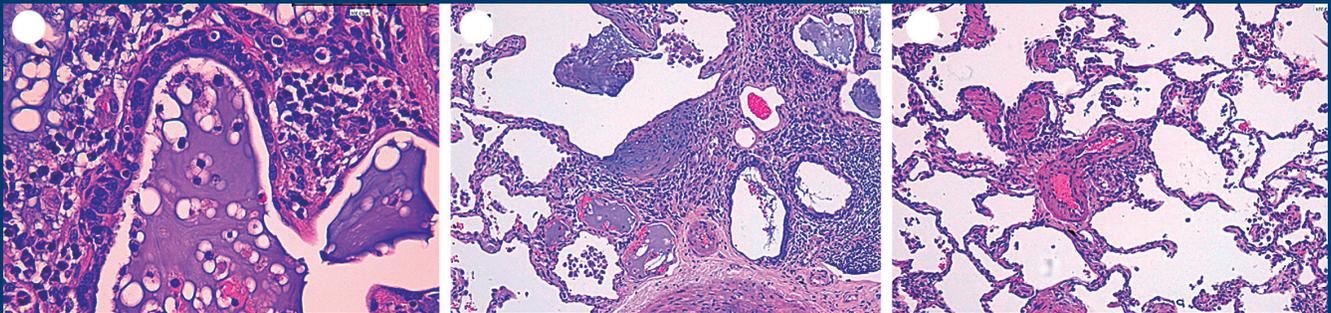


# Revista Colombiana de Neumología

TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

Volumen 31 Número 1 | 2019



#### ARTÍCULOS ORIGINALES

Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS)

Análisis de la función pulmonar en trabajadores de minería mediante espirometría

Situación nutricional y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dispositivos de inhalación para asma y EPOC: una revisión de la literatura

#### GLOSARIO CLÍNICO

Estertores tipo velcro

#### GLOSARIO RADIOLÓGICO

Neumonía intersticial usual

#### GLOSARIO PATOLÓGICO

Neumonía intersticial usual

#### PRESENTACIÓN DE CASOS

Neumonitis de hipersensibilidad asociada con exposición a ácido oxálico: partiendo de un caso



PUBLICACIÓN OFICIAL

# Neumología

VOLUMEN 31 N.º 1 AÑO 2019

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

Revista Colombiana de  
**Neumología**

VOLUMEN 31 N.º 1 AÑO 2019

**CONTENIDO**

EDITORIAL

- Editorial .....4  
*Liliana Fernández T., MD*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS) .....5  
*Yaneth Gil Rojas, Esp., Carlos A. Torres Duque, MD, María del Carmen Figueredo, MD, Fabián Hernández, QF, Camilo Castañeda Cardona, MD, Pieralessandro Lasalvia, MD, Diego Rosselli, MD, MEd, MSc.*
- Análisis de la función pulmonar en trabajadores de minería mediante espirometría .....16  
*Javier Eliécer Pereira Rodríguez, Devi Geesel Peñaranda Flórez, Juan Camilo Quintero Gómez, Alfredo Cruz Morales, Daniela del Carmen Luna Martínez.*
- Situación nutricional y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa .....24  
*Karen Juliana Moreno Soto, MD, Isabella Montaña Rivas, MD, Luis Gabriel Parra Lara, MD, Robinson Pacheco, Bact., José Fernando García Goetz, MD.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Dispositivos de inhalación para asma y EPOC: una revisión de la literatura .....32  
*Marian Rincon-Montaña, MD, Diego Rosselli, MD, MSc, MEd.*

GLOSARIO CLÍNICO

- Estertores tipo velcro .....43  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Liliana Arias, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Neumonía intersticial usual .....45  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Liliana Arias, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Neumonía intersticial usual .....50  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Liliana Arias, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Neumonitis de hipersensibilidad asociada con exposición a ácido oxálico: partiendo de un caso .....54  
*Lucy Maritza Pérez Lugo, MD, Karen Vivanco Payares, MD, Jennifer Lobelo Angulo, MD, Katya Velásquez, MD, Lourdes Varela Prieto, Micb., Ernesto Santiago, MD.*

Revista Colombiana de  
**Neumología**

VOLUMEN 31 N.º 1 AÑO 2019

**CONTENTS**

EDITORIAL

- Editorial .....4  
*Liliana Fernández T., MD*

ORIGINAL ARTICLES

- An estimate of the prevalence of COPD in Colombia based on the diagnoses reported in the Individual Registry of Health Services Delivery (RIPS) .....5  
*Yaneth Gil Rojas, Esp., Carlos A. Torres Duque, MD, María del Carmen Figueredo, MD, Fabián Hernández, QF, Camilo Castañeda Cardona, MD, Pieralessandro Lasalvia, MD, Diego Rosselli, MD, MEd, MSc.*
- Analysis of the pulmonary function in mining workers by spirometry .....16  
*Javier Eliécer Pereira Rodríguez, Devi Geesel Peñaranda Flórez, Juan Camilo Quintero Gómez, Alfredo Cruz Morales, Daniela del Carmen Luna Martínez.*
- Nutritional status and mortality in patients diagnosed with active tuberculosis .....24  
*Karen Juliana Moreno Soto, MD, Isabella Montañó Rivas, MD, Luis Gabriel Parra Lara, MD, Robinson Pacheco, Bact., José Fernando García Goez, MD.*

TOPICS REVIEW

- Inhalation devices for asthma and COPD: A review of the literature .....32  
*Marian Rincon-Montaña, MD, Diego Rosselli, MD, MSc, MEd.*

CLINICAL GLOSSARY

- Velcro type rales .....43  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Liliana Arias, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Usual interstitial pneumonia .....45  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Liliana Arias, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Usual interstitial pneumonia .....50  
*Elena Chevalier Chockee, MD, Jorge Luis Rodríguez, MD, Javier Leonardo Galindo, MD, Liliana Arias, MD, Carlos Celis-Preciado, MD, MSc.*

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Hypersensitivity pneumonitis associated with exposure to oxalic acid: based on a case .....54  
*Lucy Maritza Pérez Lugo, MD, Karen Vivanco Payares, MD, Jennifer Lobelo Angulo, MD, Katya Velásquez, MD, Lourdes Varela Prieto, Micb., Ernesto Santiago, MD.*

## Editorial

Este número de la Revista Colombiana de Neumología se publica en el marco del Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax, al cual les damos a todos la bienvenida. Esperamos que llene las expectativas de todos los participantes y tengamos una muy buena experiencia académica.

Contamos con artículos muy interesantes y, como es habitual, con la participación de autores colombianos y extranjeros.

Presentamos una serie de artículos relacionados con la enfermedad pulmonar intersticial, en los cuales se puntualizan las características del diagnóstico, clínico, radiológico y patológico.

Varios artículos originales en diferentes áreas de la neumología; por ejemplo, un artículo donde se explora la situación nutricional y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa. La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial y es innegable que el estado nutricional influye en los desenlaces relacionados con el tratamiento.

Tenemos otro artículo original muy interesante, donde se explora la prevalencia de la EPOC en Colombia a partir del registro individual de prestaciones de salud, en el cual los autores concluyen que si bien es cierto que tienen un sesgo en las estimaciones epidemiológicas por las deficiencias en el proceso de registro por parte de los profesionales de la salud, situación que todos conocemos, se debe hacer un esfuerzo por optimizar los sistemas de información con el fin de generar mayor valor a este tipo de herramientas para la estimación de los perfiles de morbilidad de enfermedades como la EPOC, que tienen un alto impacto a nivel de salud pública.

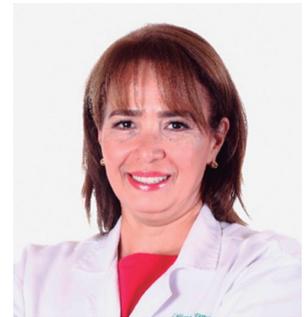
Presentamos, además, un artículo relacionado con la función pulmonar de los trabajadores de la minería en México, donde concluyen que la probabilidad de enfermedad respiratoria de patrón restrictivo es mayor en la población minera. Los valores espirométricos son significativamente menores en sujetos con ocupación en el sector minero.

Además, un artículo de revisión de los diferentes dispositivos de inhalación utilizados en asma y EPOC. Y como siempre, casos clínicos de interés en neumología.

Espero que disfruten este número.

### **Liliana Fernández Trujillo, MD**

Departamento de Medicina Interna  
Servicio de Neumología, Neumología Intervencionista  
Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Icesi, Cali, Colombia



LILIANA FERNÁNDEZ T., MD<sup>1</sup>

#### **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:** 30/6/2019. **Aceptado:** 13/7/2019.

# Estimación de la prevalencia de EPOC en Colombia a partir del Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS)

## An estimate of the prevalence of COPD in Colombia based on the diagnoses reported in the Individual Registry of Health Services Delivery (RIPS)

YANETH GIL ROJAS, ESP.;<sup>1</sup> CARLOS A. TORRES DUQUE, MD;<sup>2</sup> MARÍA DEL CARMEN FIGUEREDO, MD;<sup>3</sup> FABIÁN HERNÁNDEZ, QF;<sup>4</sup> CAMILO CASTAÑEDA CARDONA, MD;<sup>5</sup> PIERALESSANDRO LASALVIA, MD;<sup>6</sup> DIEGO ROSSELLI, MD, MED, MSc.<sup>7</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** estimar la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Colombia y analizar las atenciones y el uso de la espirometría en el período 2010-2015, con base en la información reportada en el Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** En el reporte de RIPS se realizó una búsqueda de la CIE-10 (clasificación internacional de enfermedades, 10.<sup>a</sup> edición) relacionada con el diagnóstico de EPOC y a partir de estos datos se estimó la prevalencia de la enfermedad y se ajustó por edad, subregistro, subdiagnóstico y diagnóstico erróneo. Adicionalmente, se analizó la frecuencia de consultas de urgencias y hospitalización y el uso de espirometría en los pacientes con EPOC.

**RESULTADOS:** entre 2010 y 2015 se atendieron en Colombia a 752 020 personas con diagnóstico de EPOC, de las cuales solo 370 278 tuvieron un diagnóstico confirmado. La prevalencia ajustada por edad, subregistro, subdiagnóstico y mal diagnóstico fue de 5,13 %. Al analizar el número de atenciones, en promedio, cada paciente fue atendido 6 veces por año. De acuerdo con la distribución geográfica, los departamentos con mayor prevalencia según la residencia del paciente fueron Risaralda, Bogotá, Boyacá, Quindío, Caldas y Antioquia.

**CONCLUSIONES:** la prevalencia estimada de EPOC obtenida a partir de RIPS y ajustada por subregistro, subdiagnóstico y mal diagnóstico es similar a la reportada en otros estudios que evalúan la enfermedad por criterios médicos, clínicos y epidemiológicos. Antes del ajuste, la prevalencia es significativamente inferior a la reportada por criterios espirométricos, lo cual se relaciona sustancialmente con la subutilización de la espirometría en el proceso diagnóstico.

**Palabras clave:** Colombia, epidemiología, EPOC, prevalencia, sistema de información de prestaciones de salud.

### Abstract

**AIM:** To estimate the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Colombia, and to analyze care and use of spirometry in the period 2010-2015, based on registry data obtained from the Individual Registry of Health Services Delivery (RIPS).

**MATERIALS AND METHODS:** In the RIPS report, ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> edition) was searched for a diagnosis of COPD in patients over 40 years of age; from these data, the prevalence of

<sup>1</sup>Investigadora Senior, NeuroEconomix Bogotá D. C., Colombia. yaneth@neuroeconomix.com.

<sup>2</sup>Director del Departamento de Investigación, Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá D. C., Colombia. ctortes@neumologica.org.

<sup>3</sup>Asistente de investigación, NeuroEconomix, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia. mdcfp0824@hotmail.com.

<sup>4</sup>Investigador, NeuroEconomix. fherandez@neuroeconomix.com.

<sup>5</sup>Director técnico, NeuroEconomix. Bogotá D. C., Colombia. plasalvia@neuroeconomix.com.

<sup>6</sup>Director de proyectos, NeuroEconomix. Bogotá D. C., Colombia. castaneda@neuroeconomix.com.

<sup>7</sup>Profesor de economía de la salud, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia. diego.rosselli@gmail.com.

#### Autor de correspondencia

Diego Rosselli MD, EdM, MSc. Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 n.º 40-62, piso 2, Hospital San Ignacio. Bogotá D. C., Colombia. Teléfono: (571)-3208320 Ext: 2799. Correo electrónico: diego.rosselli@gmail.com. **Recibido: 4/1/2019. Aceptado: 30/3/2019.**

disease was estimated and adjusted for age, underreporting, underdiagnosis and misdiagnosis. Additionally, we analyzed the frequency of emergency and hospitalization visits and the use of spirometry in patients with COPD.

**RESULTS:** During the period 2010 to 2015, 752,020 people with COPD were evaluated in Colombia, 370,278 of which had a confirmed diagnosis. The prevalence adjusted for age, underreporting, underdiagnosis and misdiagnosis was 5.13%. When analyzing the number of contacts with the system, on average, each patient was attended 6 times per year. According to the geographical distribution, the departments with the highest prevalence in relation to the patient's residence were Risaralda, Bogotá, Boyacá, Quindío, Caldas and Antioquia.

