares, completándose 12 meses de tratamiento (**Figura 4 y 5**).

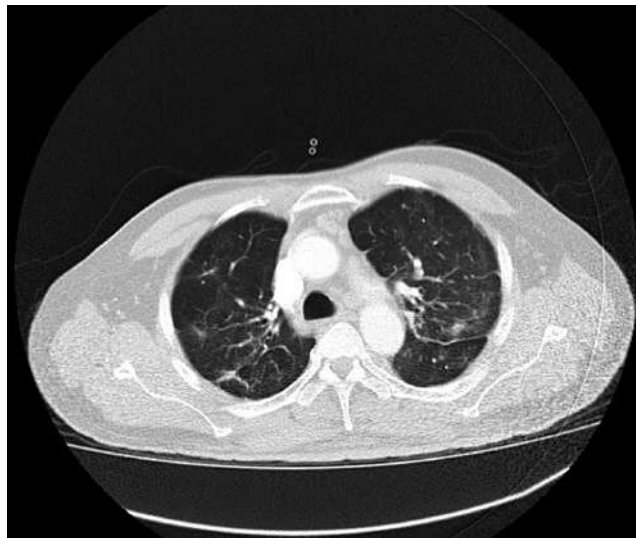
## Discusión

La histoplasmosis se ha descrito como la micosis endémica más frecuente en América anglosajona y países latinoamericanos, con una incidencia de 0,4 casos por 100 000 habitantes (2, 5). Se estima que, en Estados Unidos cerca de 30 millones de personas padecen la infección (6). Dentro de los factores de riesgo se encuentran la infección por VIH, como el más importante, también se describe el uso prolongado de esteroides, neoplasias, trasplante de órgano sólido y de mé-





**Figura 4.** TAC coronal de tórax control. Nódulos con densidad de vidrio esmerilado y algunos con densidad de tejidos blandos de localización periférica, especialmente en lóbulos inferiores con diámetros hasta de 7 mm.



**Figura 5.** TAC de tórax control. Aumento en el número de ganglios prevasculares y paratraqueales sin configurar adenomegalias. Tractos de fibrosis y bronquiectasias por tracción en lóbulos superiores, principalmente derecho.

dula ósea, cirrosis y alcoholismo (5, 6). Asimismo, se han descrito casos de histoplasmosis pulmonar crónica en pacientes con enfermedad de Crohn o enfermedad reumatológica, quienes deben usar medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (antiTNF)  $\alpha$  (7).

El número de casos de histoplasmosis reportados en pacientes sin antecedentes patológicos que habitan en zonas endémicas ha incrementado. En nuestro país hasta en 10% de los casos no se encuentra asociación causal con ningún factor de riesgo, y a nivel mundial hasta en un 20% (2). El desarrollo de la infección en pacientes inmunocompetentes se relaciona con la exposición a un inóculo grande, favoreciéndose la multiplicación de las esporas dentro del parénquima pulmonar (6).

Su principal causante es la especie *Histoplasma capsulatum*, adquirida por la inhalación de esporas o fragmentos de micelios durante la remoción del suelo donde se encuentra el hongo (1, 4). Los microinóculos del hongo se hallan en suelos ricos en estiércol de aves o guano, árboles, edificaciones viejas o en cuevas de murciélagos, siendo la población más afectada aquella dedicada a labores en estos ambientes, tales como leñadores, albañiles y espeleólogos (1). Una vez inhalado, y de acuerdo con la competencia inmunológica del

huésped, supera las barreras mecánicas e inmunes de la vía respiratoria e inicia un proceso inflamatorio en el parénquima pulmonar que, de no controlarse, conlleva a diseminación sistémica vía hematógena. En este caso no había antecedentes médicos patológicos, uso de terapia inmunosupresora, infección por VIH, linfopenia T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> idiopática o síndrome de hiperIgE; no obstante, el antecedente ocupacional se consideró como claro factor de riesgo (8).

El 90% de las infecciones agudas es subclínica, los demás pacientes tienen un cuadro clínico similar al de la influenza, algunos de estos con neumonitis en parches que se resuelve espontáneamente la mayoría de las veces, quedando con focos de infección latentes que se pueden reactivar si la inmunidad del huésped decae, dando lugar a una infección diseminada. Las formas crónicas usualmente se describen en hombres mayores de 50 años con enfermedad pulmonar previa (principalmente enfisema) y fumadores (7, 8).

La primera descripción de histoplasmosis pulmonar crónica en un paciente vivo se hizo en 1948 (9). Esta constituye hasta el 39% de los casos, tiene un curso lento y progresivo, y el compromiso pulmonar puede llevar incluso a grados variables de fibrosis. El ante-

cedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tabaquismo es común en la mayoría de las series de casos reportados, el cual, junto con la exposición sostenida a grandes inóculos, contribuye a su desarrollo (6).

Esta forma de histoplasmosis se relaciona con enfermedad parenquimatosa previa, y característicamente se describe como una enfermedad cavitaria de los ápices pulmonares que muchas veces se confunde con la tuberculosis, retardando el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar crónica (6, 7).

Las manifestaciones clínicas incluyen tos con expectoración purulenta, disnea, anorexia, pérdida de peso, astenia, adinamia y, ocasionalmente, fiebre (7). Los principales hallazgos radiológicos son enfisema con bulas de distribución heterogénea, retracciones hiliares y engrosamiento pleural, así como el desarrollo de nódulos. En etapas más tardías hay necrosis del parénquima, compromiso vascular y fibrosis (10, 11). Sin embargo, descripciones recientes en la literatura sugieren que las características definidas como típicas de la enfermedad tal vez no sean tan frecuentes.

En el año 2007, Kennedy y colaboradores describieron una serie de 46 pacientes afectados con histoplasmosis crónica durante un período de 24 años (desde 1976 hasta 2000). Se escogieron aquellos pacientes con síntomas y hallazgos radiológicos compatibles con histoplasmosis pulmonar por más de 6 semanas con cultivo o serología positiva (antígeno) (4).

Hubo una discreta predominancia de pacientes de género masculino afectados (52%). En general, las características clínicas, radiológicas y la evolución fueron similares en los dos géneros. Solo el 28% de los pacientes era fumador activo, y el 41% tenía historia de tabaquismo. Hasta el 37% de los pacientes reportó un antecedente exposicional claro a un inóculo de histoplasmosis, entre ellos, excrementos de murciélagos y aves, sitios de construcción o demolición, o entornos agrícolas. Contrario a lo previamente descrito, la asociación con el grupo de pacientes con EPOC solo se encontró en 20% de los casos. En solo 13 pacientes se logró el aislamiento en medios de cultivo, mientras que en casi la totalidad se documentó títulos elevados del antígeno de histoplasma (2, 4).

La enfermedad cavitaria radiológica solo se evidenció en 30% de los pacientes en la tomografía de tórax. Por el contrario, la presencia de nódulos fue el principal hallazgo radiológico evidenciado (93%), seguido de linfadenopatías (67%), enfermedad cavitaria (30%), enfisema (23%), bronquiectasias (7%) y fistula broncopleural (3%). El compromiso pulmonar de nuestro paciente estuvo dado por una gran cantidad de bronquiectasias cilíndricas, así como la presencia de múltiples nódulos y lesiones cavitadas que mejoraron considerablemente en controles radiológicos después de tratamiento antifúngico.

El pequeño grupo de pacientes con enfermedad cavitaria tuvo mayor asociación con tabaquismo (directamente proporcional al índice tabáquico) y el antecedente de EPOC (87% de los casos). En la mayoría de estos pacientes no se logró aislamiento a través de cultivo. Como se mencionó previamente, estos hallazgos quizás no deberían sorprendernos, teniendo en cuenta que las descripciones iniciales de la enfermedad se realizaron en sanatorios de pacientes con sospecha de tuberculosis. De acuerdo con los casos descritos en esta serie, la enfermedad cavitaria parece que representa solo un espectro de la histoplasmosis pulmonar crónica e infrecuentemente relacionada con los factores de riesgo clásicamente descritos de tabaquismo, EPOC u otra alteración parenquimatosa pulmonar (4).

El diagnóstico se hace con el aislamiento de *H. capsulatum* en cultivo, con una positividad en muestras pulmonares hasta del 60% y, aunque el antígeno urinario puede ser una herramienta, su principal utilidad es el diagnóstico de las formas diseminadas. Otros métodos de diagnóstico empleados son la medición de títulos de anticuerpos mediante fijación del complemento con sensibilidad variable de 73% a 95%, con títulos superiores a 1:32 indicativos de enfermedad activa, y la inmunodifusión de bandas de precipitinas, con un rendimiento diagnóstico inferior (sensibilidad de 55%) (3, 12).

En nuestro caso se llegó al diagnóstico a través del estudio en muestra de lavado broncoalveolar, en el cual se vieron las estructuras fúngicas. El diagnóstico histopatológico en tejido demuestra granulomas con necrosis de caseificación y, en su interior, levaduras y las cápsulas de hongos muertos (6).

La piedra angular del tratamiento es el uso de itraconazol 600 mg/día durante 3 días, seguido de 200-400 mg/día durante 18 a 24 meses. Ante la progresión de síntomas durante el tratamiento o la recidiva del cuadro se propone como alternativa el uso de anfotericina liposomal (13, 14).

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica es largo y requiere un seguimiento periódico ante la posibilidad de recaídas en más del 15 de los pacientes (2, 14, 15). En nuestro caso, en los controles realizados a los 6 y 12 meses del cuadro pulmonar, la evolución clínica del paciente continúa siendo favorable, con notable mejoría radiográfica y clínica.

### Conclusiones

La histoplasmosis pulmonar crónica representa un reto médico en nuestro país, puesto que sus manifestaciones clínicas se asemejan a la tuberculosis pulmonar, siendo esta última de mayor prevalencia en Colombia. El caso presentado resalta la importancia de reconocer otras presentaciones radiológicas distintas a la clásicamente descrita, que podrían ser incluso más frecuentes. Se debe tener un alto índice de sospecha en pacientes con síntomas pulmonares crónicos asociados con cavitaciones, nódulos y bronquiectasias, incluso en ausencia de factores de riesgo descritos, como EPOC y tabaquismo, cada vez menos reconocidos como asociados con la condición. El tratamiento antifúngico por tiempo prolongado es altamente efectivo y mejora gran parte del compromiso parenquimatoso severo.

### Agradecimientos

Liliana Arias, MD. Servicio de Radiología del Hospital Universitario San Ignacio.

Luis Fernando Jaramillo, MD. Servicio de Patología del Hospital Universitario San Ignacio.

### Responsabilidades éticas

*Protección de personas y animales:* los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

*Confidencialidad de los datos:* los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

*Derecho a la privacidad y consentimiento informado:* los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de intereses en la publicación de este trabajo y hemos seguido los protocolos establecidos en nuestra institución para la publicación de este material.