**CONCLUSIONS:** The estimated prevalence of COPD obtained from RIPS and adjusted by underreporting, underdiagnosis and misdiagnosis is similar to that reported in other studies evaluating the disease by medical, clinical or epidemiological criteria. Before adjusting, the prevalence is significantly lower than that reported using functional criteria, which is strongly related to the underutilization of spirometry in the diagnostic process.

**Keywords:** Colombia, epidemiology, COPD, prevalence, health information systems.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición patológica frecuente, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios y limitación del flujo de aire persistentes que resultan producto de las anormalidades de las vías respiratorias o alveolares producidas por la exposición significativa a partículas o gases nocivos (1). Se sospecha de EPOC en un paciente con disnea, tos crónica o producción de esputo o antecedentes de exposición a factores de riesgo relacionados con la enfermedad. La limitación del flujo de aire persistente puede confirmarse por la presencia de  $VEF_1/CVF$  (volumen de espiración forzada en el primer segundo/capacidad vital forzada) pos-broncodilatador menor de 70 % (1, 2).

La EPOC se considera un problema de salud pública ya que es una enfermedad prevalente, subdiagnosticada, inadecuadamente tratada, heterogénea y con una morbimortalidad elevada (3). La EPOC es la cuarta causa de mortalidad en el mundo, de acuerdo con los criterios de los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD); es decir, la suma de los años perdidos por muertes prematuras y años vividos con discapacidad; y se estima que para el 2020 será la quinta causa de AVAD en el mundo (4).

La prevalencia varía según la definición epidemiológica y la variabilidad regional de los factores de riesgo, por lo que no se recomienda la extrapolación de

la prevalencia de EPOC de una zona geográfica a otra (5). Se espera un aumento de su prevalencia en los países en desarrollo, como consecuencia del tabaquismo y la contaminación ambiental (2). Colombia es un país latinoamericano en desarrollo cuya tasa de tabaquismo pasó del 18,9 % en 1998 al 12,8 % en 2007 (6), una cifra inferior a la observada en muchos países desarrollados; sin embargo, el uso de leña para cocinar es frecuente y hay una alta prevalencia de tuberculosis (2).

El estudio PREPOCOL (2), que fue un estudio poblacional probabilístico realizado con 5539 personas mayores de 40 años en 5 ciudades colombianas, mostró una prevalencia de EPOC definida por criterios de espirometría funcional de 8,9 %, mayor en hombres (13,6 %) que en mujeres (6,6 %). Adicionalmente, se encontró un aumento de la prevalencia con la edad, que es del 12,4 % en la población de 60 a 69 años y del 25,3 % en los mayores de 70 años, en contraste con el 2,8 % y el 5,9 % en los grupos de 40 a 49 años y 50 a 59 años, respectivamente. Según la ubicación geográfica, la mayor prevalencia se observó en Medellín (13,5 %), seguida de Bogotá (8,5 %), Cali (8,5 %), Bucaramanga (7,9 %) y Barranquilla (6,2 %). En cuanto a la clasificación de la gravedad, la enfermedad tuvo la siguiente distribución: leve (68,9 %), moderada (26,3 %), grave (3,4 %) y muy grave (0,5 %).

Los estudios poblacionales probabilísticos como PREPOCOL, cuya información se recogió entre 2004

y 2005, son costosos y su repetición a corto plazo no está justificada. La estimación de la prevalencia basada en la demanda atendida por los sistemas de salud tiene limitaciones significativas debido al subdiagnóstico por falta de consulta, el poco uso de la espirometría y el mal diagnóstico (7). Sin embargo, estas estimaciones son de gran importancia para definir y evaluar el comportamiento y el perfil epidemiológico de la EPOC en diferentes grupos y regiones geográficas de un país. El presente estudio tuvo como objetivo estimar la prevalencia de la EPOC en Colombia mediante el uso del Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) y describir el uso de la espirometría y sus implicaciones en el diagnóstico en Colombia.

### Material y métodos

Se realizó una consulta en la base de datos de los RIPS a través del sistema SISPRO (8) utilizando tablas dinámicas de Excel®, con una plantilla de recolección de datos preestablecida. Los RIPS forman parte del sistema integrado de información del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, establecido en el 2000 mediante la Resolución n.º 3374 (9). Su propósito, además de centralizar la información de salud, es facilitar la relación entre pagadores y prestadores, proporcionando soportes de los servicios de salud, efectivamente prestados a la población, en todos los regímenes definidos por la Ley 100 (8). Los RIPS también permiten conocer el estado de salud o enfermedad de la población en determinada región o entidad administrativa, y también permiten realizar búsquedas por período de tiempo, sexo y edad, entre otras características (10).

Se emplearon los filtros para la caracterización: «personas atendidas», «diagnóstico principal», «tipo de diagnóstico», «fecha de servicio», «geografía», «sexo» y «grupos de edad». Para las comparaciones con otros estudios, se consideró la población de 40 años o más en el período 2010-2015.

Los análisis se realizaron tanto para el diagnóstico presuntivo como para el confirmado. Se extrajeron los siguientes códigos CIE-10 relacionados con el diagnóstico de EPOC (11):

- EPOC: J440, 441, 448, 449

- Bronquitis crónica: J40X, 410, 411, 418, 42x
- Enfisema pulmonar: J431, J432, 438, 439

Para estimar la prevalencia tanto nacional como por grupos de edad y departamento, se utilizó como denominador la información demográfica del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) (12). La prevalencia se expresó en términos de tasas brutas que se ajustaron por edad aplicando el método directo en Epidat 4.1 (13), y se empleó como población estándar la población mundial estándar propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (14-16). A la tasa ajustada por edad se le aplicó un factor de expansión de dos, teniendo en cuenta el subregistro que puede existir en los datos de los RIPS, según lo encontrado por el Observatorio Nacional de Salud, que realizó un ejercicio comparativo entre los RIPS y la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) 2010, en el que estimó un subregistro aproximado de 50 % (17-19). Además del ajuste por subregistro, las tasas se ajustaron por subdiagnóstico y mal diagnóstico, de acuerdo con lo reportado en estudios previos. El subdiagnóstico se refiere a la falta de detección o de realización del diagnóstico correcto, que puede deberse al uso limitado de la espirometría, a pacientes sintomáticos que no consultan a los servicios de salud o a la existencia de pacientes asintomáticos. Un diagnóstico erróneo (sobrediagnóstico o mal diagnóstico) se refiere a un diagnóstico erróneo que resulta de la confusión con otras condiciones obstructivas con cuadros clínicos similares.

### Resultados

La consulta en la base de datos de los RIPS mostró que en el período comprendido entre 2010 y 2015 se reportaron en Colombia 752 020 pacientes de más de 40 años con diagnóstico de EPOC, de los cuales 370 278 (49,2 %) tuvieron un diagnóstico confirmado. Para las estimaciones de prevalencia se consideraron todos los tipos de diagnósticos (presuntivo y confirmado) en lugar de solo confirmados; ya que, en muchos casos, aunque el diagnóstico sea correcto no se confirma en la historia clínica. Cabe señalar que la categoría «diagnóstico confirmado» no implica que el diagnóstico de la enfermedad haya sido confirmado por espirometría,

sino a la forma en la que el médico tratante clasificó el diagnóstico en el momento de la consulta. La prevalencia promedio calculada en la población general fue de 0,48 %, y considerando solo los casos confirmados de 0,22 %. Durante el período analizado, la mayor prevalencia de la enfermedad corresponde al grupo de mayores de 60 años, con un promedio de 3,36 %.

La **Tabla 1** muestra la prevalencia de EPOC por grupo de edad y sexo (casos por 100 habitantes/año).

Debido a que la base de datos RIPS reporta el diagnóstico principal y hasta tres diagnósticos relacionados, puede haber pérdida de información debido al subregistro. Según el Observatorio Nacional de Salud, el subregistro es de aproximadamente el 50 %, por lo que al aplicar este factor de expansión la prevalencia en mayores de 40 años es del 2,74 %. Adicionalmente, se realizó un ajuste por subdiagnóstico y mal diagnóstico. Según estudios poblacionales, el subdiagnóstico de EPOC es del 87,4 % en el estudio PREPOCOL (2), y 81,4 % según datos más recientes de Lamprecht y colaboradores (7). En el estudio PUMA, que incluyó población de más de 40 años de edad, el subdiagnóstico en Colombia fue de 62,8 %, y el mal diagnóstico de 30,4 % (20). Al ajustar la prevalencia calculada de 2,74 % por la frecuencia de “mal diagnóstico” reportada en el estudio PUMA se obtiene una prevalencia de 1,91 %. Además, si se considera que esta cifra corresponde al 37,2 %, la prevalencia ajustada por subdiagnóstico se-

ría del 5,13 %. En la **Tabla 2** se presenta la prevalencia de EPOC ajustada por subregistro, subdiagnóstico y mal diagnóstico.

La **Tabla 3** muestra el número de pacientes diagnosticados con EPOC agrupados por quinquenios de edad y sexo en el período 2010-2015. Aunque la población menor de 40 años no se consideró debido a la superposición con otros tipos de diagnósticos obstructivos, la prevalencia estimada en los menores de 40 años fue del 0,10 % considerando todos los diagnósticos, y del 0,02 % con casos confirmados.

La edad promedio de los pacientes diagnosticados con EPOC fue de 71,4 años. El número de visitas al médico reportadas en el período 2010-2015 fue de 6.842.519, por lo que podría interpretarse que, en promedio, cada paciente fue atendido 6 veces por año.

De los pacientes diagnosticados con EPOC atendidos en el período 2010-2015, 54 % pertenecía al régimen contributivo, 39 % al régimen subsidiado, 0,6 % al régimen especial/excepción, y el 9 % restante no tenía registro de esta información. Dentro de las Entidades Promotoras de Salud (EPS) del régimen contributivo, las que agrupan el 50 % de los pacientes pertenecientes a este régimen son: Saludcoop con 94 252 (22,5 %), Nueva EPS con 89 056 (21,3 %) y Coomeva con 44 121 (10,5 %). Las EPS del régimen subsidiado, que agrupan el 50 % de los pacientes son: Caprecom con

**Tabla 1.** Prevalencia de EPOC bruta y ajustada por edad (%)

Edad	Tasa bruta			Tasa ajustada por edad		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
>40 años	1,26	1,34	1,30	1,41	1,35	1,37
>60 años	3,42	3,32	3,36	3,55	3,22	3,34

**Tabla 2.** Prevalencia de EPOC ajustada por subregistro, subdiagnóstico y diagnóstico erróneo

Edad	Prevalencia ajustada por		
	Subregistro	Diagnóstico erróneo	Subdiagnóstico
>40 años	2,74 %	1,90 %	5,13 %

**Tabla 3.** Número de pacientes diagnosticados con EPOC y prevalencia bruta promedio (%) por grupos de edad y sexo en el período 2010-2015

Grupos de edad (años)	Mujeres	Prevalencia	Prevalencia ajustada por subregistro	Hombres	Prevalencia	Prevalencia ajustada por subregistro
40-44	13 164	0,16 %	0,32 %	8668	0,11 %	0,22 %
45-49	18 598	0,24 %	0,48 %	11 692	0,17 %	0,34 %
50-54	27 000	0,42 %	0,84 %	17 378	0,31 %	0,62 %
55-59	36 086	0,75 %	1,50 %	24 982	0,60 %	1,20 %
60-64	42 612	1,22 %	2,44 %	33 452	1,15 %	2,30 %
65-69	46 737	1,90 %	3,80 %	40 405	1,99 %	3,98 %
70-74	48 930	2,77 %	5,54 %	44 060	3,16 %	6,32 %
75-79	55 474	4,28 %	8,56 %	48 968	5,01 %	10,02 %
80 o más	129 144	10,05 %	20,10 %	104 614	11,33 %	22,66 %
Total	498 874	0,51 %	1,02 %	415 139	0,45 %	0,90 %

52 008 (15,3 %), Asmet Salud con 42 813 (12,6 %), Emssanar con 30 999 (9,1 %), Comparta con 23 532 (6,9 %) y Confama con 22 697 (6,7 %).

La **Tabla 4** muestra la prevalencia bruta de EPOC por lugar de residencia. No se aplicó el factor de expansión porque puede haber una variación importante por el subnivel de análisis. (17, 19). De acuerdo con los resultados obtenidos, los departamentos con la más alta prevalencia de EPOC son Risaralda, Bogotá, Boyacá, Quindío, Caldas y Antioquia.

La **Tabla 5** muestra el número de personas atendidas por tipo de consulta. El promedio de días de estancia en hospitalización para el período 2010-2015 fue de 10,9 días.

La **Tabla 6** muestra la información sobre hospitalizaciones para las EPS con mayor proporción de pacientes con EPOC que requirieron hospitalización. En el régimen contributivo, el porcentaje de hospitalización de pacientes con EPOC es inferior al del régimen subsidiado (8,28 % y 13,91 %, respectivamente).