### Referencias

1. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):207-27. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
2. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al. Histoplasmosis: results of the Colombian national survey, 1992-2008. *Biomed.* 2011;31(3):344-56. DOI: 10.1590/S0120-41572011000300007.
3. Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(6):413-52.
4. Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):252-8. DOI: 10.1097/MD.0b013e318144b1d9.
5. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):729-45. DOI: 10.1055/s-0035-1562899.
6. Pometta R, Trovato C, Viviani MA, Masini T, Conte D. Chronic pulmonary histoplasmosis in a patient with a recent history of tuberculosis and persistent round lung lesions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(3):229-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s100960050267>.
7. Zöllner MSA, Rezende KMPEC, Birman S, Elias CPF, Ari-sawa EÂL, Santos MABDV. Clinical and evolutionary characteristics of four patients with pulmonary histoplasmosis reported in the Paraíba Paulista Valley region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):599-601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000500028>.

8. Santos JW, Michel GT, Lazzarotto M, Figaro JK, Spilmann D, Homrich GK. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1161-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100016>.
9. Johnson HE, Batson R. Benign pulmonary histoplasmosis. *Dis Chest*. 1948;14(4):517-24. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14.4.517>.
10. García-Marrón M, García-García JM, Pajín-Collada M, Alvarez-Navascués F, Martínez-Muñiz MA, Sánchez-Antuña AA. Chronic pulmonary histoplasmosis diagnosed in a non-immunosuppressed patient 10 years after returning from an endemic area. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):567-70. DOI: [10.1157/13126837](https://doi.org/10.1157/13126837).
11. Capone D, Wanke B, Monteiro PC, Lazéra MS, de Noronha Andrade G, do Valle AC, et al. Chronic pulmonary histoplasmosis in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia*. 1999;145(2):75-9. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1007016414833>.
12. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, Herman KM, Hage CA, Fuller D, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):896-902. DOI: [10.1093/cid/ciw007](https://doi.org/10.1093/cid/ciw007).
13. Lionakis MS, Holland SM. Human invasive mycoses: immunogenetics on the rise. *J Infect Dis*. 2015;211(8):1205-7. DOI: [10.1093/infdis/jiu411](https://doi.org/10.1093/infdis/jiu411).
14. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25. DOI: [10.1086/521259](https://doi.org/10.1086/521259).
15. Pugsley HE, Brown AS, Cheung OT. Chronic cavitary histoplasmosis of the lung. *Can Med Assoc J*. 1963;88(13):646-9.

# Enucleación esofágica de leiomioma asistida por robot: reporte de caso y revisión de la literatura

## Robotic-assisted enucleation of an esophageal leiomyoma: A case report and review of literature

MIGUEL RICARDO BUITRAGO RAMÍREZ, MD<sup>1</sup> JORGE RAMÍREZ PEREIRA, MD<sup>2</sup>  
DIEGO FERNANDO SALCEDO MIRANDA, MD<sup>3</sup>

### Resumen

Los leiomiomas esofágicos son tumores benignos resecados por enucleación esofágica cuando son mayores de 5 cm o en lesiones de cualquier tamaño que sean sintomáticas o con sospecha de malignidad. Tradicionalmente, la resección se ha realizado por técnica de enucleación abierta; sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva surgió como una técnica con grandes ventajas, especialmente la tecnología robótica. Se reporta un caso de leiomioma esofágico del esófago medio con enucleación mediante el uso de una técnica de toroscópica asistida por robot. La esofagoscopia intraoperatoria y transiluminación fueron complementos útiles para identificar el esófago y desarrollar un plano de disección extramucosa seguro que, junto con la asistencia robótica, parecen minimizar los riesgos intraoperatorios; entre ellos, la probabilidad potencial de lesión de la mucosa, así como también mejorar el tiempo de recuperación posoperatoria.

**Palabras clave:** leiomioma esofágico, tumor benigno, robótica, enucleación, cirugía mínimamente invasiva, toracosopia.

### Abstract

Esophageal leiomyomas are benign tumors, which are resected by esophageal enucleation when they are larger than 5 cm, or in lesions of any size that are symptomatic or suspicious of malignancy. Resection has traditionally been performed by the technique of open enucleation; however, minimally invasive surgery has emerged as a technique with great advantages, and especially robotic technology seems to offer advantages. We report a case of esophageal leiomyoma of the middle esophagus with enucleation using a robot-assisted thoracoscopic technique. Intraoperative esophagoscopy and transillumination were useful adjuncts to identify the esophagus and to develop an extra mucosal dissection plane which with robotic assistance appear to minimize intraoperative risks among them, potentially the possibility of mucosal injury, and improving postoperative recovery time.

**Key words:** esophageal leiomyoma, benign tumor, robotic, enucleation, minimally invasive surgery, thoracoscopy.

<sup>1</sup> Cirujano de Tórax, Universidad El Bosque, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Fellow de Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Residente de Cirugía General, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

**Autor de correspondencia**

Diego Fernando Salcedo Miranda. Correo electrónico: [dsalcedo\\_ub@hotmail.com](mailto:dsalcedo_ub@hotmail.com).

**Recibido:** 4/10/17. **Aceptado:** 30/11/17.

## Introducción

Los tumores del tracto gastrointestinal (GIST) son las lesiones benignas más frecuentes de este tracto. Los tumores benignos del esófago son poco frecuentes, y el leiomioma es el más común de estos tumores, que representa más del 80% (1, 2). Se origina de la capa circular muscular del esófago distal, esófago medio y, particularmente, en la unión gastroesofágica. Sus dimensiones van desde 1 cm hasta 29 cm, según se reporta en la literatura, y es el tipo de lesión ideal para cirugía de preservación de órgano.

Convencionalmente, los leiomiomas esofágicos se han resecado mediante toracotomía abierta; sin embargo, han surgido técnicas toracoscópicas sujetas a las habilidades del cirujano, e inclusive métodos asistidos por robot, que dan el beneficio de la imagen tridimensional (3D), disminuyendo el riesgo de perforación de la mucosa esofágica y mejorando la disección de las estructuras, por lo que probablemente se convertirá en una ventaja frente a otros procedimientos quirúrgicos en un futuro. Nosotros presentamos un caso de enucleación de leiomioma esofágico por robot con transluminación intraoperatoria con esofagoscopia, facilitando la disección segura del plano extramucoso y logrando la preservación de órgano (2, 3).

## Material y métodos

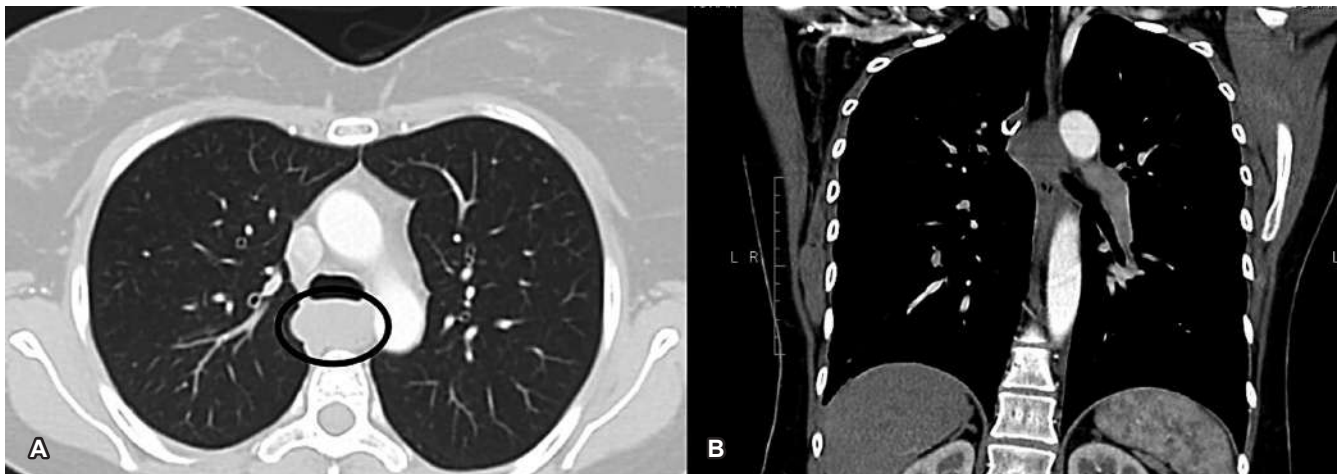
Presentación de un caso de enucleación de leiomioma esofágico por toracoscopia izquierda asistida por

robot en una clínica de Bogotá, Colombia, con revisión de la literatura actual sobre el tema.

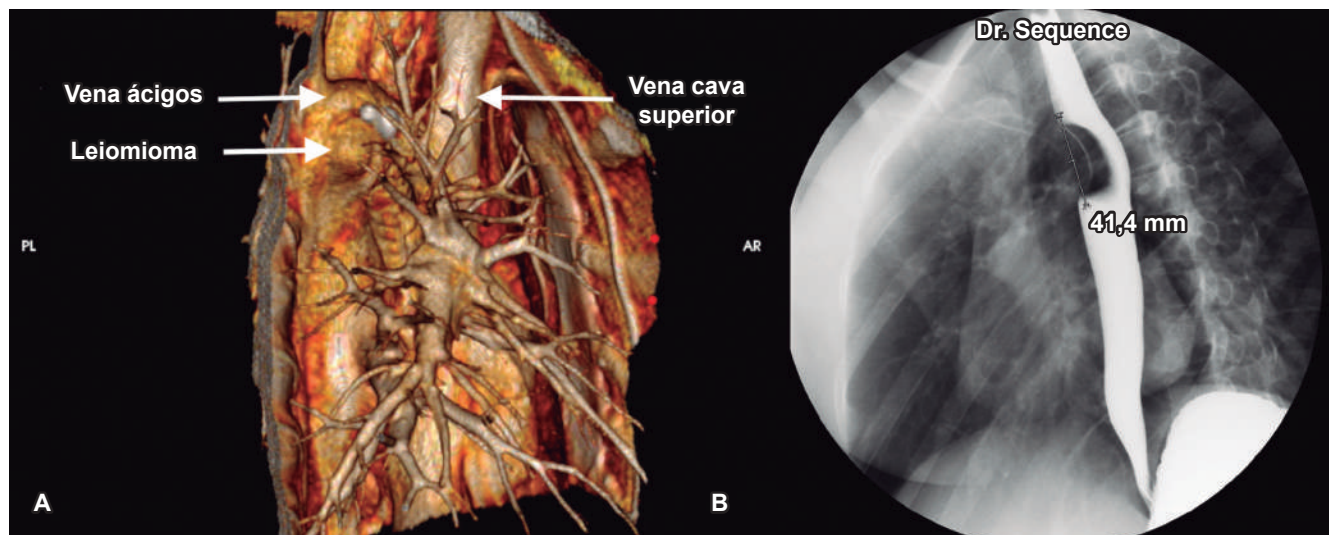
## Presentación del caso

Se trata de una mujer de 41 años, con antecedentes de disfagia y evidencia, por escanografía de tórax (TC), de una lesión esofágica de 4,1 cm (**Figura 1**); a quien en el año 2013 se le intentó realizar resección por toracoscopia; sin embargo, el procedimiento se cambió a toracotomía debido a un tumor de mediastino que comprometía la pared del esófago torácico. Se tomó biopsia compatible con fascículos de músculo liso sin pleomorfismo nuclear ni mitosis o necrosis compatible histopatológicamente con leiomioma benigno del esófago. Por crecimiento de la masa, en el año 2017 se realizaron estudios de extensión; entre ellos, un esofagograma preoperatorio con visualización de una lesión de 4,1 cm que produjo alteración del tránsito esofágico (**Figura 2**); también se confirmó masa submucosa por ultrasonografía endoscópica (**Figura 3**) de aproximadamente 3,6 cm en su eje mayor, a lo largo de la pared anterior del esófago en el tórax superior, inferior a la vena ácigos, apareciendo como masa hipovascular sin adenopatías paraesofágicas, como lo muestra la ecoendoscopia. La resección del tumor se consideró necesaria debido al crecimiento gradual de la lesión.