La **Tabla 7** muestra la proporción de pacientes a quienes se les solicitó espirometría, según la clasificación de procedimientos (CUPS) reportada en RIPS.

Al evaluar el uso de pruebas diagnósticas, de los 752 020 pacientes diagnosticados con EPOC en el período 2010-2015 se realizó espirometría en 33 910 pacientes; es decir, en promedio en el 3,2 % de los pacientes.

En la **Tabla 8** se presenta la proporción de pacientes a quienes se les solicitó espirometría, considerando las 10 EPS que concentran el mayor número de pacientes diagnosticados con EPOC.

## Discusión

El presente estudio calculó la prevalencia de EPOC en pacientes mayores de 40 años, a partir de los diagnósticos reportados en RIPS. Al corregir por subregistro, subdiagnóstico y diagnóstico erróneo, la prevalencia obtenida fue del 5,13 %, que es inferior a la reportada en otros estudios.

En el estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) (22), se estimó la prevalencia de EPOC en individuos mayores de 40 años bajo criterios espirométricos en 5 ciudades de América Latina, y se obtuvieron los siguientes resultados: Sao Paulo (15,8 %), Ciudad de México (7,8 %), Montevideo (19,7 %), Santiago (16,9 %) y Caracas

**Tabla 4.** Prevalencia de EPOC de acuerdo al lugar de residencia durante el periodo 2010–2015

Departamento	Promedio de casos	Población DANE	Prevalencia bruta (%)
Risaralda	7706	342 653	2,25 %
Bogotá D. C.	55 824	2 653 784	2,10 %
Boyacá	9236	448 198	2,06 %
Quindío	3977	208 425	1,91 %
Caldas	6115	364 396	1,68 %
Antioquia	34 044	2 156 998	1,58 %
Caquetá	1580	118 037	1,34 %
Huila	4372	328 373	1,33 %
Nariño	6556	503 759	1,30 %
Santander	8696	700 897	1,24 %
Tolima	5542	486 807	1,14 %
Cundinamarca	8903	838 016	1,06 %
Meta	2633	268 962	0,98 %
Cauca	3888	399 412	0,97 %
Norte de Santander	3924	403 450	0,97 %
Valle del Cauca	15 313	1 580 941	0,97 %
Guaviare	243	25 458	0,96 %
Putumayo	694	78 013	0,89 %
Arauca	516	61 837	0,83 %
Cesar	2158	265 226	0,81 %
Córdoba	3089	466 614	0,66 %
Magdalena	2249	342 786	0,66 %
Atlántico	4904	761 157	0,64 %
Sucre	1573	247 376	0,64 %
Bolívar	3572	607 825	0,59 %
Casanare	490	89 059	0,55 %
Guainía	43	8415	0,51 %
Vichada	56	14 829	0,38 %
La Guajira	733	203 751	0,36 %
Chocó	361	100 693	0,36 %
Amazonas	45	14 749	0,30 %
Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina	76	26 568	0,29 %
Vaupés	20	9535	0,21 %

**Tabla 5.** Personas atendidas por tipo de consulta con diagnóstico de EPOC durante el periodo 2010-2015

Tipo de atención	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total	Frecuencia relativa (%)
Consultas	138 953	182 593	183 297	173 591	215 186	175 033	692 075	92,0%
Procedimientos*	48 554	51 313	47 575	42 048	60 042	53 923	223 884	29,8%
Urgencias	14 582	18 964	21 687	24 333	30 351	21 786	107 460	14,3%
Hospitalizaciones	8 588	18 562	18 164	17 197	23 692	19 078	88 179	11,7%
Total	157 483	201 475	202 841	196 192	239 955	183 321	752 020	

\*Son las acciones que suelen realizarse de la misma forma, con una serie común de pasos claramente definidos y una secuencia lógica de un conjunto de actividades realizadas dentro de un proceso de promoción y fomento de la salud, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o paliación (21). Incluyen laboratorios, pruebas diagnósticas y procedimientos quirúrgicos, entre otros.

**Tabla 6.** EPS con más pacientes hospitalizados por EPOC en los regímenes contributivo y subsidiado durante el periodo 2010-2015

EPS	Hospitalizaciones	Personas atendidas	Hospitalizaciones por persona	Población con EPOC	% de pacientes con EPOC hospitalizados
Régimen contributivo					
- Aliansalud	9442	2268	4,2	6185	36,7 %
- Compensar	2123	1504	1,4	51 892	29,2 %
- Colpatria	12	11	1,1	46 619	25,0 %
- Coomeva	16 289	8030	2,0	40 564	18,2 %
- Sos	1218	671	1,8	6942	17,7 %
Régimen subsidiado					
- Saviasalud	5319	3481	1,5	13 742	25,3 %
- Dusakawi	61	53	1,2	215	24,7 %
- Convida	2033	1535	1,3	7331	20,9 %
- Cafam	1321	946	1,4	5145	18,4 %
- Emdisalud	931	727	1,3	4390	16,6 %

(12,1 %). En el estudio PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia), la prevalencia estimada en pacientes mayores de 40 años, también por criterios espirométricos, fue del 8,9 % (2). Sin embargo, cuando se diagnostica por criterios médicos (diagnóstico de bronquitis crónica, enfisema o EPOC realizado por el médico) y clínicos (tos y flema durante más de 3 meses

con persistencia de al menos 2 años consecutivos), las prevalencias estimadas fueron del 3,3 % y 2,7 %, respectivamente. Otros datos de PLATINO indican que esta enfermedad es a menudo subdiagnosticada, mal diagnosticada y mal tratada. En el estudio PUMA, realizado en pacientes mayores de 40 años, fumadores o exfumadores o expuestos a la combustión de biomasa,

**Tabla 7.** Proporción de pacientes que se sometieron a espirometría durante el período 2010-2015

Descripción	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes a quienes se les realizó espirometría	5262	3640	5143	5029	7547	10 480
Pacientes diagnosticados con EPOC	157 483	201 475	202 841	196 192	239 955	183 321
Frecuencia relativa (%)	3,3 %	1,8 %	2,5 %	2,6 %	3,1 %	5,7 %

**Tabla 8.** Proporción de pacientes a quienes la EPS les ordenó una espirometría

EPS	Total de pacientes con EPOC	% de pacientes a quienes se les solicitó espirometría
Nueva EPS	94 252	2,3 %
Saludcoop	89 056	2,5 %
Caprecom	52 008	0,6 %
Coomeva	44 121	5,7 %
Asmet Salud	42 813	1,9 %
Salud Total	36 039	15,7 %
EPS Sura	33 516	23,1 %
Famisanar	32 117	12,6 %
Emssanar	30 999	3,9 %
Comparta	23 532	0,8 %

la prevalencia de EPOC por criterios médicos fue del 6,6 % (20). En la muestra de la población colombiana, el 36,8 % tenía un diagnóstico correcto (definido por evaluación médica y espirometría), el 6,3 % estaba mal diagnosticado (sin criterios espirométricos) y el 63,2 % estaba subdiagnosticado (sin diagnóstico médico, pero con criterios espirométricos) (4).

Los resultados de este estudio se aproximan a la prevalencia estimada por criterios clínicos y médicos, pero son inferiores a los reportados bajo criterios espirométricos. Estos resultados se deben, en gran medida, a la subutilización de la espirometría en la práctica clínica local.

Según los estudios PREPOCOL y PUMA, la prevalencia en hombres es mayor que en mujeres. Si se comparan con los resultados obtenidos por grupos de edad y quinquenios, se observa una mayor prevalen-

cia en hombres que en mujeres, pero la diferencia es pequeña. Estas diferencias están relacionadas con el hecho de que la prevalencia de la EPOC en las mujeres está aumentando y las mujeres presentan una mayor exposición al humo de leña; además, al tener la misma exposición al humo de tabaco, las mujeres son más susceptibles a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana, con un mayor deterioro de la función pulmonar, y el subdiagnóstico es 1,27 veces más común en comparación con los hombres (3).

Los resultados obtenidos sobre el uso de pruebas diagnósticas, particularmente la espirometría, reflejan la baja utilización en la práctica clínica local; esto en parte se relaciona con que el diagnóstico se realiza con base en la clínica del paciente, pero también con la baja disponibilidad de la prueba en ciertas regiones del país. Según RIPS, existe una ligera tendencia al

aumento en el uso de la espirometría, que podría explicarse por una mayor adherencia a las pautas de la práctica clínica, pero también por una mejora en la calidad del reporte.

Este estudio aporta nueva información sobre las regiones de Colombia en las que se diagnostica con mayor frecuencia la EPOC, ya que en la mayoría de los casos los análisis se han realizado sobre una muestra de todo el país o sobre un grupo de ciudades, por lo que no se dispone de información detallada por geografía. Se encontró que los departamentos con mayor prevalencia están en la región andina central de Colombia. En el análisis de prevalencia del estudio PREPOCOL, las ciudades con mayor prevalencia fueron Medellín (13,5 %), Bogotá (8,5 %) y Cali (8,5 %), pero cabe señalar que el estudio se realizó únicamente en las 5 principales ciudades de Colombia (Medellín, Bogotá, Cali, Bucaramanga y Barranquilla), de un total de 1 033 394 pacientes con EPOC. Las diferencias en la prevalencia entre ciudades están directamente relacionadas con el porcentaje de fumadores en cada ciudad, que van desde el 14 % en Barranquilla hasta el 29 % en Medellín (4). La prevalencia de EPOC en no fumadores fue del 5,2 % (142 de 2853 sujetos) y en no fumadores expuestos al humo de leña del 3,1 % (35 de 1140 sujetos), lo que indica que el 30,2 % de los casos (142 de 494 sujetos) no estaba relacionado con el tabaquismo y el 7,1 % (35 de 494 sujetos) no estaba relacionado con el tabaquismo o la exposición al humo de leña (4).

Al analizar el número de consultas durante el período 2010-2015, se observa que el promedio fue de 6 visitas por paciente al año. Según el Informe Nacional de Calidad de la Atención en Salud de 2015, tanto en la población adulta (27 a 59 años) como en mayores de 60 años, las enfermedades no transmisibles fueron la primera causa de atención, con una frecuencia de consultas por persona de 8,49 y 13,43, respectivamente. En segundo lugar, se encontraron condiciones mal clasificadas con 2,79 visitas al médico por persona en la población de 27 a 59 años y de 3,18 en los mayores de 60 años (23). El estudio aporta información local acerca de la frecuencia de consultas a urgencias y servicios de hospitalización en pacientes con EPOC. En los Estados

Unidos, la EPOC es la cuarta causa de muerte, lo que genera 16 millones de consultas médicas y 500 000 hospitalizaciones por exacerbaciones al año. Los pacientes con EPOC tienen de 1 a 3 exacerbaciones por año, y de 3 % a 16 % requieren hospitalización (24).

Por una parte, la principal fuente de información para esta investigación fueron los RIPS, que cuentan con datos sobre la prestación de servicios de salud en Colombia. Por esta razón, el sesgo en las estimaciones epidemiológicas se relaciona principalmente con deficiencias en el proceso de registro por parte de los profesionales de la salud. Por otra parte, no existe certeza sobre la falta de información en los RIPS tanto a nivel nacional como regional, lo que dificulta la obtención de estimaciones más confiables. Es necesario optimizar los informes nacionales y los sistemas de información con el fin de generar mayor valor a este tipo de herramientas para la estimación de los perfiles de morbilidad de enfermedades como la EPOC, que tienen un alto impacto a nivel de salud pública.

## Conclusiones

Este estudio calculó la prevalencia general de EPOC en Colombia con base en los datos del RIPS, considerando otras regiones del país de las que se dispone muy poca información. Las tasas de prevalencia ajustadas (por subregistro, subdiagnóstico y diagnóstico erróneo) empleadas en el estudio fueron inferiores a las reportadas en otros estudios por criterios espirométricos, y resulta similar a la reportada por el diagnóstico médico. La información proporcionada sobre la distribución de las prevalencias en las diferentes regiones del país puede ser útil para los responsables de la toma de decisiones y de la formulación de políticas.

## Financiación

Este estudio fue financiado por Novartis Colombia.

## Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). GOLD [internet] 2018 [acceso el 27 de mar-

- zo de 2018]. Disponible en: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).
2. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
  3. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403–16.
  4. Ministerio de Salud y Protección Social. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - EPOC. Bogotá: Minsalud [internet]; 2013 [acceso el 27 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/epoc.pdf>.
  5. Bakke PS, Ronmark E, Eagan T, Pistelli F, Annesi-Maesano I, Maly M, et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1261–77.
  6. Rodríguez J, Ruiz F, Peñalosa F, Eslava J, Gómez L, Sánchez H, et al. Encuesta Nacional de Salud 2007: Resultados nacionales. Bogotá: Ministerio de la Protección Social [internet]; 2009 [acceso el 27 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos\\_y\\_Publicaciones/ENCUESTA\\_NACIONAL.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_Publicaciones/ENCUESTA_NACIONAL.pdf).
  7. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in Never Smokers. *Chest*. 2011;139(4):752–63.
  8. Sistema de Información de Prestaciones de Salud - RIPS [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social [internet]; 2017 [acceso el 17 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/rips.aspx>.
  9. Ministerio de Salud. Resolución 3374 de 2000. Por la cual se reglamentan los datos básicos que deben reportar los prestadores de servicios de salud y las entidades administradoras de planes de beneficios sobre los servicios de salud prestados [diciembre 30, 2000].
  10. Barrera de Bustos M, Oliveros A, Guardías AO. Cómo organizar e implementar los Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud - RIPS. Bogotá: Ministerio de Salud [internet]; 2001 [acceso el 17 de julio de 2017]. Disponible en: [www.saludcapital.gov.co/DPYS/Normatividad/Guia\\_Implementacion\\_RIPS/Guia\\_para\\_la\\_implementacion\\_RIPS\\_-\\_Ministerio.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/DPYS/Normatividad/Guia_Implementacion_RIPS/Guia_para_la_implementacion_RIPS_-_Ministerio.pdf).
  11. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (Cenotec). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Internet]. México: Cenotec [internet]; 2009 [acceso el 17 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro>.
  12. Series de población: Estimaciones 1985-2005 y Proyecciones 2005-2020 nacional y departamental desagregadas por sexo, área y grupos quinquenales de edad. Bogotá: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) [internet] [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/series-de-poblacion>.
  13. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES C. Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.1. 2014.
  14. Hong Kong Cancer Registry. The meaning and use of the age-standardized rate (ASR). Hong Kong: Cancer Registry, Hospital Authority [internet]; 2016 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www3.ha.org.hk/cancereg/glossary.html#standpopn>.
  15. Age standardized mortality rates per 100.000 population for deaths < 70 years. Pan American Health Organization (PAHO) [internet]; 2009 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=16323&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16323&Itemid=).
  16. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía conceptual y metodológica para la caracterización poblacional de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud. Bogotá: Minsalud [internet]; 2014 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Guia\\_caracterizacion\\_EAPB\\_version\\_21072014.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Guia_caracterizacion_EAPB_version_21072014.pdf).
  17. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Primer informe ONS, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia. Bogotá D.C.: INS; 2013. p. 5–57.
  18. Acosta K. La salud de las regiones colombianas: inequidad y morbilidad. *Doc Trab sobre Econ Reg*. 2014;(213):16.
  19. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Quinto informe ONS: Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. Bogotá D.C.: INS; 2015. p. 13-127.
  20. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Aguirre C, Schiavi E, Jardim JR, et al. COPD Underdiagnosis and misdiagnosis in a high-risk primary care population in four Latin American countries. A key to enhance disease diagnosis: The PUMA study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152266.
  21. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 4678 de 2015. Por la cual se adopta la Clasificación Única de Procedimientos en Salud - CUPS y se dictan otras disposiciones [noviembre 11, 2015].
  22. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Roberto Jardim J, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):58–64.
  23. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe Nacional de Calidad de la Atención en Salud 2015. Bogotá: Minsalud [Internet]; 2015 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/informe-nal-calidad-atencion-salud-2015.pdf>.

24. Ministerio de Protección Social. Guías para manejo de urgencias. Tomo 1. Bogotá: Ministerio de Protección Social [internet]; 2009 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20manejo%20de%20urgencias%20-Tomo%20I.pdf>.

# Análisis de la función pulmonar en trabajadores de minería mediante espirometría

## Analysis of the pulmonary function in mining workers by spirometry

JAVIER ELIÉCER PEREIRA RODRÍGUEZ;<sup>1</sup> DEVI GEESEL PEÑARANDA FLÓREZ;<sup>2</sup>  
JUAN CAMILO QUINTERO GÓMEZ;<sup>3</sup> ALFREDO CRUZ MORALES;<sup>4</sup> DANIELA DEL CARMEN LUNA MARTÍNEZ.<sup>4</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la minería es una actividad comercial del sector industrial que tiene como objeto la explotación de suelos para la obtención de nuevos recursos. La ocupación de los trabajos de minería se ha asociado con el desarrollo de diferentes alteraciones a nivel respiratorio.

**OBJETIVO:** determinar el estado de la función pulmonar en trabajadores de minería mediante espirometría.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal con 848 trabajadores del sector de la minería. Se realizó la prueba de función pulmonar por espirometría y se registraron las mediciones siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS).

**RESULTADOS:** 7 (0,83 %) casos de la población presentaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en grado leve y 1 (0,12 %) caso con obstrucción pulmonar grave. Adicionalmente, se encontraron 241 (28,42 %) casos de enfermedad con patrón restrictivo leve, 2 (0,24 %) con restricción moderada y 1 (0,12 %) con restricción pulmonar grave.

**CONCLUSIONES:** la probabilidad de enfermedad respiratoria de patrón restrictivo es mayor en la población minera. Los valores espirométricos son significativamente menores en sujetos con ocupación en el sector minero.

**Palabras clave:** función pulmonar, minería, espirometría.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Mining is a commercial activity of the industrial sector whose purpose is the exploitation of soils to obtain new resources. The occupation of mining works has been associated with the development of different alterations at the respiratory level.

**OBJECTIVE:** To determine the state of pulmonary function in mining workers using spirometry.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive cross-sectional study was carried out with 848 workers from the mining sector. The pulmonary function test was performed by spirometry and the measurements were recorded following the recommendations of the American Thoracic Society (ATS).

Grupo de investigación Alétheia  
<sup>1</sup>Fisioterapeuta, Especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, Maestrante en Ciencias de la Salud. Docente Cardiopulmonar, Universidad Tolteca. Puebla, México.

<sup>2</sup>Fisioterapeuta, Especialista en Neuror-rehabilitación. Magister en dificultades del aprendizaje. Consultorio Independiente Privado. Puebla, México.

<sup>3</sup>Estudiante de Fisioterapia. Universidad de Santander. Cúcuta, Colombia.

<sup>4</sup>Estudiante de Fisioterapia. Instituto Profesional en Terapias y Humanidades. Puebla, México.

**Autor de correspondencia**

Javier Pereira Rodríguez. Correo electrónico: [jepr87@hotmail.com](mailto:jepr87@hotmail.com).

**Recibido:** 7/1/2019. **Aceptado:** 25/4/2019.

RESULTS: 7 (0.83%) cases of the population had mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 1 (0.12%) case with severe pulmonary obstruction. On the other hand, 241 (28.42%) cases of disease with mild restrictive pattern were found, 2 (0.24%) with moderate restriction and 1 (0.12%) with severe pulmonary restriction.

CONCLUSIONS: The probability of respiratory disease of a restrictive pattern is greater in the mining population. Spirometric values are significantly lower in subjects with occupation in the mining sector.

**Keywords:** pulmonary function, mining, spirometry.

## Introducción

La minería es una actividad humana que se encarga de explotar la corteza terrestre para sustraer minerales que se hayan formado y acumulado a través del tiempo para su aprovechamiento en toda la industria humana. Esta explotación de los recursos naturales del planeta ha sido siempre un sinónimo de desarrollo (1); por esto mismo, no sorprende que esta actividad sea un catalizador que ayude a la industrialización de las sociedades (2).

Actualmente, el sector minero tiene un alto porcentaje de trabajadores a nivel mundial; sin embargo, sus condiciones laborales están lejos de ser óptimas, presentándose problemas como condiciones precarias de las minas, un bajo salario para los obreros, inestabilidad laboral e incluso tecnología obsoleta (3). A pesar de esto, se han logrado avances en la prevención de riesgos laborales, pero esto está muy lejos de solucionar el problema pues prevalecen en los obreros las afectaciones que van desde eventos traumáticos hasta enfermedades crónicas relacionadas con el ambiente laboral y la exposición e inhalación recurrente de partículas en el aire ambiente dentro de las minas que resultan en enfermedades del sistema respiratorio.

Los trabajos de minería se asocian con el desarrollo de diferentes patologías a nivel osteoarticular, muscular y respiratorio. Una de las enfermedades más comunes en las actividades mineras es la neumoconiosis. Esta enfermedad se presenta mediante el desarrollo progresivo de nódulos redondos en el pulmón, cicatrización y enfisema, aparición de racimos de nódulos amorfos, necrosis, cambios degenerativos vasculares en las arterias bronquiales y pulmonares, lesiones en los vasos linfáticos y liberación de proteínas inflamatorias (4).

Otras enfermedades de gran prevalencia en los trabajadores de minería son la fibrosis masiva progresiva, el cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar.

Por una parte, la fibrosis masiva progresiva responde a la formación de cicatrices en gran parte del pulmón (como mínimo de 1,5 cm de diámetro), destrucción del tejido pulmonar y de los vasos sanguíneos de los pulmones (5). Por otra parte, el cáncer de pulmón es la primera causa actual de muerte por cáncer en el mundo. Uno de los principales factores para el desarrollo de cáncer es el cigarrillo; sin embargo, la exposición a arsénico, silicosis y otros minerales están asociados significativamente con esta respuesta celular anómala (6, 7).

Debido a que las enfermedades pulmonares en el sector de la explotación minera son recurrentes y afectan significativamente la funcionalidad común y laboral, es importante que los obreros del sector minero se sometan a valoraciones periódicas que permitan identificar el estado de la función pulmonar. De esta manera, una identificación temprana de enfermedad pulmonar permitiría iniciar con un plan de prevención secundaria para evitar y minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad (8, 9). En este sentido, la espirometría es una prueba de función respiratoria importante; es un método de valoración de la función pulmonar confiable y reproducible bajo los lineamientos internacionales de la American Thoracic Society (ATS) para su realización, y constituye el estándar de oro para documentar las enfermedades caracterizadas por obstrucción del flujo aéreo (10).

La prueba de espirometría consiste en medir la cantidad de volumen de aire que el paciente puede despla-

zar durante una espiración forzada en un período breve, cuyo resultado dependerá de ciertos parámetros inherentes de cada individuo que pudieran estar afectados por la exposición a las partículas que se encuentran en el aire de las minas, como el diámetro bronquial y propiedades elásticas del tórax y del tejido pulmonar (11).

Con base en los valores de los resultados de estas pruebas, se podría optar por una intervención temprana, objetiva y asertiva que busque reducir la incidencia de enfermedades respiratorias en la población minera (12). De esta manera, este estudio busca determinar el estado de la función pulmonar en trabajadores de minería mediante espirometría.

## Materiales y métodos

### Diseño

Estudio transversal, descriptivo y observacional con análisis cuantitativo por conveniencia, entre 2016 y 2018 en Cúcuta, Colombia, con 848 participantes trabajadores del sector minero.

### Sujetos

Se contó con una muestra de 848 mineros hombres y mujeres con una edad mayor o igual a 18 años, quienes firmaron previamente un consentimiento informado, el cual permitiría hacer uso de la información necesaria durante el estudio.

Se excluyeron a los sujetos menores de 16 años, sin consentimiento informado o aquellas personas que manifestaran no participar en la investigación. No se tuvieron en cuenta a los sujetos con traqueostomía, problemas bucales o faciales, náuseas incontrolables al introducir la boquilla, incontinencia de esfuerzo, con un estado físico o mental deteriorado, así como también a las personas que tenían muy poco interés en participar, no colaboraban, o no comprendían cómo debía realizarse la maniobra.

### Procedimiento

Los participantes realizaron un cuestionario diseñado por los investigadores de este estudio para recolectar información sobre información personal, caracte-

terísticas antropométricas y antecedentes personales, patológicos, farmacológicos y tabáquicos.

Previo a la realización de la prueba designada a los pacientes de estudio, se obtuvo la talla y peso de cada uno de ellos. Para hallar el peso, se indicó a los participantes usar la mínima cantidad de ropa durante la medición. Respecto a la talla, los participantes debían estar sin calzado, con el cuerpo estirado y la cabeza en plano de Frankfort; este último es un plano caracterizado por dibujar una línea recta horizontal desde la parte superior del conducto auditivo externo y el borde inferior del ojo a lo largo de ambos lados del cráneo humano y es un hito importante en los estudios de imágenes médicas.

Después de la toma de talla y peso, los participantes debían reposar durante 15 minutos antes de iniciar la prueba y durante ese tiempo se les proporcionaron las indicaciones respectivas sobre la metodología, el objetivo y la disposición para la prueba. Se les explicó cómo debían posicionar la boca, los dientes y la lengua para evitar que se obstruyera el aire.

Cada participante debía mantener una postura erigida sobre el recargo de una silla durante toda la prueba. Así mismo, tendría que mantenerse sin cruzar las piernas y con los pies bien posicionados al suelo. Los pacientes tendrían que respirar a través de la boca, manteniendo al mismo tiempo los ojos cerrados y los labios alrededor de la boquilla para evitar la salida del aire; en algunos casos se utilizaron pinzas nasales para evitar la salida de aire por la nariz.