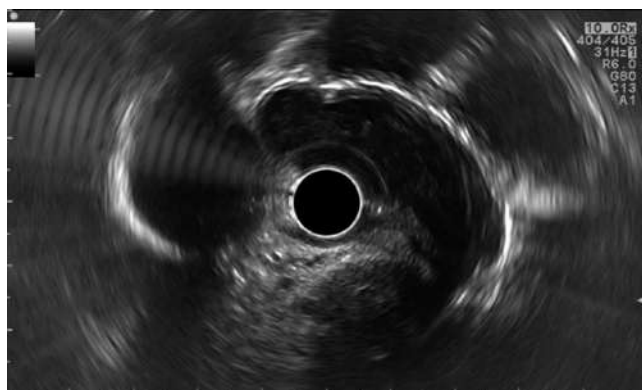
Bajo anestesia general, y utilizando un tubo de doble lumen en la posición de decúbito lateral izquierdo,



**Figura 1. A y B.** TC con contraste. Evidencia de una masa esofágica heterogénea con medidas de 4,1 cm en dos proyecciones.



**Figura 2.** A. Reconstrucción en 3D, donde se muestra la ubicación anatómica de la lesión. B. El esofagograma muestra un defecto de llenado en el esófago con superficie mucosa lisa intacta.



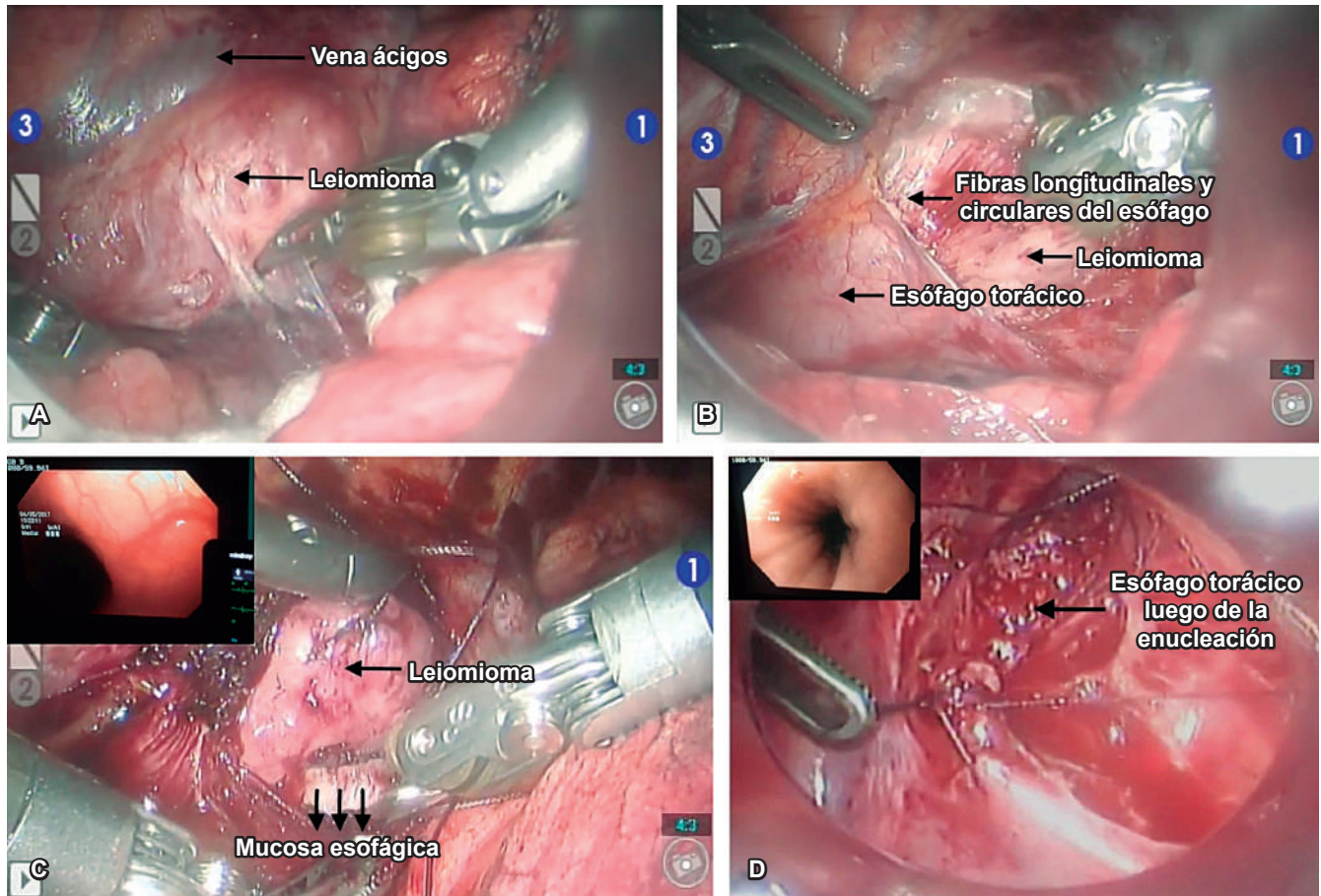
**Figura 3.** Ultrasonografía endoscópica del esófago (EUS) que revela la masa hipoeoica bien circunscrita originada en la capa muscular propia.

se aisló el pulmón derecho y se colocaron trocares: un trocar de robot de 8 mm (*Intuitive Surgical*) se colocó en la línea axilar media por encima de la quinta costilla. Se insertó una cámara en este trocar, mientras que otros puertos se ubicaron bajo visualización directa. A continuación, se colocó un trocar de robot de 8 mm (*Intuitive Surgical*) a 1 cm lateral a la columna vertebral sobre la octava costilla. Un tercer trocar de robot de 8 mm (*Intuitive Surgical*) se implantó a 8 cm del último trocar sobre la octava costilla. A continuación, se ubicó un puerto de 12 mm *Endopath Xcel* (Ethicon,

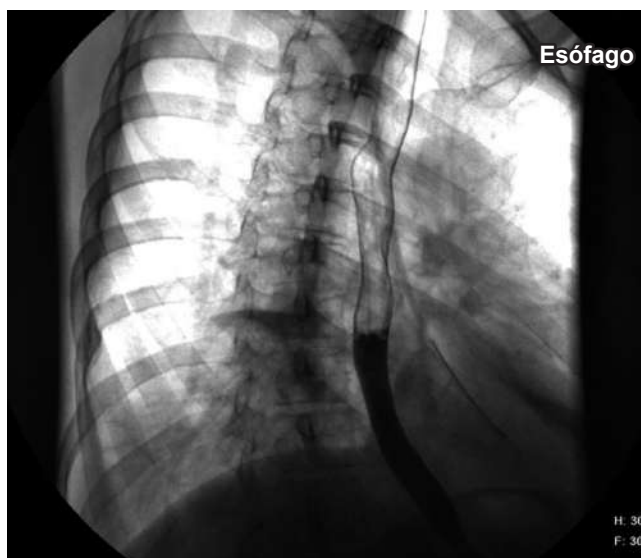
New Jersey) a 8 cm del último trocar sobre la octava costilla, cerca de la línea axilar posterior. Finalmente se colocó un trocar de 12 mm *Endopath Xcel* (Ethicon) a 8 cm inferior del puerto de la cámara sobre el diafragma. Luego el robot se acopló con brazos de robot conectados a *Thoracic Grasper* (*Intuitive Surgical*) en el puerto de la izquierda a la cámara, *Cadiere Robot Forceps* (*Intuitive Surgical*) en el puerto derecho a la cámara y *Permanent Cautering Spatula* (*Intuitive Surgical*) en el puerto izquierdo a la cámara.

El tumor se identificó en el lado de la cabeza del arco ácigos a través de la pleura mediastinal (**Figura 4A**). La pleura mediastínica, adventicia del esófago y capa muscular propia se seccionaron longitudinalmente para exponer la cápsula tumoral (**Figura 4B**). El tumor parecía surgir principalmente de la lámina muscular de la mucosa. Un tumor redondo, elástico y duro se enucleó con éxito por disección casi roma sin lesión de la mucosa (**Figura 4C**). Después de la extirpación del tumor, la pleura mediastínica, adventicia del esófago y muscular propia del esófago se cerraron con suturas continuas (**Figura 4D**) y se colocó un tubo de tórax.

El tubo de tórax se retiró el día 1 posoperatorio y se realizó esofagograma que reveló mucosa esofágica lisa intacta sin fugas o estenosis (**Figura 5**). La paciente



**Figura 4.** A. Imagen del leiomioma cubierto por pleura mediastínica del esófago antes de la disección. B y C. Visualización del leiomioma luego de la disección, con la inspección esofagoscópica durante la cirugía, asegurando la completa escisión del tumor. D. Integridad de la mucosa después de la enucleación.



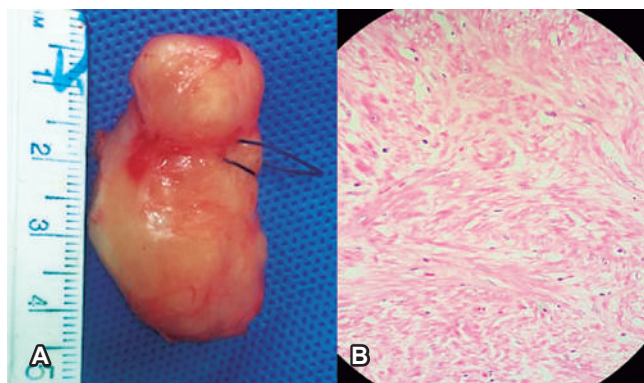
**Figura 5.** Esofagograma posoperatorio: evidencia de integridad del esófago torácico sin muestra de estenosis y fístulas.

inició ingesta por vía oral a partir de ese mismo día. El curso después de la cirugía fue favorable y se dio egreso en esas primeras 24 horas. El examen histopatológico del espécimen resecado mostró células tumorales en forma de huso (**Figura 6**), que parecían difusamente positivas para desmina, pero negativas para DOG-1, c-KIT, CD34 y S100 en el examen de inmunohistoquímica. El diagnóstico patológico final fue leiomioma del esófago sin evidencia de malignidad.

### Discusión

Los tumores del tracto gastrointestinal (GIST) son las lesiones benignas más frecuentes de este tracto. El leiomioma es el tumor mesenquimal benigno más común, y representa más del 80% de los tumores esofágicos benignos (1). Este puede ocurrir a cualquier edad, pero presenta un pico de incidencia entre la tercera y





**Figura 6. A.** Pieza quirúrgica del leiomioma después de la enucleación. Masa de 4 cm con pseudocápsula intacta. **B.** Vista microscópica del tumor. H/E x40 (inserción H/E x200).

quinta década de vida. Usualmente, su localización se presenta en el tercio medio e inferior del esófago (2). Estos tumores son intramurales, tratándose de un tumor de crecimiento lento; el tamaño suele ser menor de 5 cm (4). La mitad de los pacientes son asintomáticos, y en aquellos sintomáticos, la disfagia y malestar epigástrico son los síntomas más frecuentes; sin embargo, también pueden ocurrir regurgitación, sangrado gastrointestinal alto y pérdida de peso (4, 5).