El instructor de la prueba indicaría a cada participante que realizara una inspiración máxima, lenta, progresiva y debía ser mantenida durante al menos un 1 segundo, y que posteriormente lo expulsase lo más fuerte y rápidamente posible, manteniendo dicha expulsión por 6 segundos. Se corroboró durante la realización de la prueba que no existieran fugas alrededor de la boquilla y se evitaran los cambios de postura del paciente durante la ejecución. Así mismo, se vigilaron los cambios ocurridos durante la prueba, como tos, disnea, dolor torácico y curvas anormales que pudieran ser sospecha de uso de broncodilatadores u otros factores que pudieran modificar el resultado en el desarrollo

de la prueba. Dicha prueba se repitió hasta 8 veces con la finalidad de conseguir 3 ejecuciones que fueran correctas, según los criterios de la ATS (7).

Para la prueba, se utilizó el espirómetro Spirobank II new. Se determinaron los valores de capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio máximo forzado al primer segundo ( $FEV_1$ ), a los 3 segundos ( $FEV_3$ ) y a los 6 segundos ( $FEV_6$ ); flujo espiratorio máximo (PEF) Al 25 % ( $FEF_{25}$ ), 50 % ( $FEF_{50}$ ), 75 % ( $FEF_{75}$ ) y entre el 25 % y el 75 % ( $FEF_{2575}$ ).

También se determinó el tiempo de espiración forzada (FET), volumen extrapolado (EVol), capacidad vital forzada inspiratoria (FIVC), volumen inspiratorio máximo forzado al primer segundo ( $FIV_1$ ), flujo inspiratorio máximo (PIF), edad según la capacidad respiratoria (ELA) y ventilación máxima voluntaria (MVV). Además, se hallaron las relaciones de  $FIV_1/FIVC$ ,  $FEV_1/VC$  y  $FEV_3/FVC$ .

Se contó con una medición de flujo de  $\pm 16$  L/s, exactitud del volumen de  $\pm 3$  % o 50 mL, exactitud del flujo de  $\pm 5$  % o 200 mL/s y con una variación menor de 0,2 litros. La espirometría se realizó en un equipo con neumotacógrafo calefaccionado (Sensormedics), calibrado con una jeringa de 3 litros cada día.

Para la realización de la prueba, se contó con la participación de un especialista en la ejecución de espirometrías y acciones paralelas que hicieron cumplir los mínimos estándares de calidad descritos por la ATS.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las variables cuantitativas se analizaron media, mediana, desviación estándar, varianza, asimetría, percentil y coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación de proporciones se utilizaron las pruebas de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y de McNemar, como también la prueba exacta de Fisher para medidas repetidas.

Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la t de Student-Fisher para medidas repetidas o la t de Wilcoxon. El análisis de correlación se determinó mediante la r de Pearson para volúmenes y años de abstinencia de tabaco. Para todas las pruebas, el gra-

do de significación estadística elegido fue de 0,05. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics, versión 25 para Windows, y el programa Microsoft Excel.

### Resultados

Se tomó una población de 848 sujetos mayores de 18 años con una edad promedio de  $31,97 \pm 11,50$  años, sin diagnóstico de enfermedad pulmonar. El 3,30 % (28) de los sujetos en el estudio fueron mujeres y el 96,70 % (820) hombres. Se tomaron medidas de talla, peso e índice de masa corporal (IMC) con valores promedio de:  $169,71 \pm 6,77$  cm,  $72,66 \pm 12,56$  kg y  $24,35 \pm 3,57$  % respectivamente; el 1,4 % de los sujetos tenía infrapeso (**Tabla 1**).

Sobre la interpretación de los datos espirométricos, solo 7 (0,83 %) casos de la población presentaron EPOC en grado leve y 1 (0,12 %) caso tuvo obstrucción pulmonar grave (**Tabla 2**). En todos los casos, los valores de la función pulmonar en los trabajadores de minería cambiaron significativamente frente a los valores predichos o teóricos (**Tabla 3**).

Por su parte, aunque aproximadamente el 99 % de la población presentó una relación  $FEV_1/FVC \geq 70$ , la diferencia de valores de FVC y  $FEV_1$  de los sujetos y los teóricos alcanzan hasta superar el 80 % del predicho, con un total de 241 (28,42 %) casos de enfermedad con patrón restrictivo leve, 2 (0,24 %) casos con restricción moderada y 1 (0,12 %) caso con restricción pulmonar grave (**Tablas 3 y 4**).

### Discusión

Actividades como la minería aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades respiratorias. Entre algunas de las causas más comunes de enfermedades respiratorias en trabajadores de minas se encuentra la inhalación de gases y minerales como parte del entorno en la explotación de suelos (13).

Este estudio contó con la participación de 848 sujetos trabajadores de minería para la valoración de la función pulmonar a partir de la espirometría, aunque solo 7 (0,83 %) casos de la población presentaron

**Tabla 1.** Características de los trabajadores de minería

	Recuento	Perdidos	Media	Desviación típica	Varianza
Sexo					
- M	820				
- F	28				
Edad (años)	848		31,97	11,50	132,29
Talla (cm)	848		169,71	6,77	45,87
Peso (kg)	848		72,66	12,56	157,71
IMC (%)	801	47	24,35	3,57	12,74

F: femenino; M: masculino.

**Tabla 2.** Volúmenes, presiones y capacidades pulmonares en hombres y mujeres

Volúmenes, presiones y capacidades	Sexo					
	M			F		
	Media	Desviación	Varianza	Media	Desviación	Varianza
FVC	4,43	0,64	0,41	3,06	0,65	0,42
FEV <sub>1</sub>	3,85	0,54	0,29	2,76	0,62	0,39
PEF	8,04	1,53	2,35	5,46	1,42	2,03
FET	2,41	0,88	0,77	2,05	0,57	0,33
FEV <sub>1</sub> _FVC	87,19	6,12	37,41	89,91	5,82	33,92
FIV <sub>1</sub>	3,54	1,30	1,69	2,29	0,97	0,94
FIV <sub>1</sub> _FIVC	3,36	1,32	1,75	2,22	0,96	0,93
PIF	86,10	29,17	850,90	86,61	31,12	968,27
FEV <sub>1</sub> _VC	4,24	1,97	3,88	3,00	1,50	2,24
ELA	98,40	10,99	120,67	99,94	0,25	0,06

EPOC en grado leve y 1 (0,12 %) caso tuvo obstrucción pulmonar grave.

Annepaka y colaboradores (14) realizaron un estudio con 30 trabajadores de minería de carbón en la población de Khammam, India, no fumadores y aparentemente sanos. Se evaluó la función pulmonar utilizando un espirómetro computarizado con el que se determinaron los valores de FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC %, FEF<sub>2575</sub> y PEF. Los resultados muestran que, para estos valores, disminuyen significativamente en el 100 %

de los trabajadores de las minas de carbón frente al predicho o teórico.

En un estudio realizado en Boyacá, Colombia, por Garrote-Wilches y colaboradores (15) con 170 trabajadores masculinos de minería de carbón a quienes se les realizó radiografía de tórax, examen de tuberculina y espirometría, y se determinó que el 15,9 % de las radiografías de tórax fue compatible con neumoconiosis, y el 17,1 % de las pruebas de tuberculina resultó positivo. El 5,3 % de las espirometrías mostró altera-

**Tabla 3.** Valores reales y teóricos (P) de capacidades, volúmenes y presiones pulmonares

	Media	Cambio (%)	Desviación	Varianza
FVC	4,38		0,69	0,47
FVC_P	4,49	97,55011	0,53	0,28
FEV <sub>1</sub>	3,81		0,58	0,33
FEV <sub>1_P</sub>	3,76	101,3298	0,46	0,21
PEF	7,96		1,60	2,55
PEF_P	8,98	88,64143	0,76	0,58
FEF <sub>75_</sub>	2,29		0,79	0,62
FEF <sub>75_P</sub>	2,16	106,0185	0,33	0,11
FEF <sub>2575</sub>	4,45		1,05	1,11
FEF <sub>2575_P</sub>	4,44	100,2252	0,48	0,23
FET	2,40		0,87	0,76
FET_P	6,00	40	0,00	0,00
FEV <sub>1_FVC</sub>	87,28		6,12	37,49
FEV <sub>1_FVC_P</sub>	80,92	107,8596	1,76	3,11
FEV <sub>6</sub>	4,38		0,69	0,47
FEV <sub>6_P</sub>	4,49	97,55011	0,53	0,28
FEV <sub>3</sub>	4,36		0,69	0,48
FEV <sub>3_P</sub>	4,27	102,1077	0,51	0,26
FEV <sub>1_FEV<sub>6</sub></sub>	87,28		6,12	37,46
FEV <sub>1_FEV<sub>6_P</sub></sub>	83,74	104,2274	1,78	3,17
FEF <sub>25</sub>	7,16		1,46	2,12
FEF <sub>25_P</sub>	7,73	92,62613	0,60	0,36
FEF <sub>50</sub>	4,92		1,18	1,38
FEF <sub>50_P</sub>	4,96	99,19355	0,45	0,20
FIV <sub>1</sub>	3,50		1,31	1,71
FIV <sub>1_P</sub>	4,49	77,951	0,53	0,28
FIV <sub>1_FIVC</sub>	3,32		1,33	1,77
FIV <sub>1_FIVC_P</sub>	3,76	88,29787	0,46	0,21
PIF	86,12		29,22	853,64
PIF_P	80,92	106,4261	1,76	3,11
FEV <sub>3_FVC</sub>	80,92		1,76	3,11
FEV <sub>3_FVC_P</sub>	80,92	100	1,76	3,11
ELA	98,45		10,81	116,76
ELA_P	95,02	103,6098	0,57	0,33

**Tabla 4.** Relación entre el FEV<sub>1</sub> y la FVC

Relación FEV <sub>1</sub> /FVC	Media	Desviación	Varianza	Máximo	Mínimo
FEV <sub>1</sub> _FVC	87,28	6,12	37,49	100,00	68,30
FEV <sub>1</sub> _FVC_P	80,92	1,76	3,11	85,97	74,79
FVC	4,38	0,69	0,47	6,62	0,96
FVC_P	4,49	0,53	0,28	5,95	2,05
FEV <sub>1</sub>	3,81	0,58	0,33	5,56	0,80
FEV <sub>1</sub> _P	3,76	0,46	0,21	4,96	1,50

ciones de vía aérea periférica y 2,4 % mostró un patrón obstructivo.

Otro estudio (16) desarrollado en la población de Jharia Coalfield en la India con un grupo de 170 trabajadores masculinos de minería (66 no fumadores, 52 fumadores y 29 masticadores de tabaco) evaluó la función pulmonar utilizando un espirómetro computarizado con el que se determinó que el 27,64 % de los trabajadores desarrolló alteraciones pulmonares con un patrón de obstrucción leve, 29,41 % moderado y 5,88 % grave. En todos los sujetos, los valores de FEV<sub>1</sub>/FVC se encontraron disminuidos significativamente (65-71 % y 46-53 %).

En el estudio realizado por Oliveira y colaboradores (17) en el que participaron 147 trabajadores masculinos de minería con edad media de 41,37 ± 8,71 años se encontró que 33 (22,44 %) trabajadores tenían síntomas respiratorios y 26 (17,69 %) mostraron anomalías en los resultados de la espirometría. Por su parte, González y colaboradores (3), en su estudio con 226 trabajadores de minas de carbón, encontraron que el 12,3 % (28) de los sujetos presentó enfermedad pulmonar de tipo obstructivo o restrictivo y el 35 % (80) tuvo una disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC.

### Conclusión

Las pruebas de función pulmonar, como la espirometría, son métodos de evaluación importantes para la identificación de alteraciones pulmonares en trabajadores de minería. Las alteraciones respiratorias son

prevalentes en la población minera; sin embargo, la probabilidad de enfermedad respiratoria de patrón restrictivo es mucho mayor frente a la enfermedad obstructiva. Todos los valores espirométricos son significativamente menores en sujetos con ocupación en el sector minero.

### Referencias

1. Castro A, Ronderos C, Bernal F. Minería en Colombia: víctimas, causas y consecuencias del desplazamiento. *Ploutos*. 2016;5(1), 28-35.
2. Calderón GC. Las problemáticas socio-ambientales generadas por la explotación minera en los páramos de Colombia. *Misión Jurídica*. 2018;11(13):367-79.
3. González N, Díaz SL, Wilches MR, Franky MP, Méndez C, del Rosario Herrera A. Valoración mediante espirometría de mineros del carbón de Paipa, Colombia. *Biomédica*. 2017;37(4):498-506.
4. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environmental health perspectives*. 2000;108(4):675-84.
5. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379(9830):2008-18.
6. Clavero, JM. Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(4), 611-25.
7. Asociación Latinoamericana de Tórax. Guía Latinoamericana de EPOC – 2014 Basada en Evidencia. ALAT: 2015.
8. López-Giraldo A, Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: la década prodigiosa. Implicaciones para su diagnóstico, prevención y tratamiento. *Medicina clínica*. 2015;144(11):507-13.
9. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)-Guía Española de la

- EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012;48(1):2-58.
10. Ahern MM, Hendryx M, Conley J, Fedorko E, Ducatman A, Zullig KJ. The association between mountaintop mining and birth defects among live births in central Appalachia, 1996-2003. Environ Res. 2011;111(6):838-46.
  11. Fishwick D, Barber C. Pneumoconiosis. Medicine. 2012;40(6):310-3.
  12. Chávez EV, Morales JL, Cortés-Télles A. Espirometría como herramienta en la detección de alteraciones en la función respiratoria. Reporte del Día Mundial de la Espirometría. Evidencia Médica e Investigación en Salud. 2012;5(4):124-30.
  13. Díaz JM, Abril FG, Garzón JA. Salud y trabajo: minería artesanal del carbón en Paipa, Colombia. Avances en Enfermería. 2010;28(1):107-15.
  14. Annepaka ER, Jhansi K, Amruta K, Rasool S, Munisekhar K. A study on pulmonary function tests in coal mine workers in Khammam District, Telangana-India. Int J Physiother Res. 2014;2(3):502-6.
  15. Garrote-Wilches CF, Malagón-Rojas JN, Morgan G, Combariza D, Varona M. Caracterización de las condiciones de salud respiratoria de los trabajadores expuestos a polvo de carbón en minería subterránea en Boyacá, 2013. Rev Univ Ind Sant. 2014;46(3):237-47.
  16. Deepa A, Jai KP, Asim KP. Pulmonary Function test of Mine workers exposed to Respirable Dust in Jharia Coalfield India. Int J Scien Eng Res. 2015;6(5):1570-6.
  17. Oliveira RCC, Barros JC, Borges F, Andrade M, Veiga PR. Evaluation of pulmonary function and respiratory symptoms in pyrochlore mine workers. J Bras Pneumol. 2016;42(4):279-85.

# Situación nutricional y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa

## Nutritional status and mortality in patients diagnosed with active tuberculosis

KAREN JULIANA MORENO SOTO, MD;<sup>1</sup> ISABELLA MONTAÑO RIVAS, MD;<sup>1</sup> LUIS GABRIEL PARRA LARA, MD;<sup>1,2</sup> ROBINSON PACHECO, BACT.;<sup>1,2</sup> JOSÉ FERNANDO GARCÍA GOEZ, MD.<sup>1,3</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la tuberculosis (TBC) continúa siendo un problema de salud pública mundial. A pesar de los avances en el tratamiento, se ha evidenciado que el estado nutricional del paciente influye en el pronóstico y los resultados al tratamiento. El objetivo de este estudio fue describir el estado nutricional, el diagnóstico y los resultados del tratamiento de los pacientes con TBC.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio de cohorte histórica. Se analizaron pacientes adultos mayores de 18 años con TBC y registro de peso y talla al momento del diagnóstico entre febrero de 2007 a mayo de 2017 en la Fundación Valle del Lili (FVL) en Cali, Colombia.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** de un total de 388 pacientes incluidos, el 52 % (n = 200) tenía normopeso y el 23 % (n = 88) bajo peso. Las comorbilidades más frecuentes fueron virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un 14 % (n = 56) y diabetes *mellitus* en un 13 % (n = 52). No hubo una asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y nivel de albúmina ( $p = 0,387$ ; *Odds ratio* [OR]: 1,29; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,73-2,28). Se encontró una mortalidad global de 9 % (n = 35). El IMC <18,5 no se asoció con mortalidad ( $p = 0,65$ ; OR: 0,81; IC 95 %: 0,32-2,07). En más del 50 % de los pacientes se documentó hipoalbuminemia al momento del diagnóstico, la cual se asoció con mortalidad ( $p < 0,001$ ; OR: 16,23; IC 95% 3,7-70,6).

**CONCLUSIONES:** conocer con precisión la situación nutricional del paciente con TBC podría ayudar a crear estrategias que permitan mejorar el pronóstico y los resultados del tratamiento. El IMC no siempre refleja el estado nutricional real del paciente. El nivel sérico de albúmina <3,5 g/dL es un marcador predictor de mortalidad en los pacientes con enfermedad activa por TB.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, estado nutricional, índice de masa corporal, albúmina sérica, mortalidad.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Tuberculosis (TBC) continues to be a global public health problem. Despite advances in treatment, it has been shown that patient's nutritional status influences the prognosis and results of treatment. The objective of this study was to describe the nutritional status, diagnosis and results of treatment in patients with TBC.

**MATERIALS AND METHODS:** Historic cohort study. We analyzed adult patients older than 18 years with TBC and weight and height record at the time of diagnosis between February 2007 to May 2017 at Fundación Valle del Lili (FVL) in Cali, Colombia.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

#### Autor de correspondencia

Robinson Pacheco. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cl. 18 #122-135, Cali, 760031, Colombia. Correo electrónico: [robinson.pacheco.73@gmail.com](mailto:robinson.pacheco.73@gmail.com).

Recibido: 8/10/2018. Aceptado: 10/12/2018.

**RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 388 patients were included, 52% (n=200) had normal weight and 23% (n=88) had low weight. The most frequent comorbidities were human immunodeficiency virus (HIV) in 14% (n=56) and diabetes mellitus in 13% (n=52). There was no statistically significant association between body mass index (BMI) and albumin level ( $p$ : 0.387, Odds ratio [OR]: 1.29; confidence interval [CI] 95%: 0.73-2.28). An overall mortality of 9% was found (n=35). BMI <18.5 was not associated with mortality ( $p$ =0.65, OR: 0.81, CI 95%: 0.32-2.07). In more than 50% of the patients, hypoalbuminemia was documented at the time of diagnosis, which was associated with mortality ( $p$  <0.001, OR: 6.23, CI 95%: 3.7-70.6).

**CONCLUSIONS:** Knowing accurately the nutritional status of the patient with TBC could help to create strategies that allow to improve the prognosis and the results to treatment. BMI does not always reflect the actual nutritional status of the patient. The serum albumin level <3.5 g/dL is a predictive marker of mortality in patients with active TBC disease.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, nutritional status, body mass index, serum albumin, mortality.

## Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se ubica como una de las 10 primeras causas de mortalidad en el mundo, presentando en 2016 10,4 millones de casos nuevos (1). En Colombia, en 2017 se presentaron 14 480 casos de TBC de todas las formas, con una incidencia de 26,5 casos por cada 100 000 habitantes, siendo el 82,26 % de los casos TBC pulmonar (2, 3). El Valle del Cauca es uno de los departamentos de Colombia que concentra el mayor número de casos de TBC, con una incidencia de 39,2 casos por cada 100 000 habitantes; y su capital, Santiago de Cali, es la segunda ciudad con mayor cantidad de casos notificados de TBC de todas las formas (8,2 %) (2).

La TBC y la desnutrición son comunes en los países en desarrollo. Esta enfermedad puede conducir a la desnutrición y, a su vez, la malnutrición puede predisponer a la TBC; lo anterior debido a que una alimentación inadecuada conduce a la desnutrición proteico-energética y las deficiencias de micronutrientes conducen a inmunodeficiencia (4). La malnutrición de los pacientes con TBC está relacionada con mortalidad y el fracaso al tratamiento, por lo que una reversión más rápida de la malnutrición puede ayudar a mejorar la supervivencia del paciente tuberculoso (5).

La concentración de albúmina sérica en pacientes con malnutrición es más baja que en pacientes bien nutridos (6). La TBC activa conduce a una alteración del estado nutricional e inhibe la producción de

albúmina, y la hipoalbuminemia es un marcador de malnutrición grave y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con TBC (7).

Un estudio realizado en Cali mostró que el 5 % de los pacientes con TBC farmacorresistente presentaba desnutrición a partir de una base de datos perteneciente a la Secretaría de Salud Pública Municipal (8); sin embargo, no describen el estado nutricional de los pacientes. Es por ello que este estudio tiene como objetivo describir el estado nutricional y su relación con los resultados del tratamiento de la TBC en pacientes atendidos en un hospital de alta complejidad del suroccidente colombiano.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte histórica. Este se llevó a cabo en la Fundación Valle del Lili (FVL), un hospital universitario sin ánimo de lucro que sirve como centro de referencia para el manejo de pacientes de alta complejidad en la región suroccidental de Colombia.

Para ello se revisó el Registro Institucional de Tuberculosis de la Fundación Valle del Lili, que recolecta de forma ambispectiva todos los casos de TBC atendidos en la institución y se complementó con información de las historias clínicas de la FVL.

Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de TBC entre febrero de 2007 y mayo de 2017. Se excluyeron los pacientes con falta de seguimiento para el análisis de resultados.

Se obtuvieron variables demográficas, clínicas, paraclínicas y de resultados del tratamiento. Respecto a la variable de régimen de salud, se describió con base en la definición del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia como contributivo, subsidiado o especial (9). Se definió como TBC pulmonar todo caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TBC que comprometiera el parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial; y como TBC extrapulmonar a los casos en los que se evidenció infección en órganos diferentes al pulmón. La TBC miliar y la TBC extrapulmonar con compromiso pulmonar se clasificaron como TBC pulmonar. Los casos de TBC extrapulmonar con compromiso de más de 2 órganos se definieron como TBC diseminada (10). Los casos de TBC se clasificaron de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): pacientes nuevos, pacientes previamente tratados y pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por TBC (10). Se tomó el peso (en kg) y la talla (en cm) como medidas antropométricas al momento del diagnóstico de la enfermedad.

El estado nutricional se determinó con la medición del índice de masa corporal (IMC) y se clasificó según las tablas de la OMS (11). Se definió la hipoalbuminemia como un valor de la albúmina  $<3,5$  mg/dL (12), anemia como un valor de hemoglobina  $<11$  g/dL en mujeres y  $<13$  g/dL en hombres (13), linfopenia como un valor absoluto de linfocitos  $<1,0 \times 10^9/L$  (14), hiperbilirrubinemia como bilirrubina total  $>1,2$  mg/dL (15), alanina aminotransferasa (ALT) elevada cuando era  $>40$  U/L (16), fosfatasa alcalina (FA) elevada cuando era  $>140$  IU/L (17) y deshidrogenasa láctica (LDH) elevada cuando era  $>335$  U/L (18). Se calculó el tiempo de diagnóstico-muerte como el promedio de la diferencia en días entre la fecha del diagnóstico y la fecha de muerte.

La información se almacenó en una base de datos electrónica, de la cual se tomó una muestra aleatoria del 10 % para verificar la veracidad de la información frente a los documentos fuente. El análisis de las variables recolectadas se realizó a través del paquete estadístico STATA® (StataCorp, 2011, Stata 12.1 Base Reference Manual, College Station, TX: StataPress). Para evaluar si las variables numéricas presentaban una distribución normal, se aplicó la prueba de Sha-

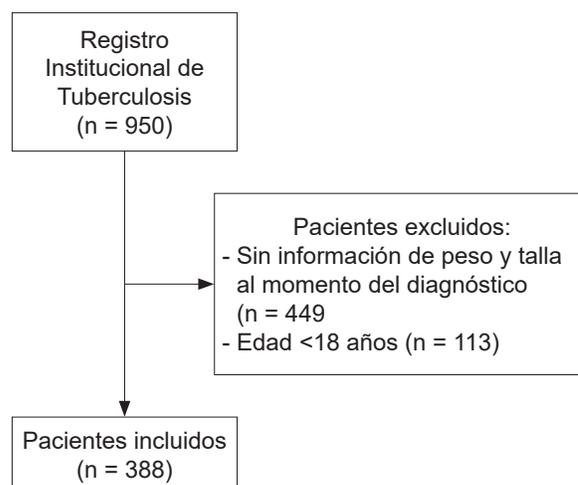
piro-Wilk. Los datos se resumieron usando como medidas de tendencia central al promedio o la mediana, y como medidas de dispersión a la desviación estándar o el rango intercuartílico, según correspondiera. Las variables cualitativas se presentaron como porcentajes. Se compararon las variables de interés entre los grupos usando la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para las variables categóricas. Se estudió la asociación entre mortalidad, tipo de TBC, IMC e hipoalbuminemia. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Para el análisis de los desenlaces del tratamiento se excluyeron los pacientes que se perdieron durante el seguimiento ( $n = 127$ ) y los pacientes que continuaban en tratamiento ( $n = 24$ ), por lo que se tomó como muestra para su evaluación a 237 pacientes.

El protocolo para este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Biomédica de la FVL (protocolo n.º 566).