Una vez se realiza el hallazgo, la esofagogastroscofia combinada con ultrasonografía endoscópica del tumor es obligatoria para excluir cáncer de esófago como diagnóstico diferencial. El aspecto típico de los GIST y leiomioma es de lesión homogénea e hipoeoica con margen claro, originada en la musculatura propia o muscular de la mucosa. Estos se pueden diferenciar de otras lesiones benignas del esófago, como los lipomas que son hiperecoicos y pueden distinguirse fácilmente, aunque algunos reportes identifican calcificaciones en 1,8% de los tumores (6, 7). Debido a que esta característica parece ser exclusiva de los leiomiomas esofágicos, una TC con contraste puede descartar afección extraluminal de la masa y excluir la posibilidad de malignidad (8, 9).

Se debe realizar biopsia de la masa esofágica antes de la cirugía para distinguir entre GIST o leiomioma esofágico, aunque las guías de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) no sugieren realizar biopsia preoperatoria de las masas resecables, debido a que los GIST pueden ser blandos y frágiles, y la biopsia

puede causar hemorragia e incrementar el riesgo de diseminación del tumor por ruptura de la pseudocápsula, e incluso, la localización submucosa y la biopsia por aguja fina (FNA) pueden ser insuficientes para diferenciar entre el leiomioma y la variante maligna GIST (1, 4).

Las opciones de manejo se basan en el tamaño de las lesiones: para lesiones pequeñas (<2 cm) y asintomáticas se debe establecer un consenso sobre la indicación de cirugía y el mejor método de tratamiento. Algunos investigadores recomiendan la evaluación por ecografía endoscópica cada 1 o 2 años. Las razones de este enfoque son las siguientes: el leiomioma es un tumor de crecimiento lento, la transformación maligna es extremadamente rara, y el trauma quirúrgico puede ser más perjudicial para el paciente (4, 10, 11). Sin embargo, las lesiones grandes (>5 cm) o sintomáticas, sin importar el tamaño, se debe resear, considerando la enucleación quirúrgica, como en el caso de nuestra paciente con una lesión de 4,1 cm, pero sintomática (12).

Las opciones de manejo del leiomioma esofágico incluyen: enucleación por toracotomía o endoscópica, inyección de alcohol, enucleación por videotoracoscofia y asistida por robot, e incluso el surgimiento de la disección endoscópica submucosa tunelizada (ESTD) para la resección de tumores submucosos del esófago (4, 13). Sin embargo, debido a que no existen criterios formales para la selección del enfoque quirúrgico, la elección del procedimiento de resección del tumor depende de las habilidades del operador (4, 8). Incluso, en casos de leiomiomatosis esofágica difusa o leiomioma esofágico gigante, a menudo se requiere de una esofagectomía (8).

Durante mucho tiempo, la enucleación esofágica del leiomioma vía abierta fue el estándar de manejo de los tumores benignos, pero con la aparición del enfoque mínimamente invasivo se ha visto un descenso en el porcentaje de efectos adversos, como dolor y tiempo de estancia hospitalaria, comparado con los procedimientos abiertos (2, 3, 10). Adicionalmente, estas técnicas mínimamente invasivas son más exigentes que la cirugía abierta debido a la visión bidimensional, la coordinación reducida entre los ojos y manos, y la disminución de los grados de libertad al realizar los movimientos (5).

El valor agregado que brinda los sistemas asistidos por robot en procedimientos mínimamente invasivos de resección toracoscópica del tumor esofágico se detecta en la disección a lo largo de estructuras vitales, como la vena pulmonar, vena ácigos, aorta o tráquea, logrando una visión tridimensional, mejorando la coordinación de los ojos y manos del cirujano, y disminuyendo el riesgo de perforación de la mucosa esofágica (5, 14).

La guía endoscópica intraoperatoria se ha convertido en una herramienta útil en la enucleación debido a que puede identificar la integridad de la mucosa, ya que la complicación posoperatoria más frecuente se da por la laceración de la mucosa (15). La evidencia de una mucosa íntegra permite un inicio más temprano de la vía oral, por lo cual algunos autores sugieren que la esofagoscopia intraoperatoria es esencial para el desempeño de la enucleación de tumores submucosos benignos del esófago.

Esta técnica proporciona un procedimiento seguro y preciso, y disminuye el riesgo de complicaciones posoperatorias (16). Por ello decidimos realizar un abordaje asistido por robot con guía endoscópica intraoperatoria. La desventaja de este procedimiento es que se requiere de la disponibilidad del equipo y el entrenamiento especializado del grupo médico involucrado.

El abordaje asistido por robot se asocia con una menor incidencia de lesión de la mucosa. La toracoscopia robótica asistida, en particular en enucleación de tumor benigno esofágico, proporciona una distinción más clara entre las capas anatómicas por la visión estereoscópica 3D ampliada superior, minimizando así las posibilidades de perforación de la mucosa, en comparación con la videotoracoscopia (VATS), y sobre el mediastino, evitando la mortalidad quirúrgica y la pérdida de sangre intraoperatoria (17-19). Se ha demostrado reducción de la estancia hospitalaria debido a la disminución del dolor posoperatorio, disminución de las fugas por laceración de la mucosa y reincorporación más rápida a las actividades diarias (15). Las ventajas se hacen más pronunciadas cuando la lesión se encuentra hacia el extremo del esófago torácico; es decir, el esófago torácico superior y hacia el hiato donde se encuentran estructuras vitales.

La cirugía esofágica asistida por robot está entrando en un campo prometedor; sin embargo, aún faltan estudios y evidencia que soporten un enfoque robótico en comparación con otros. Por supuesto, los tiempos quirúrgicos prolongados y los altos costos que requiere este abordaje quirúrgico son algunos de los obstáculos para una amplia aceptación de esta técnica. Se necesitan investigaciones adicionales en el campo de la enucleación de lesiones esofágicas por robot para recomendar esta práctica en comparación con otras técnicas mínimamente invasivas (17, 19). En nuestro caso se ofreció a la paciente un abordaje asistido por robot por la ubicación de la lesión y el antecedente quirúrgico, en la que no se presentaron complicaciones intraoperatorias ni posoperatorias.

La distinción preoperatoria de leiomioma y GIST es difícil por lo mencionado anteriormente; por tanto, la evaluación patológica de la pieza quirúrgica con hematoxilina eosina e inmunohistoquímica es el método de referencia para el diagnóstico de cualquier leiomioma. Estas lesiones son CD34 y CD117 negativa, sin mutaciones c-KIT y son positivas para la desmina y actina de músculo liso (SMA), mientras que los GIST suelen ser, aunque no siempre, negativos; estos presentan un patrón de inmunohistoquímica diferente, alrededor del 95% es positivo para KIT (CD117), 60%-70% para CD34, 30%-40% para SMA y 5% para la proteína S-100 (1, 6, 7).

Para finalizar, el principal método de seguimiento de los pacientes luego de la enucleación de tumores benignos del esófago aún no se ha establecido. En algunos casos de GIST, el seguimiento regular se recomienda con base en la probabilidad de recurrencia de la lesión, pero a diferencia del GIST, la recurrencia de otros tipos de tumores esofágicos, como el leiomioma, es muy rara, por lo que puede no ser necesario realizar seguimiento oncológico para estos tumores, aunque otros recomiendan un seguimiento clínico periódico (20).

## Conclusiones

La enucleación de leiomioma esofágico con asistencia robótica permite la resección completa de la lesión; además, es segura y tiene beneficios, como incremento de la precisión en la resección, disminución del

riesgo de perforación esofágica y del trauma quirúrgico, logrando una reducción de la estancia hospitalaria en comparación con los abordajes abiertos, siendo más visible en la resección de lesiones complejas cercanas a estructuras importantes del tórax y mediastino. Adicionalmente, la cirugía asistida por robot ofrece ventajas como mejor exposición de las estructuras, visión 3D, magnificación de la imagen y mejor coordinación de los ojos y manos del cirujano; sin embargo, faltan estudios que soporten este abordaje sobre la toracoscopia. A pesar de esto se ha establecido que este enfoque es factible y eficaz en el tratamiento quirúrgico de leiomiomas del esófago.

### Aprobación ética

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este documento.

### Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses potencial con respecto a la publicación de este documento.

### Referencias

- Jiang P, Jiao Z, Han B, Zhang X, Sun X, Su J, et al. Clinical characteristics and surgical treatment of oesophageal gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(2):223-7. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.040.
- Kernstine KH, Andersen ES, Falabella A, Ramirez NA, Anderson CA, Beblawi I. Robotic fourth-arm enucleation of an esophageal leiomyoma and review of literature. *Innovations (Phila)*. 2009;4(6):354-7. DOI: 10.21037/amj.2017.01.15.
- DeUgarte DA, Teitelbaum D, Hirschl RB, Geiger JD. Robotic extirpation of complex massive esophageal leiomyoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18(2):286-9. DOI: 10.1089/lap.2007.0067.
- Choi SH, Kim YT, Han KN, Ra YJ, Kang CH, Sung SW, et al. Surgical management of the esophageal leiomyoma: lessons from a retrospective review. *Dis Esophagus*. 2011;24(5):325-9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01144.x.
- Iscan Y, Tunca F, Senyurek YG, Tezelman S, Terzioglu T. Thoracoscopic enucleation of a giant leiomyoma of the esophagus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(1):e32-4. DOI: 10.1097/SLE.0b013e318275b2a3.
- Markakis CG, Spartalis ED, Liarmakopoulos E, Kavoura EG, Tomos P. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: diagnostic complexity and management pitfalls. *Case Rep Surg*. 2013;2013:968394. DOI: 10.1155/2013/968394.
- How CH, Lee JM. The robotic approach for enucleation of a giant esophageal lipoma. *J Robot Surg*. 2016;11(2):267-9. DOI: 10.1007/s11701-016-0668-7.
- Luh SP, Hou SM, Fang CC, Chen CY. Video-thoracoscopic enucleation of esophageal leiomyoma. *World J Surg Oncol*. 2012;10:52. DOI: 10.1186/1477-7819-10-52.
- Macke RA, Luketich JD, Nason KS, Schuchert MJ. Minimally invasive enucleation of a large, extensively calcified esophageal leiomyoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(4):e52-4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.054.
- Khalailieh A, Savetsky I, Adileh M, Elazary R, Abu-Gazala M, Abu Gazala S, et al. Robotic-assisted enucleation of a large lower esophageal leiomyoma and review of literature. *Int J Med Robot*. 2013;9(3):253-7. DOI: 10.1002/rcs.1484.
- Wang YX, Zhang J, Liu Y, Liu Y, Chu XY, Lu ZS, et al. Diagnosis and comprehensive treatment of esophageal leiomyoma: clinical analysis of 77 patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17214-20.
- Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? *Ann Surg*. 2015;261(1):117-24. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000505.
- Li QY, Meng Y, Xu YY, Zhang Q, Cai JQ, Zheng HX, et al. Comparison of endoscopic submucosal tunneling dissection and thoracoscopic enucleation for the treatment of esophageal submucosal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(3):485-91. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.023.
- Elli E, Espat NJ, Berger R, Jacobsen G, Knoblock L, Horgan S. Robotic-assisted thoracoscopic resection of esophageal leiomyoma. *Surg Endosc*. 2004;18(4):713-6. DOI: 10.1007/s00464-003-8829-y.
- Chen X, Xi Y, Wang H, Tan L. Minimally invasive surgery for giant esophageal leiomyoma: a case report & review of the literatures. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):E26-31. DOI: 10.21037/jtd.2017.01.34.
- Jeon HW, Choi MG, Lim CH, Park JK, Sung SW. Intraoperative esophagoscopy provides accuracy and safety in video-assisted thoracoscopic enucleation of benign esophageal submucosal tumors. *Dis Esophagus*. 2015;28(5):437-41. DOI: 10.1111/dote.12220.
- Kumar A, Asaf BB. Robotic thoracic surgery: the state of the art. *J Minim Access Surg*. 2015;11(1):60-7. DOI: 10.4103/0972-9941.147693.
- Compean SD, Gaur P, Kim MP. Robot assisted thoracoscopic resection of giant esophageal leiomyoma. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(12):1132-4. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.11.003.
- Kocher GJ. Robotic-assisted thoracoscopic surgery: state of the art and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):1855-7. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.139.
- Shin S, Choi YS, Shim YM, Kim HK, Kim K, Kim J. Enucleation of esophageal submucosal tumors: a single institution's experience. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):454-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.030.

# Tumor mucoepidermoide de la tráquea: reporte de caso

## Mucoepidermoid tumor of the trachea. Case report

ENRIQUE FERRER-AÑEZ, MD<sup>1</sup> BERNARDO SERRUTO-CONTRERAS, MD<sup>2</sup>

### Resumen

De forma excepcional, la tráquea es asiento de tumores malignos. En el presente artículo se reporta un caso de carcinoma mucoepidermoide operado con resección y anastomosis término terminal.

Los tumores malignos de la tráquea son sumamente raros. Se estima que su incidencia es 1 caso por cada 180 de cáncer pulmonar. La mayor parte de los pacientes consulta por presentar disnea de larga data, habitualmente varios meses antes de diagnosticarse, que muy frecuentemente, y debido a la presencia de sibilancias, se confunde su diagnóstico con asma bronquial.

La variedad más común de neoplasia maligna de la tráquea es el carcinoma adenoide quístico, luego, en frecuencia, le sigue el carcinoma epidermoide y, por último, el carcinoma mucoepidermoide.

**Palabras clave:** tráquea, cirugía, tumor, carcinoma mucoepidermoide.

### Abstract

We report one case of mucoepidermoid carcinoma, operated with resection and end to end anastomosis.

Malignant tumors of the trachea are extremely rare, with an estimated incidence of 1 for every 180 cases of lung cancer. The majority of the patients consulted for having long-standing dyspnea, usually several months before being diagnosed, and very frequently, due to the presence of wheezing, their diagnosis is confounded with bronchial asthma.

The most common variety of malignant neoplasm of the trachea is adenoid cystic carcinoma, followed in frequency by squamous cell carcinoma, and finally mucoepidermoid carcinoma.

**Keywords:** trachea, surgery, tumor, mucoepidermoid carcinoma.

<sup>1</sup>Médico especialista en Cirugía Torácica General. Médico del Departamento de Cirugía en Tórax del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; Lima, Perú.

<sup>2</sup>Médico especialista en Anestesiología y Reanimación. Médico del Departamento de Anestesia y Reanimación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; Lima, Perú.

**Autor de correspondencia**  
Avenida San Borja Norte 1229; Dpto. 602. Lima, Perú. Correo electrónico: [oncologiatoraxica@gmail.com](mailto:oncologiatoraxica@gmail.com)  
Tel.: (+51) 986.405.432

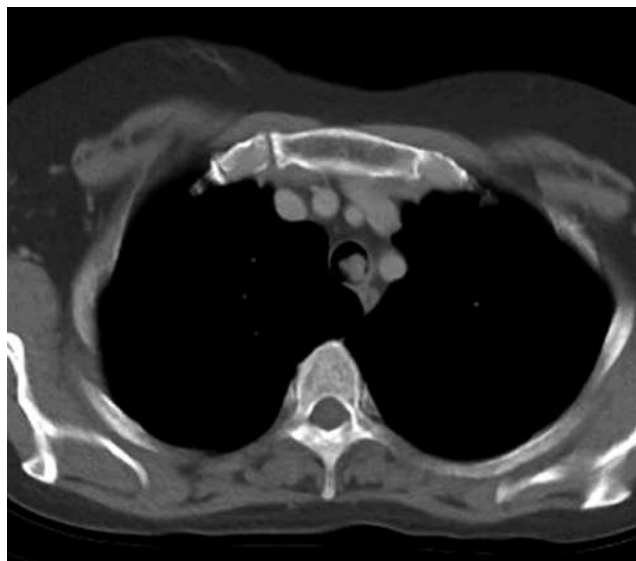
**Recibido: 23/06/17. Aceptado: 20/09/17.**

## Reporte de caso

Paciente mujer de 61 años, natural y procedente de Cusco, Perú, quien desde hace aproximadamente 1 año presenta tos seca exigente, en aumento e intermitentemente, la cual se hace productiva y hemoptoica, además de disnea progresiva; por lo que acude al hospital de su localidad donde recibió tratamiento sintomático para broncoespasmo en repetidas ocasiones, sin lograr mejoría. Se derivó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas donde se le hospitalizó. A su ingreso se le realizó radiografía de tórax (**Figura 1**), en la que se evidenció tumoración exofítica de 13 mm de diámetro en tercio medio de tráquea; además se llevó a cabo una escanografía de tórax, evidenciándose un tumor endobronquial en tercio medio de la tráquea, con densidad de partes blandas, polipoideo, que ocluye el 90% de la luz traqueal, y adenopatías mediastinales reactivas (**Figura 2**). Se programó para fibrobroncoscopia y biopsia, con resultado de carcinoma epidermoide; 2 días después se realizó resección traqueal segmentaria a través de esternotomía media, con anastomosis termino terminal. El resultado patológico definitivo correspondió a carcinoma mucoepidermoide p63 positivo, CK5/6 positivo, bordes de sección traqueal libres de enfermedad.



**Figura 1.** Detalle de la radiografía de tórax frontal al momento del ingreso. Se evidencia lesión tumoral endotraqueal, exofítica y polipoidea de 13 mm de diámetro, a 5 cm de la carina principal, que ocluye el 90% de la luz.



**Figura 2.** Tomografía espiral multicorte del tórax al momento del ingreso hospitalario. A nivel traqueal se observa lesión polipoidea de aproximadamente 13 mm de diámetro. No se evidencian adenopatías mediastinales groseras.

En su seguimiento posoperatorio, la paciente no tuvo complicaciones. Su último control tomográfico, 7 meses después de realizada la cirugía, no mostró recurrencia de la enfermedad (**Figura 3**).

## Discusión

Los tumores primarios de la tráquea son sumamente raros. Debido a ello, no existen estudios de grandes series. Lo cierto es que, con base en los datos publicados, los tumores traqueales comprenden menos del 0,1% de todas las neoplasias, y por cada tumor maligno de la tráquea se producen 20 casos de cáncer de laringe y 160 a 180 de cáncer pulmonar (1, 2).

La enfermedad es predominante en pacientes masculinos, en una relación 7:1. Los carcinomas epidermoide, adenoide quístico y tumor carcinoide comprenden 90% de los casos. El carcinoma mucoepidermoide se relaciona con menos del 3% de los tumores traqueales primarios. El grupo etario afectado con mayor frecuencia es la población mayor de 60 años (2). En una serie de la década de 1970, 1 de cada 7 tumores fue de alto grado (3).

El tratamiento óptimo debe incluir la resección completa de la lesión; de hecho, es el único tratamiento para



**Figura 3.** Tomografía espiral multicorte de tórax luego de 7 meses de la resección traqueal. Solo se evidencian cambios posoperatorios.

las lesiones de bajo grado. La endoscopia terapéutica solo se indica para mejorar la ventilación en aquellos pacientes en que esta se ve comprometida, y será suficiente obtener un cilindro de tejido con el broncoscopio rígido. Cualquier otro método de ablación con energía (*argon beam*, láser, electrocauterio, entre otras) solo se justifica si hay disponibilidad para ello (4, 5).

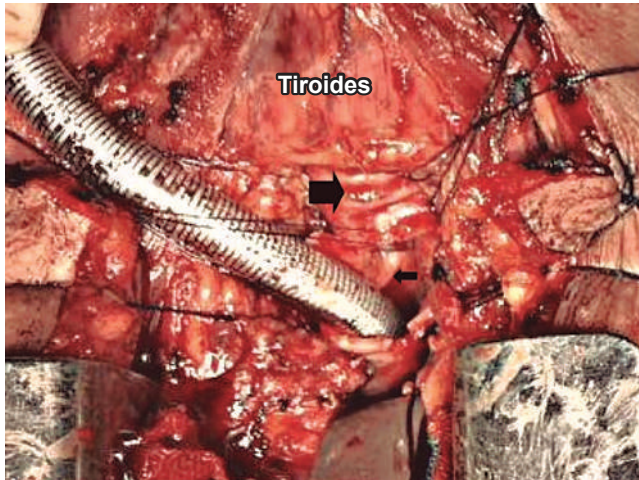
Las tumorectomías no constituyen un tratamiento definitivo, y el paciente siempre debe programarse para resección con bordes libres. En el caso de la tráquea, esto impone ciertas consideraciones. En primer lugar, se trata de un órgano poco elongable; segundo, no existe un sustituto artificial confiable y eficaz en el caso de resecciones amplias; y tercero, las dehiscencias en cirugía traqueal pueden ser letales, y cuando menos peligrosas, por el riesgo de trastorno severo de la ventilación y/o mediastinitis. Lo cierto es que la resección curativa amplia se debe realizar en todo paciente en el que no se ha demostrado metástasis a distancia, ni signos de invasión local. En el caso de esta paciente, los estudios de extensión fueron negativos para enfermedad secundaria, característica común en la mayoría de los tumores mucoepidermoides de la tráquea y bronquios (2, 3).

En cuanto a la extensión de tráquea a resecar, esto depende de la contextura, edad del paciente, tipo histológico y longitud de la lesión. Mientras en un joven, delgado, de cuello largo se puede resecar sin problemas hasta 6 cm de tráquea, en una persona, anciana, cuello corto, obesa y con cifosis, una resección de 4 cm implicará exceso de tensión en la anastomosis (4-7). En este caso, el cuello de la paciente era largo y delgado, por lo que no hubo problemas al resecar 4 anillos traqueales, lo que permitió tener bordes de sección libres de enfermedad y una anastomosis término terminal sin tensión.