## Resultados

Se incluyeron en el estudio a 388 pacientes, la selección de los pacientes se muestra en la **Figura 1**. La **Tabla 1** muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. De acuerdo con su afiliación al régimen de salud, el 74 % ( $n = 288$ ) pertenecía al subsidiado, 17 % ( $n = 67$ ) al contributivo y 8 % ( $n = 32$ ) al especial; 1 paciente no tenía información de su afiliación al sistema.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con TBC (n = 388)

Características	n (%)
Sexo	
- Femenino	213 (55)
Edad*	46 (30-63)
Procedencia	
- Urbana	346 (89)
Raza	
- Mestiza	232 (60)
- Afrocolombiana	54 (14)
- Blanca	32 (8)
- Indígena	6 (2)
- Sin dato	64 (16)
Clasificación en el IMC	
- Bajo peso	88 (23)
- Normopeso	200 (51)
- Sobrepeso	73 (19)
- Obesidad	27 (7)
Comorbilidades	
- VIH	56 (14)
- Diabetes	52 (13)
- Enfermedad autoinmune	46 (12)
- EPOC	37 (10)
- Cáncer	32 (8)
- Diálisis	19 (5)
- Embarazo	11 (3)
- Hepatitis C	7 (2)
- Trasplante	3 (1)
Factores de riesgo	
- Tabaquismo	87 (22)
- Contacto íntimo con TBC	50 (13)
- TBC previa	45 (12)
- Farmacodependencia	20 (5)
Tipo de paciente	
- Caso nuevo	333 (86)
Presentación de tuberculosis	
- Pulmonar	276 (71)
- Extrapulmonar	112 (29)
- Diseminada	4 (1)
Muerte	35 (9)

\*Mediana (rango intercuartílico [RIC]). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Presentación clínica de la TBC

El 86 % de los pacientes (n = 333) correspondió a casos nuevos de TBC, el 8 % (n = 32) reingresó por recaídas, el 4 % (n = 14) reingresó después de un fra-

caso y el 2 % (n = 9) reingresó luego de abandono. El tiempo de retraso diagnóstico entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento anti-TBC fue menor a 30 días en el 33 % (n = 128), entre 31-90 días el 23 % (n = 89), mayor a 91 días el 38 % (n = 149) y 6 % sin dato. El 71 % (n = 276) de los pacientes debutó con una TBC pulmonar, el 1 % (n = 4) con TBC diseminada y el 29 % (n = 112) con TBC extrapulmonar: ganglionar en el 24 % (n = 27), pleural en el 21 % (n = 24), meníngea y del sistema nervioso central (SNC) en el 18 % (n = 20), del tracto gastrointestinal o peritoneal en el 16 % (n = 18), genitourinaria en el 6 % (n = 7), ósea en el 5 % (n = 5), vertebral en el 4 % (n = 4), articular en el 3 % (n = 3), pericárdica en el 2 % (n = 2) y laríngea y de la piel en el 1 % (n = 1), respectivamente.

### Pruebas diagnósticas, bioquímicas y de microbiología

La TBC se confirmó en el 85 % (n = 331) de los casos mediante cultivo, baciloscopia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El 53 % (n = 207) de los pacientes presentó anemia, con una mediana de hemoglobina de 11,8 g/dL (RIC: 9,7-13,3). Linfopenia se presentó en el 25 % (n = 97) de los pacientes, con una mediana de linfocitos absolutos de 1375/mL (RIC: 820-1950). Respecto a las pruebas hepáticas, el 21 % (n = 82) presentó FA elevada, el 18 % (n = 70) ALT elevada y el 10 % (n = 39) hiperbilirrubinemia y LDH elevada, respectivamente. Más del 50 % (n = 230) de los pacientes presentó niveles de albúmina sérica <3,5 g/dL.

### Desenlaces del tratamiento

El tratamiento fue exitoso en el 81 % (n = 192) de los pacientes, hubo fracaso del tratamiento en el 4 % (n = 10) y muerte en el 9 % (n = 35). En el 33 % (n = 127) de los pacientes no se conoció el resultado del tratamiento, debido a que la mayoría de los pacientes continúa su tratamiento y seguimiento directamente con su aseguradora en otras instituciones, por lo que se desconoce esta información. Al evaluar los casos de mortalidad, se evidenció que el 67 % (n = 20) eran hombres, el 37 % tenía cáncer y el 17 % tenía infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y diabetes *mellitus* (DM), respectivamente. La mortalidad se relacionó con la TBC en el 63 % y el intervalo de

tiempo entre el diagnóstico de la TBC y la muerte fue de 11 días (RIC = 5-27) (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con TBC asociadas con mortalidad (n = 35)

Características	n (%)
Hipoalbuminemia	30 (85)
TBC pulmonar	26 (74)
Sexo masculino	20 (57)
Edad >65 años	15 (43)
Cáncer	1 (31)
Sobrepeso	8 (22)
Enfermedad autoinmune	7 (20)
Desnutrición	6 (17)
Diabetes	6 (17)
EPOC	6 (17)
TBC previa	5 (14)
VIH	5 (14)
Obesidad	2 (6)

## Estado nutricional

Del total de pacientes incluidos en el estudio, solo 256 tenían reporte de albúmina al diagnóstico de la TBC. No hubo una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y el nivel de albúmina ( $p = 0,387$ ; OR: 1,29; IC 95%: 0,73-2,28) (**Tabla 3**). Al comparar el tipo de presentación de TBC (pulmonar y extrapulmonar) con el IMC ( $p = 0,087$ ; OR: 0,62; IC 95%: 0,35-1,08) y el nivel de albúmina ( $p = 0,076$ ; OR: 0,65; IC 95%: 0,38-1,11) no se encontró asociación estadísticamente significativa (**Tabla 4**). Se encontró una mortalidad global de 9 % (n = 35), de los cuales el 2 % (n = 6) tenía IMC <18,5 y 11 % >18,5 (n = 29).

No se evidenció una asociación entre el IMC y la mortalidad ( $p = 0,658$ ; OR: 0,81; IC 95 %: 0,32-2,07). De los pacientes que fallecieron, el 17 % (n = 6) presentó desnutrición y el 83 % (n = 29) tenía un IMC >18,5; mientras que, de los sobrevivientes, el 20 % (n = 46) tenía peso bajo y el 80 % normopeso y sobrepeso. En los pacientes que fallecieron se encontró hipoalbuminemia en el 86 %, con una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de albúmina <3,5 y mortalidad ( $p < 0,000003$ ; OR: 16,23; IC 95 %: 3,73-70,6) (**Tabla 5**).

**Tabla 3.** Relación entre albúmina e IMC en los pacientes con TBC

IMC	Albúmina <3,5 n=149	Albúmina ≥3,5 n=107	p	OR	IC 95 %
<18,5	42 (28)	25 (23)	0,387	1,29	0,73-2,28
≥18,5	107 (72)	82 (77)			

**Tabla 4.** Asociación entre el tipo de presentación de la TBC con IMC y albúmina

	TBC extrapulmonar n=112	TBC pulmonar n=276	p	OR	IC 95 %
<b>IMC</b>					
- <18,5	19 (17)	69 (25)	0,087	0,62	0,35-1,08
- ≥18,5	93 (83)	207 (75)			
<b>Albúmina</b>					
- <3,49	38 (15)	111 (42)	0,076	0,65	0,38-1,11
- ≥3,5	37 (14)	70 (27)			

**Tabla 5.** Asociación entre supervivencia e IMC y albúmina en pacientes con TBC

	Muerto	Vivo	<i>p</i>	OR	IC 95 %
IMC	n = 35	n = 226			
- <18,5	6 (2)	46 (18)	0,658	0,81	0,32-2,07
- ≥18,5	29 (11)	180 (69)			
Albúmina	n = 31	n = 142			
- <3,49	29 (11)	67 (26)	0,000003	16,23	3,73-70,61
- ≥3,5	2 (1)	75 (29)			

## Discusión

Los resultados de este estudio evalúan la asociación existente entre el estado nutricional, la presentación clínica y los resultados del tratamiento de pacientes con TBC. En cuanto a las características demográficas, en un estudio realizado en Manizales (n = 273) entre los años 2012 y 2014 en pacientes con TBC se evidenció que la mayoría de la población (49 %) tenía entre 30-59 años, mientras que el 26 % era ≥60 años, hallazgo similar a nuestro estudio con una mediana de 30-63 años. Respecto a las comorbilidades, se documentó como la más asociada a la TBC activa la infección por VIH con un 13 % de la población, seguido de DM 3 %; en contraste con nuestro estudio de un 14 % y 13 %, respectivamente. Adicionalmente, la TBC pulmonar se presentó en más del 80 % de los pacientes, mientras que la TBC extrapulmonar en un 19 %, con una relación semejante en este estudio del 71 % y 29 %, respectivamente.

Un estudio en China exploró los factores de riesgo para TBC en el que se encontraron la edad >60 años ( $p < 0,001$ ), sexo masculino ( $p < 0,001$ ), diabetes ( $p = 0,012$ ), EPOC ( $p < 0,001$ ) y cáncer ( $p < 0,001$ ) como los más asociados con el riesgo de mortalidad por TBC (19). Por su parte, en Venezuela, entre el 2004 y el 2013, se evaluaron las características epidemiológicas de una cohorte de pacientes con TBC (n = 475) en la que se encontró un predominio del sexo masculino del 60,6 % y la comorbilidad más común fue la infección por VIH del 17 % para ambos grupos (20). En este estudio, la mortalidad se asoció en mayor medida

con edad >65 años, seguido de comorbilidades como cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes, EPOC e infección por VIH.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, se evidenció que la población con mayor prevalencia de TBC activa fueron pacientes con normopeso, correspondiente a más del 50 % de los casos; mientras que en la población con IMC >24,9, el porcentaje fue de 26 %, de los cuales el 7 % se encontraba con obesidad. Este estudio no reportó pacientes con obesidad mórbida, lo cual se correlaciona con los datos epidemiológicos reportados en la literatura, pues la incidencia de TBC pulmonar disminuye con el aumento del IMC. Asimismo, otro estudio reporta que un IMC bajo y el normopeso se asocian con un mayor riesgo de TBC pulmonar, datos semejantes a los resultados de este estudio (21).

El efecto protector del IMC alto en la TBC podría deberse a una inmunidad alterada, causada por las adipocitocinas liberadas por los adipocitos, las cuales causan una interacción entre el tejido adiposo, la inflamación y la inmunidad. Se ha encontrado que las personas con mayor cantidad de grasa visceral liberan mayores niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), mediador crítico en la TBC, y otros marcadores proinflamatorios (22). Por consiguiente, la disminución de la incidencia de TBC asociada con el aumento del IMC puede estar relacionada con el desarrollo de un fenotipo *persistente* no replicativo de *M. tuberculosis* en un entorno rico en lípidos; las personas con un IMC bajo tienen un riesgo de TBC de 5,5 a 12,5 veces mayor que las personas con un estado nutricional normal. En

cambio, en nuestra población se evidenció mayor prevalencia de TBC en los pacientes con normopeso sobre los desnutridos.

En el presente estudio se encontró una asociación importante entre hipoalbuminemia y mortalidad en el paciente con TBC activa, con un valor de *p* significativo, sugiriendo que la concentración de albúmina sérica es un predictor de mortalidad útil para los pacientes (7). Un estudio del 2012 realizado en Japón evidenció que en la admisión hospitalaria de pacientes adultos mayores existía una asociación entre hipoalbuminemia y linfopenia como marcadores de malnutrición grave, y en la hospitalización como marcadores de mortalidad por cualquier causa, por lo que la hipoalbuminemia (promedio 2,7 g/dL) es un factor de riesgo predictor para mortalidad en estos pacientes (7). Otros estudios muestran la misma relación en pacientes con TBC, incluso ajustando por variables de confusión tales como la edad, comorbilidades, coinfección por VIH y el historial de incumplimiento previo al tratamiento anti-TBC (23).

Otras investigaciones han evaluado la posibilidad de identificar como predictor del estado nutricional el recuento de linfocitos totales, ya que el estado de desnutrición se ha asociado con linfopenia; no obstante, en nuestro estudio se evidenció en un porcentaje bajo, sin significancia estadística, posiblemente secundario a un sesgo de información (7). Nuestro estudio encontró que el 53 % de los pacientes con TBC presentaba anemia. En otros estudios se ha observado anemia en el 32 %-94 % de los pacientes con TBC junto con depleción de las concentraciones de transferrina (24).

Respecto a la mortalidad, un estudio realizado en Malawi encontró que los pacientes con TBC e IMC <17 tenían un riesgo de mortalidad más alto que aquellos con un IMC  $\geq 18,5$  (25). Un aumento de 1 unidad en el IMC se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad en pacientes con TBC en la India, contrario a nuestro estudio, con una mortalidad asociada con TBC del 9 %, de los cuales la mayor asociación fue el normopeso, sin ser estadísticamente significativo (26). El IMC bajo no se asoció con mortalidad en nuestros pacientes, a diferencia de estos estudios en los que se ha asociado con un mayor riesgo de muerte

temprana, posiblemente a un número reducido de casos con estas condiciones (25).

La medición del IMC es un valor importante, pero no suficiente para evaluar el estado nutricional, pues la mayoría de los pacientes se clasificaron en normopeso. La suplementación nutricional puede representar un enfoque novedoso para la recuperación rápida en pacientes con TBC. Las intervenciones de bajo costo, como la evaluación nutricional periódica y el asesoramiento sobre la dieta, pueden ayudar a los pacientes con TBC a mantener o aumentar su ingesta de alimentos y, posiblemente, disminuir el riesgo de mortalidad (27).