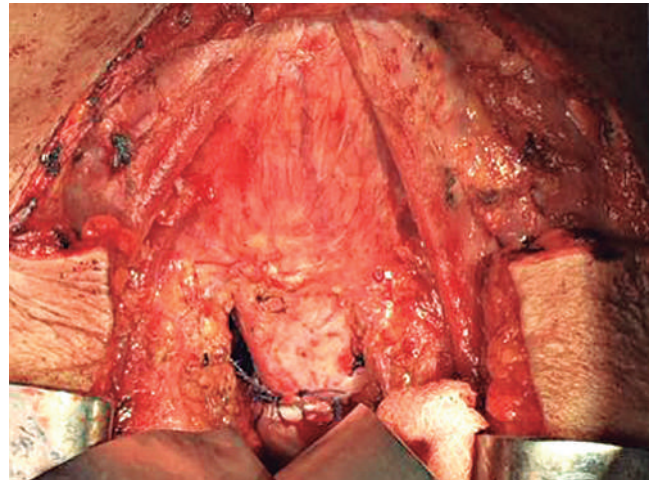
Para lograr buenos resultados, otro detalle de suma importancia es el manejo anestésico. Durante la cirugía, mientras se realizaba la resección traqueal, el cabo distal se ventiló con un tubo de ánodo con manguito (**Figura 4**) que se fijó con seda 0 a la piel de la paciente para evitar su movilización. El tubo endotraqueal colocado transoral no se retira, sino que se mantiene justo proximal a la anastomosis para reintroducirlo una vez se complete esta y evitar hiperextensión del cuello del paciente. Para la anastomosis se utilizó ácido poliglicólico 3-0 a puntos simples transtraqueales, reforzando los ángulos laterales en la unión membranosa cartilago con puntos en “u” del mismo material. Se confirmó ausencia de fuga aérea al terminar la anastomosis (**Figura 5**). En el lecho operatorio se dejó el drenaje aspirativo a presión negativa, siendo retirado a las 48 horas. La paciente tuvo una evolución posoperatoria sin eventualidades, y fue dada de alta al séptimo día.

Una de las complicaciones más temidas en cirugía traqueal es la estenosis o dehiscencia de la anastomosis, lo que se relaciona con una cirugía realizada con tensión excesiva o infección del sitio operatorio con o sin dehiscencia de la anastomosis. En cirugía traqueal, la necesidad de reintervención por complicaciones quirúrgicas suele acompañarse de larga estancia hospitalaria y malos resultados finales de la reconstrucción traqueal, además de muerte por mediastinitis.

La paciente en cuestión no presentó ninguna complicación perioperatoria. Su contextura facilitó una adecuada flexión del cuello, la tráquea se movilizó en sentido craneocaudal en toda su cara anterior sin afec-



**Figura 4.** Detalle de la resección traqueal. Se observa el defecto dejado por el segmento de tráquea extirpada con el tubo endotraqueal anillado introducido en el cabo distal de la tráquea torácica. La flecha grande señala el extremo proximal de la tráquea; mientras que la flecha pequeña marca el extremo distal del tubo orotraqueal que se progresa hacia la tráquea distal una vez culminada la anastomosis traqueal término terminal.



**Figura 5.** Se muestra la anastomosis traqueal término terminal con puntos simples de sutura absorbible de ácido poliglicólico 3-0. Se observa la disección limitada a la cara anterior de la tráquea con mínima disección lateral para preservar la irrigación del órgano.



**Figura 6.** Detalle de la sutura de seguridad que se fija a ambos lados del mentón y la región subclavicular bilateral a fin de limitar la extensión del cuello y, de esta forma, asegurar una anastomosis traqueal libre de tensión.

tar las caras laterales, a fin de preservar la irrigación del órgano y evitar estrechez (**Figura 5**) y dehiscencia anastomótica. Terminada la cirugía se fijó el mentón a la piel sobre las clavículas con sutura absorbible polidioxanona monofilamento número 1 (**Figura 6**).

La radiografía de tórax no es de utilidad para el diagnóstico o seguimiento de los pacientes operados; sin embargo, en nuestra paciente fue fundamental como estudio de inicio, pues la masa tumoral se hizo evidente. La espirometría suele ser normal a pesar de la obstrucción de la vía aérea mayor (8). El seguimiento posoperatorio debe incluir escanografía de tórax y endoscopia del árbol traqueobronquial según los resultados de la tomografía o guiado por síntomas clínicos de recurrencia o que sugieran estenosis. Para las lesiones de bajo grado, la sobrevida a 1 año es del 80% y a 5 años del 57%, llegando hasta 100% en centros de alta especialización en cirugía traqueal (9). El factor de peor pronóstico es una histología predominantemente epidermoide y la presencia de adenopatías mediastinales (10). Las recurrencias locales son las más comunes, siendo generalmente tratadas con reintervención y/o radioterapia. En este grupo de pacientes, la sobrevida a 1 año no es mayor del 20% (3, 10, 11).

## Referencias

- Roth J, Ruckdeschel J, Weisenburger T. Thoracic oncology. 2ª edición. Philadelphia: WB Saunders. 1995. p. 613.
- Goldberg M, Patchefsky A. Uncommon tumors of the tracheobronchial tree: diagnosis and management. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13(1):1-167. DOI: 10.1016/S1052-3359(02)00073-X.
- Leonardi HK, Jung-Legg Y, Legg MA, Neptune WB. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(4):431-8.
- Pearson G, Cooper J, Deslauriers J, Ginsberg R, Hiebert C, Patterson G, et al (editores). Thoracic surgery. 2a edición. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2002.
- Mathisen DJ. Tracheal surgery. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13(2):175-404. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1052-3359\(03\)00048-6](https://doi.org/10.1016/S1052-3359(03)00048-6).
- Grillo HC. Surgery of the trachea. *Curr Probl Surg.* 1970;7(7):3-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(70\)80003-X](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(70)80003-X).
- Mathisen DJ. Surgery of the trachea. *Curr Probl Surg.* 1998;35(6):455-542. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(98\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(98)80014-2).
- Giusti RJ, Flores RM. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus presenting with a negative chest X-ray and normal pulmonary function in two teenagers: two case reports and review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(1):81-4. DOI: 10.1002/ppul.10390.
- Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, et al. Uncommon primary tracheal tumors. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(1):268-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.01.065>.
- Chin CH, Huang CC, Lin MC, Chao TY, Liu SF. Prognostic factors of tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. 15 years' experience. *Respirology.* 2008;13(2):275-80. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01207.x.
- Yang KY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Revisit of primary malignant neoplasms of the trachea: clinical characteristics and survival analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27(5):305-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/27.5.305>.



# Estudio de cilias respiratorias y requerimientos básicos de la muestra para microscopía electrónica de transmisión

## Basic requirements for samples of respiratory cilia for transmission electron microscopy

LUZ FERNANDA SUA MD, PhD<sup>1</sup>

### Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad hereditaria, principalmente autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las células ciliadas presentes en los tejidos respiratorio y gonadal, entre otros. La prevalencia aproximada de síndrome de Kartagener, que basa el diagnóstico en el estudio ultraestructural ciliar, es de 1/10 000 nacidos vivos (1, 2).

La DCP incluye un grupo de enfermedades en la que las cilias respiratorias son inmóviles (síndrome de inmovilidad ciliar), el movimiento ciliar es discinético e ineficaz (DCP) o no hay cilias (aplasia ciliar), este último es extremadamente infrecuente (1, 3, 4). En 1976, Afzelius describió como origen del trastorno, la ausencia de brazos de dineína en los microtúbulos de las cilias bronquiales y de los flagelos de los espermatozoides (5).

La célula ciliada normal se compone por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema o conjunto de microtúbulos, que se extiende desde el citoplasma hasta el extremo final de la cilia. La cilia normal consiste en un par central de microtúbulos rodeados por una vaina y otros 9 dobletes externos, formando la organización característica «9+2». Los complejos de dineína se asocian con los dobletes periféricos; los puentes de nexina sostienen los dobletes periféricos entre sí; y los rayos radiales (*radial spoke*) unen el par central con los periféricos.

Los microtúbulos y sus proteínas asociadas están anclados en el citoplasma apical de la célula por un complejo de 9 tripletes de microtúbulos. La función de las cilias respiratorias es realizar un batido coordinado con una frecuencia y patrón correcto para el aclaramiento de las secreciones y eliminación de los desechos de la vía aérea (**Figura 1**) (6-9).

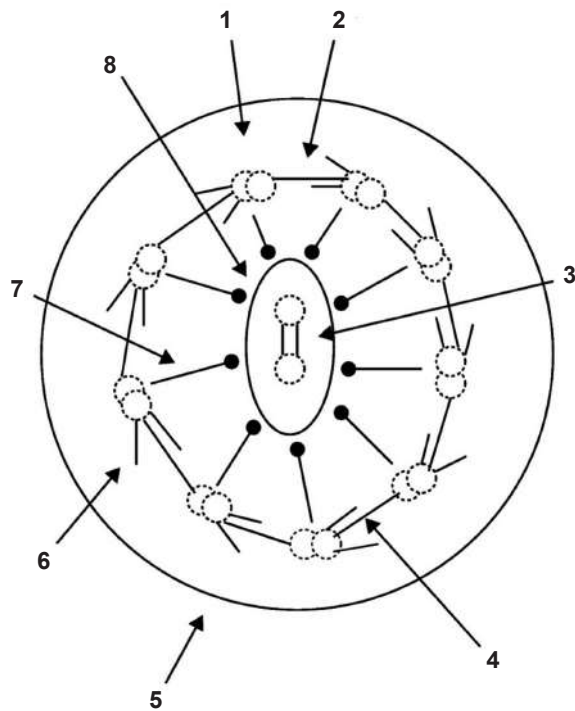
Actualmente, el diagnóstico de DCP se basa en el estudio funcional y estructural de las cilias obtenidas de muestras de la mucosa respiratoria (nasal o bronquial).

<sup>1</sup>Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica. Patología Pulmonar. Doctora en Ciencias Biomédicas con énfasis en Genómica de Tumores Sólidos. Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio. Línea de investigación biomédica en tórax. Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asistente de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

#### Autor de correspondencia

Luz Fernanda Sua.  
Correos: [luf24@hotmail.com](mailto:luf24@hotmail.com), [luz.sua@fv1.org.co](mailto:luz.sua@fv1.org.co)

Recibido: 20/08/17. Aceptado: 01/11/17.



**Figura 1.** Ultraestructura del axonema. 1. Doblete de microtúbulos. 2. Uniones de nexina. 3. Puente de conexiones. 4. Brazo interno de dineína. 5. Membrana ciliar. 6. Brazo externo de dineína. 7. Radiaciones. 8. Microtúbulos centrales y membrana central.

### Requerimientos básicos de la muestra para un correcto diagnóstico de DCP

#### Espécimen

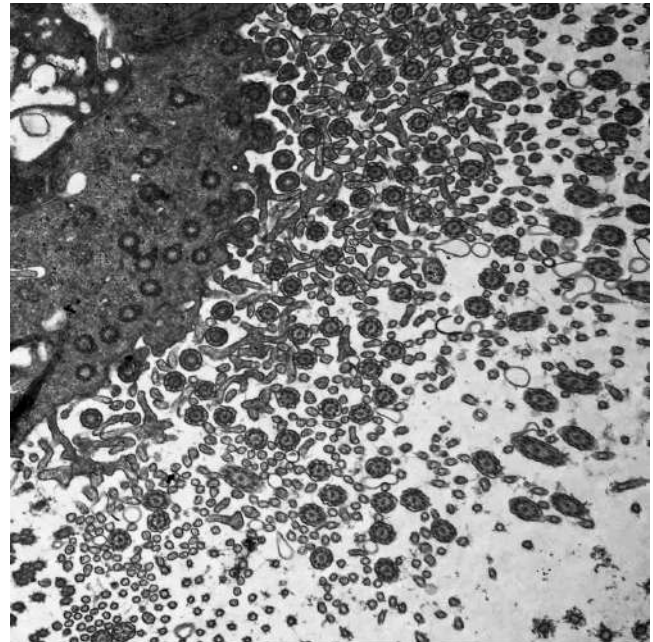
Se requiere representación ciliar del epitelio, pues es en la cilia donde se realizan los estudios de ultraestructura y se determina el diagnóstico de DCP.

#### Medio de fijación

Una vez obtenida la muestra se debe fijar en glutaraldehído al 2,5% para su preservación, este es un punto crucial de una buena interpretación. Más adelante en el proceso, la muestra se incluye en resina para los cortes finos, esto permite determinar la presencia de cilias y seleccionar las mejores muestras para el estudio de ultraestructura.

### Estudio de microscopía electrónica de transmisión

Realizamos el estudio en busca de pérdida de brazos de dineína, interno y/o externo, desorganización de la distribución de los dobletes, pérdida de túbulos o de dobletes centrales (**Figura 2 y 3**).

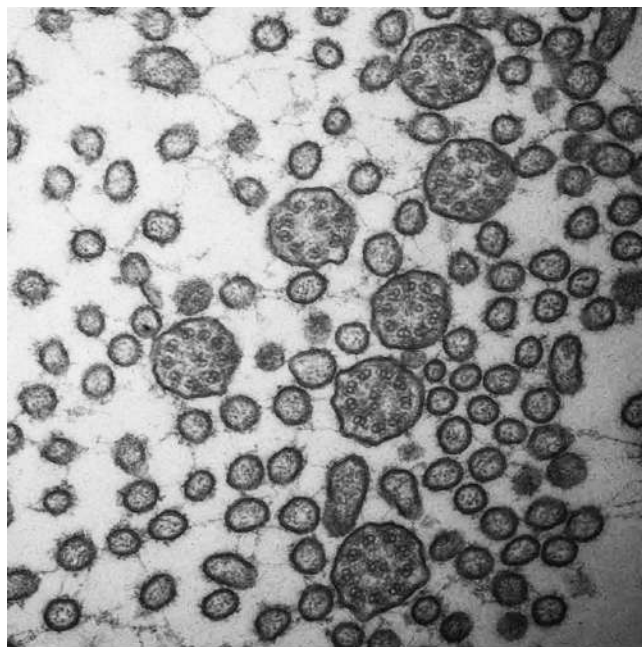


1167-1.jpg 500 nm  
 1167 HV=80,0 kV  
 Cilias Direct mag: 10500x  
 Print mag: 18 200 x 7,0 in AMT Camera System

**Figura 2.** Representación del epitelio respiratorio con el número de cilias adecuadas para estudio ultraestructural. Imagen originada en el Laboratorio de Patología de la Fundación Valle del Lili.

### Conclusiones

Actualmente, el diagnóstico de DCP se realiza con más frecuencia debido al mayor conocimiento de esta entidad y a la disponibilidad de los medios necesarios para el mismo en centros de referencia. La detección temprana de estos pacientes posibilitará la aplicación de una serie de recursos terapéuticos que mantengan una adecuada función pulmonar durante el mayor tiempo posible, con la consecuente disminución de la morbilidad y mejoría de la calidad de vida.



1167-3.jpg	500 nm
1167	HV=80,0 kV
Cilias	Direct mag: 46 000x
Print mag: 79 800 x 7,0 in	AMT Camera System

**Figura 3.** Estudio ultraestructural de cilias para el análisis de DCP. Imagen originada en el Laboratorio de Patología de la Fundación Valle del Lili.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de interés.

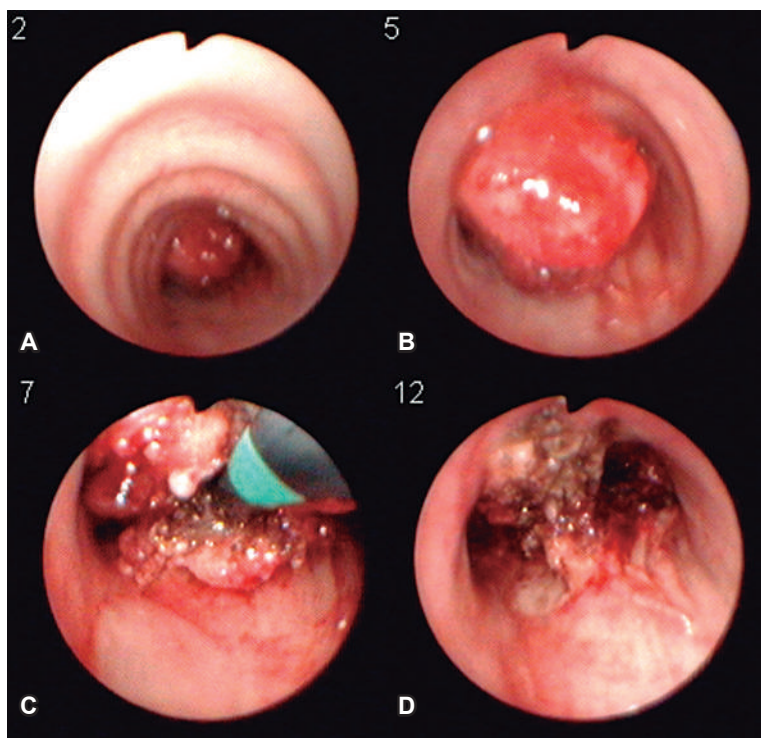
### Referencias

1. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol.* 2006;50:571-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1387/ijdb.052132ba>.
2. Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):317-24.
3. Afzelius BA. Cilia related diseases. *J Pathol.* 2004;204:470477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1652>.
4. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1136-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.096958>.
5. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976;193(4250):317-9. DOI: 10.1126/science.1084576.
6. Busquets R, Caballero-Rabasco M, Velasco M, Lloreta J, García-Algar D, Busquets RM. Discinesia ciliar primaria: criterios clínicos de indicación de estudio ultraestructural. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(3):99-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.10.007>.
7. Busquets RM, García-Algar O. Discinesia ciliar primaria y secundaria. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG (editores). *Tratado de neumología infantil*. 2a edición. Madrid: Ergon; 2009. p. 991-1005.
8. Ferkol T, Mitchison HM, O'Callaghan C, Leigh M, Carson J, Lie H, et al. Current issues in the basis mechanisms, pathophysiology, diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir Mon.* 2006;37:291-313. DOI: 10.1183/1025448x.00037016.
9. Goodenough UW, Heuser JE. Substructure of inner dynein arms, radial spokes, and the central pair/projection complex of cilia and flagella. *J Cell Biol.* 1985;100(6):2008-18. DOI: 10.1083/jcb.100.6.2008.

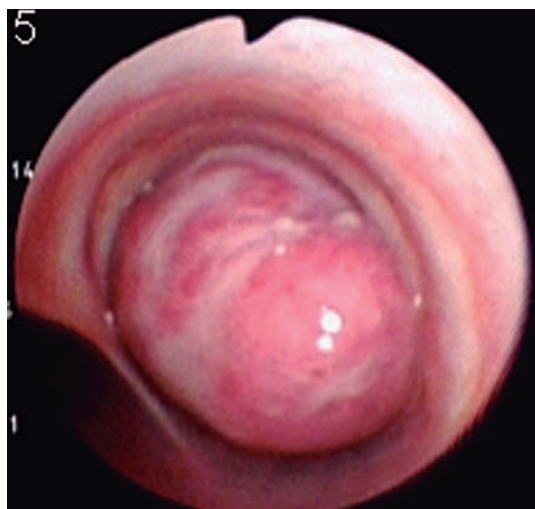
## Obstrucción maligna de la vía aérea central

### Malignant obstruction of the central airway

LILIANA FERNÁNDEZ T, MD<sup>1</sup>



**Figura 1.** A y B. Adenocarcinoma en tercio inferior de la tráquea. C. Permeabilización con electrocauterio. D. Aspecto de la carina y los bronquios fuentes permeables.



**Figura 2.** Tumor carcinoide típico de aspecto liso y brillante, muy vascularizado en bronquio fuente izquierdo.

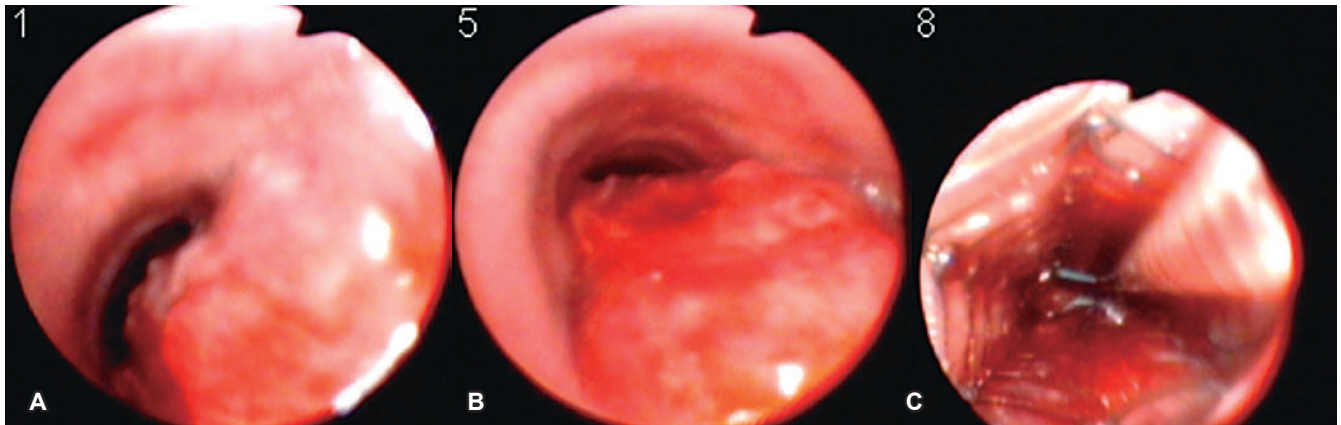
Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Línea de investigación biomédica en tórax, Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

**Autor de correspondencia**

Liliana Fernández T. Fundación Valle del Lili. Carrera 98 #18-49; torre 2, piso 4, consultorio 446. Cali, Colombia. Tel.: +57-331.90.90

**Correos electrónicos:** [lilianafernandez-trujillo@gmail.com](mailto:lilianafernandez-trujillo@gmail.com), [liliana.fernandez@fv1.org.co](mailto:liliana.fernandez@fv1.org.co)

**Recibido:** 15/11/17. **Aceptado:** 13/12/17.



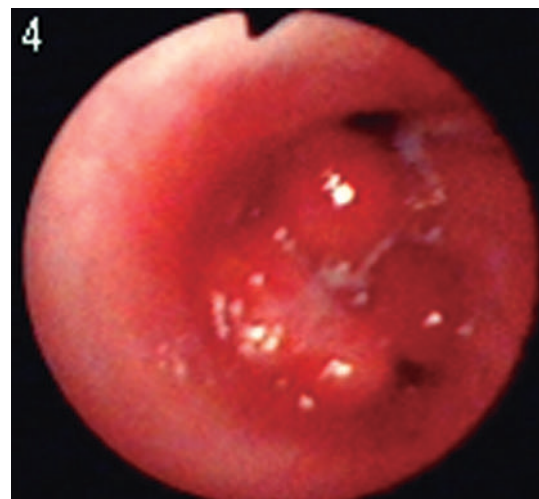
**Figura 3. A, B y C.** Tumor mediastinal que infiltra la tráquea en su tercio medio e inferior; además, causa compresión extrínseca que se somete a resección con electrocauterio y posterior colocación de *stent* metálico para paliación efectiva de la vía aérea.

La obstrucción de la vía aérea es una situación poco común, pero potencialmente fatal, caracterizada por la obstrucción de la tráquea y grandes bronquios por lesiones malignas y no malignas. La causa más común es el cáncer de pulmón. Este se presenta en 20% a 30% de los casos en algún momento de su evolución. Los síntomas, como tos y disnea, pueden ser insidiosos y lentamente progresivos hasta evolucionar a falla (o insuficiencia) respiratoria con inminencia de muerte si no hay una intervención oportuna. La terapia se encamina a restaurar y asegurar la vía aérea. La técnica elegida

depende de la causa, tipo y severidad de la obstrucción, así como de la disponibilidad de equipos, habilidad del operador y del grupo multidisciplinario que se enfrente a cada caso. Actualmente se emplea terapia multimodal en el abordaje de estos pacientes. Esta involucra broncoscopia rígida y flexible bajo anestesia general o sedación profunda, utilizando equipos de ablación y resección, como láser, electrocauterio, sondas de crioterapia y de desbridamiento, argón plasma, prótesis, entre otros instrumentos diseñados para garantizar la estabilidad de la vía aérea (1, 2).



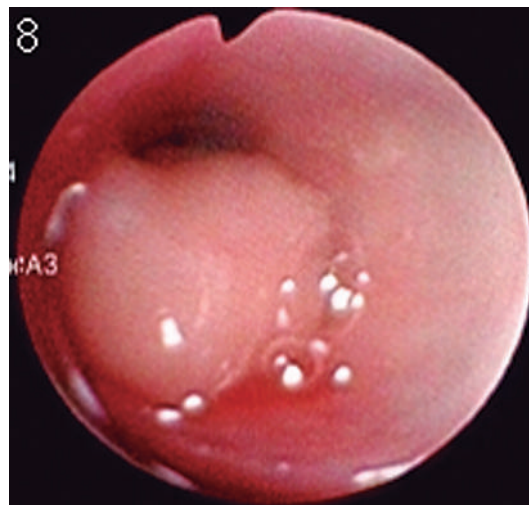
**Figura 4.** Tumor escamocelular primario de tráquea ubicado en la tráquea distal con obstrucción del 90%.



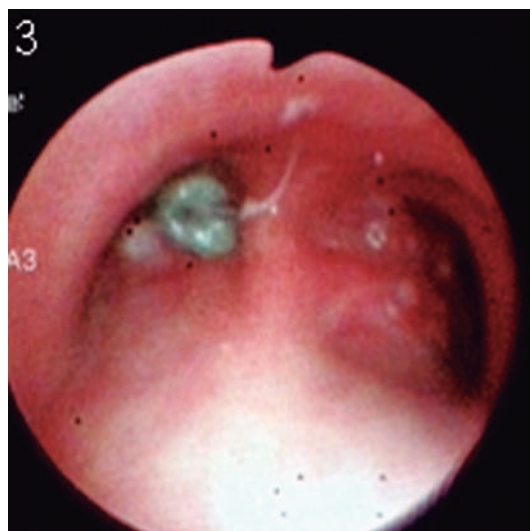
**Figura 5.** Carcinoide bronquial atípico, que causa obstrucción completa de bronquio fuente derecho.



**Figura 6.** Sarcoma en pulmón derecho, lóbulo medio.



**Figura 7.** Adenocarcinoma EGFR (+) en una mujer no fumadora. Se ubica en el bronquio fuente izquierdo.



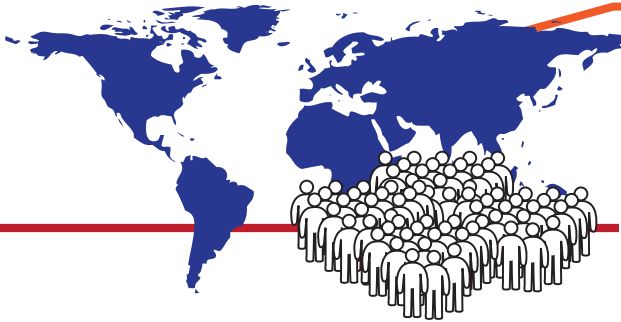
**Figura 8.** Compromiso de ambos bronquios fuentes por adenocarcinoma primario de pulmón ALK (\*).

### Referencias

1. Mahmood K, Wahidi MM. Ablative therapies for central airway obstruction. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(6):681-92. DOI: 10.1055/s-0034-1395501.
2. Walters DM, Wood DE. Operative endoscopy of the airway. *J Thorac Dis.* 2016;8(2):S130-9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.72.

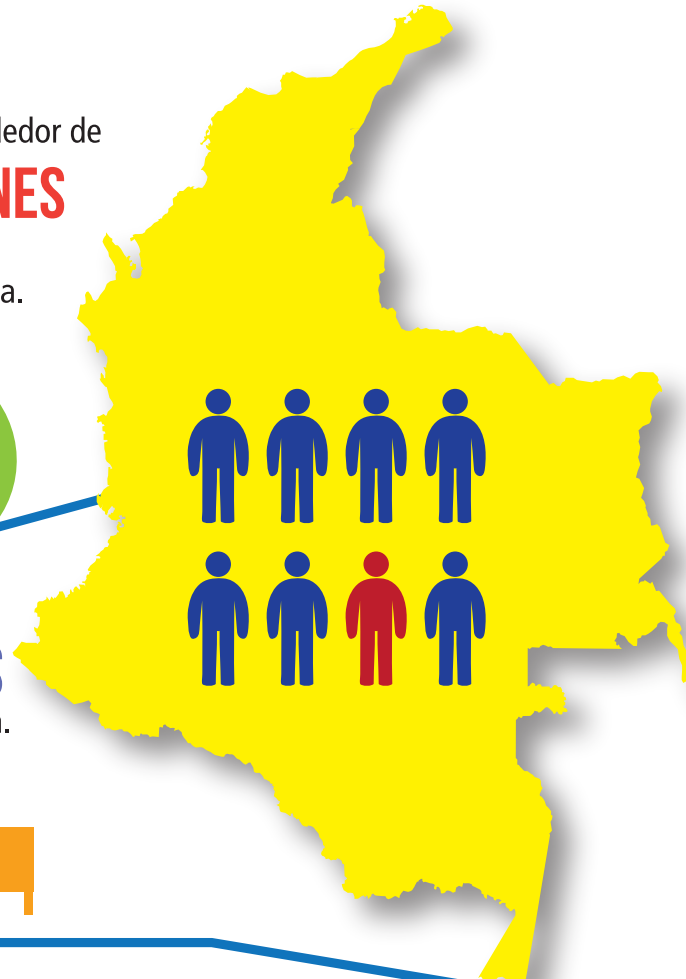
# ASMA

- Es una enfermedad que afecta a los pulmones de niños y adultos.
- Se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias.
- Sus síntomas son: dificultad para respirar, silbido en el pecho, tos y despertares nocturnos por sensación de ahogo y tos.
- Su diagnóstico se realiza mediante espirometría.



Actualmente, alrededor de **358 MILLONES** de personas en el mundo tienen asma.

En Colombia, **5 MILLONES** de personas tienen asma, y su prevalencia es del **12%**.



En Colombia, **1 DE CADA 8 PERSONAS** sufre de asma.

En Colombia, es la **9.ª CAUSA DE DISCAPACIDAD.**



En Colombia, en 2016, murieron **180 PERSONAS** por esta enfermedad.

**EL 43 %** de los pacientes con asma no tiene un control adecuado de su enfermedad.



Para el control del asma, se administran **MEDICAMENTOS INHALADOS**, que disminuyen la inflamación de las vías respiratorias.



Si los síntomas empeoran, use su medicamento y **ACUDA INMEDIATAMENTE AL MÉDICO TRATANTE.**

Comité de Asma-Astoneumocito - 2018-2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.30789/rcneumologia.v29.n2.2017.274>

Controla el asma,  
disfruta tu vida



GOBIERNO DE COLOMBIA

# XVIII

## Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax

*¡Juntos por la salud respiratoria!*

**15 - 18 de agosto  
Bogotá, 2019**

RESPYRUN 5 K, 18 de agosto de 2019



**ÁGORA  
BOGOTÁ**

CENTRO  
DE CONVENCIONES

**Informes:**

Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax


Tel.: 3222335 Cel.: 316 693 4260 - 314 430 9221

XVIIIcongreso@asoneumocito.org - asoneumocito@asoneumocito.org

administracion@asoneumocito.org

www.asoneumocito.org

Asoneumocito 

#Asoneumocito 



INSCRIPCIONES ABIERTAS

# 11° CONGRESO ALAT

Congresso da ALAT  
ALAT Congress  
ALAT Kongress  
Congrès ALAT



[www.alat2018.mx](http://www.alat2018.mx)  
#ALATCDMX2018

**CIUDAD DE MÉXICO**  
27 al 30 de Junio 2018  
Centro Banamex

## ¡México nos espera!



[www.alatorax.org](http://www.alatorax.org)



# CON ELLIPTA® ES SIMPLE<sup>1</sup>



**INCRUSE<sup>®</sup> ELLIPTA<sup>®</sup>**  
umecclidinio



**RELVAR<sup>®</sup> ELLIPTA<sup>®</sup>**  
(furoato de fluticasona / vilanterol)

Relvar® Ellipta® INVIMA 2016M-0017469  
Incruse® Ellipta® INVIMA 2016M-0017469

Material exclusivo para miembros del Cuerpo Médico. Si usted desea mayor información o reportar una situación clínica desfavorable ocurrida durante el uso de un producto de GlaxoSmithKline, favor comunicarse al teléfono 01 8000 11 86 86, o a través de la página web [www.salud.gsk.com.co](http://www.salud.gsk.com.co) o escribir al correo electrónico: [programa.dirmedica@gsk.com](mailto:programa.dirmedica@gsk.com) o contáctenos a GlaxoSmithKline Colombia S.A., Calle 26 # 69B-45 Edificio Bogotá Corporate Center Piso 9. Mayores datos sobre indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones, riesgos de administración y demás información sobre seguridad, se encuentra incorporada en la Información para Prescribir (IP). IP y referencias están disponibles a solicitud.

CO/INC/0003/18 Fecha de elaboración: 02/18 Fecha de vencimiento: 02/20

Referencia: 1. Van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26: doi:10.1038/npjpcrm.2016.79.