## Conclusiones

En nuestro entorno, los esfuerzos de salud pública deben apuntar a mejorar el estado nutricional y promover la actividad física en estos pacientes, con el objetivo de garantizar que la mayor cantidad de personas con esta enfermedad estén en condiciones saludables respecto al IMC, para producir un impacto favorable en su evolución clínica durante el tratamiento.

La TBC actualmente sigue siendo un problema de salud pública para los países en vía de desarrollo, es por ello que conocer con precisión el estado nutricional del paciente con TBC podría ayudar a crear estrategias que permitan mejorar el pronóstico y los resultados del tratamiento. El IMC no siempre refleja el estado nutricional real del paciente y el nivel sérico de albúmina <3,5 g/dL es un marcador predictor de mortalidad en los pacientes con enfermedad activa por TBC, por lo cual recomendamos que se realice de forma rutinaria en los pacientes con TBC.

## Limitaciones

Debido a que los datos de peso y talla se recolectaron a partir de información obtenida de la historia clínica y esta no fue tomada por los investigadores, se podría presentar un sesgo de información y sesgo del instrumento.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Referencias

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Génova: WHO; 2017.
- López Pérez MP. Informe del evento. Tuberculosis, Colombia, 2017. Instituto Nacional de Salud [internet] 2018 [acceso el 20 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>.
- Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Tuberculosis. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Salud; 2016.
- Kant S, Gupta H, Ahluwalia S. Significance of nutrition in pulmonary tuberculosis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(7):955-63.
- Choi R, Jeong B-H, Koh W-J, Lee S-Y. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. *Ann Lab Med*. 2017;37(2):97-107.
- Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr*. 2000;130(12):2953-8.
- Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al. Hypoalbuminemia and Lymphocytopenia are Predictive Risk Factors for In-hospital Mortality in Patients with Tuberculosis. *Intern Med*. 2013;52(4):439-44.
- Martínez Gutiérrez AC, Chávez Vivas M. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali Caracterização em Cali Clinical and therapeutic of patients with pulmonary tuberculosis in Cali. *Av en Enfermería*. 2017;35(3):324-32.
- Congreso de la República de Colombia. Ley 100 de 1993 [Internet]. Colombia: Senado de la República de Colombia; 1993.
- World Health Organization. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis-revisión 2013. WHO [Internet] 2013. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=22984&Itemid=270&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22984&Itemid=270&lang=es).
- World Health Organization. Body mass index - BMI. WHO [Internet] 2018 [acceso el 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2017;130(12):1465.e11-1465.e19.
- World Health Organization. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. WHO [Internet] 2011. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85842/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85842/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y).
- Sánchez-Valle ME, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de la linfopenia. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2004;9(21):1362-4.
- Green RM, Flamm S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Test. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367-84.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
- Strasser M, Singh D. Interpretation of Abnormal Liver Function Tests. *Hosp Med Clin*. 2014;3(1):e139-48.
- Cui J, Xiong J, Zhang Y, Peng T, Huang M, Lin Y, et al. Serum lactate dehydrogenase is predictive of persistent organ failure in acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2017;41:161-5.
- Liu Y, Zheng Y, Chen J, Shi Y, Shan L-Y, Wang S, et al. Tuberculosis-associated mortality and its risk factors in a district of Shanghai, China: a retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(6):655-60.
- Cañas Castillo KG, Imtyaz Ahmad M, Navas T. Tuberculosis: características epidemiológicas en un hospital tipo IV. *Med interna*. 2015;31(1):31-43.
- Hanrahan CF, Golub JE, Mohapi L, Tshabangu N, Modisenyane T, Chaisson RE, et al. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS*. 2010;24(10):1501-8.
- Roth J. Evolutionary speculation about tuberculosis and the metabolic and inflammatory processes of obesity. *JAMA*. 2009;301(24):2586-8.
- Matos ED, Moreira Lemos AC. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(12):1360-6.
- Oliveira MG, Delogo KN, Oliveira HM, Ruffino-Netto A, Kritski AL, Oliveira MM. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):403-10.
- Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FML. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;96(3):291-4.
- Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. Noymer A, editor. *PLoS One*. 2013;8(10):e77979.
- Odone A, Houben RM, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):754-64.

# Inhalation devices for asthma and COPD: A review of the literature

## Dispositivos de inhalación para asma y EPOC: una revisión de la literatura

MARIAN RINCON-MONTAÑA, MD;<sup>1</sup> DIEGO ROSSELLI, MD, MSc, MED.<sup>2</sup>

### Abstract

Recent research on asthma and COPD has concentrated in developing new inhalation delivery systems. Innovation has improved metered-dose, dry-powder, or breathe-actuated inhalers and nebulizers. The objective of this study was to review current literature on the different inhalation devices available in the market, and how their characteristics have associations with disease outcomes both for asthma and COPD. The main concerns have been to facilitate the drug's administration for the patient, as measured by pharmacokinetics, safety, patient preference, medication adherence, quality of life, and costs. Medication adherence has a positive association with patient preference and ease of use of the device that administers the drugs for disease control. A good medication adherence can reduce exacerbation episodes, improving QOL, and reducing costs for respiratory diseases.

**Keywords:** Nebulizers and Vaporizers, Biological Availability, Patient Safety, Medication Adherence, Patient Preference, Quality of Life, Review.

### Resumen

Las investigaciones recientes se han concentrado en el desarrollo de nuevos dispositivos de inhalación. La innovación ha mejorado los inhaladores de dosis medida, polvo seco o respiración controlada y los nebulizadores. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de los diferentes dispositivos de inhalación que se encuentran disponibles en el mercado y su asociación con los desenlaces para asma y EPOC. Las principales preocupaciones han sido facilitar la administración del medicamento al paciente favoreciendo la farmacocinética, seguridad, preferencia del paciente, cumplimiento de la medicación, calidad de vida y costos. La adherencia a la medicación tiene una asociación positiva con la preferencia del paciente y la facilidad de uso del dispositivo que administra los medicamentos para el control de la enfermedad. Una buena adherencia a los medicamentos puede reducir los episodios de exacerbación, mejorar la calidad de vida y reducir los costos de las enfermedades respiratorias.

**Palabras clave:** nebulizadores y vaporizadores, disponibilidad biológica, seguridad del paciente, cumplimiento de la medicación, prioridad del paciente, calidad de vida, revisión.

<sup>1</sup>Research Assistant, Clinical Epidemiology and Biostatistics Department, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Associate Professor, Clinical Epidemiology and Biostatistics Department, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Recibido:** 30/7/2019. **Aceptado:** 5/8/2019.

## Introduction

Research on medical devices has been growing steadily, particularly in areas where non-oral self-administration is involved, as is the case for subcutaneous injection of insulin (1) or inhalation of drugs for asthma and other pulmonary diseases. A search in the biomedical database PubMed shows how publications with the MeSH Term “nebulizers and vaporizers” have increased over the years (**Figure 1**), with a current average of more than one publication per day.

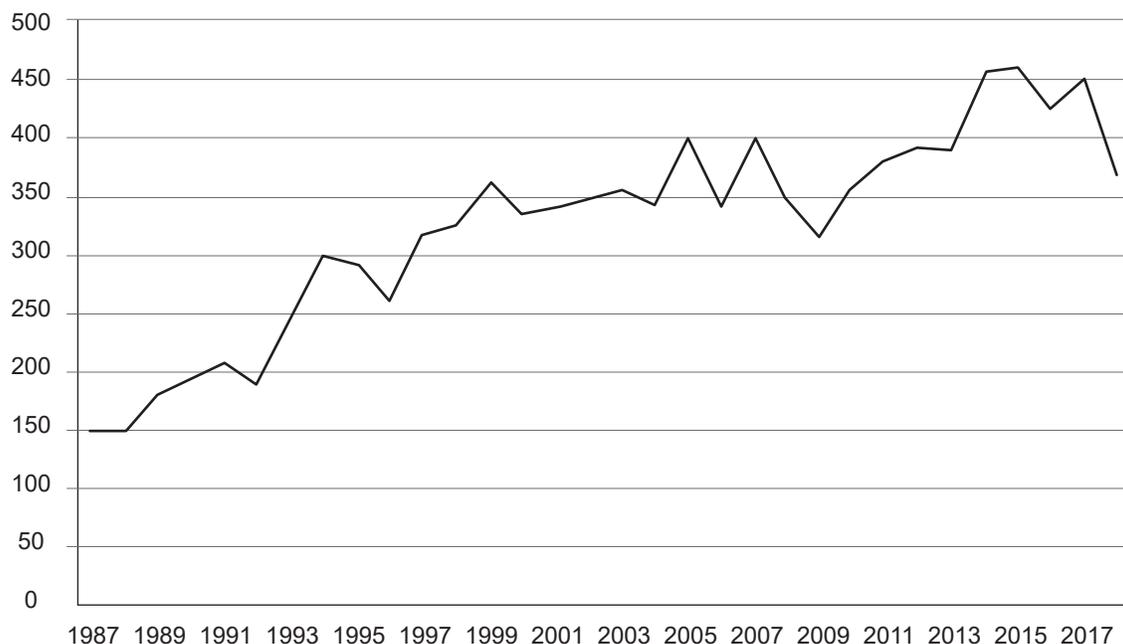
Inhaled medications have been developed for different conditions (2). Inhalators were first used for asthma and COPD control, but new indications have arisen, like insulin for diabetic patients, or antibiotics to treat infections in cystic fibrosis (2, 3). The advantages of inhalation include a faster onset of drug action, lower doses of the medication, and less systemic side effects (4). While new inhaled molecules are being studied, most of the research has concentrated in developing new delivery systems (3, 5). Innovation has improved metered-dose, dry-powder, or breathe-actuated inhalers and nebulizers (4, 6). The main concerns have been to improve phar-

macokinetics, safety, patient preference, medication adherence, quality of life, and overall costs.

## Biological availability

Four essential variables should be considered in inhalers for asthma therapy: lung deposition and retention, bioavailability, disease state and age of the patient (3). Lung deposition and retention is related with variability in drug dosing, and depends on inhalation technique and on the inhaler device itself (3, 7). Pulmonary metabolism and mucociliary clearance are related with disease state and with age, and may influence bioavailability. Drug waste, when it is either ingested or remains in the inhaler’s mouthpiece, is another important variable. For the drug to reach its receptor target, high pulmonary with low oral bioavailability are required in order to reduce adverse effects (2, 3, 7, 8). Patient age and disease severity may require different inhaler formulation properties, as may be the case in both pediatric or geriatric asthma (3, 7).

There is no easy way to assess local lung concentration directly, so pharmacokinetic and pharmacody-



**Figure 1.** Publications containing “nebulizers and vaporizers” as MeSH term.

dynamic models are required (8, 9). These help interpret clinical outcome parameters, and assist either during early clinical development or when switching a device or formulation in a non-respondent patient (3, 8). The effectiveness of an inhaler depends on its inherent characteristics, but also on the inhalation maneuver performed by the patient (10). Three steps can describe the inhalation process: 1) dose delivery from the inhaler; 2) proportion of the delivered dose that reaches the target; and 3) functional response to the deposited dose. The first step is influenced by the patient's handling of the device, as well as by the inhalation flow used. The second step is influenced by factors such as coordination in the inhalation, psychological and neurological conditions from the user, or airway flow restriction due to airway closure, or amount of mucus. Finally, the third step involves medication potency, partial agonistic activity, or the possibility of irritation or paradoxical effect, with bronchoconstriction (9-11). All these variables lead to consider both the drug or drug combination required, but also the appropriate individualized device to optimize its effect (9, 11, 12). Several studies, including in vitro models (8), show a relationship between the amount of drug deposited in the airway and its clinical effects (3, 8, 11).

### Patient safety

Both clinical efficacy and safety are essential properties when choosing inhaled medications (12). To reduce inhaler-related side effects, the ideal device should be easy to use, dose delivery should be independent of the inspiratory flow, and release of the aerosol should be slow and constant, favoring low oropharyngeal and high pulmonary deposition (13).

One safety issue is cardiovascular response, determined by measuring heart and respiratory rate or blood pressure, before and after administration. Other adverse effects include cough, nausea, vomiting, palpitations, and tremors (4). Most of the inhalation agents ( $\beta_2$  agonists, or inhaled corticosteroids like fluticasone and beclomethasone) have good safety profiles and are well tolerated, with few serious adverse events and no deaths reported. Most serious adverse effects are related to patient comorbidities (14-16). Chronic use of inhaled corticosteroids in children with mild or severe

asthma has been associated with growth suppression; and evening dosing, in particular, could reduce nocturnal growth hormone activity (12, 17, 18). Even mild side effects could influence adherence and, in the long run, reduce effectiveness (3).

### Medication adherence

Poor adherence is a major issue in chronic disease treatments, and is common in patients with inhaled regimens (6, 18). Both improvements in device design or combinations of two drugs in a single device may lead to better adherence (6). The most common devices used for respiratory drug delivery are pressurized metered dose inhalers (pMDIs), dry powder inhalers (DPIs), and nebulizers. In general, pMDIs are convenient due to their portability, ease to maintain, multiple dose capacity and effort-independent characteristics. pMDIs present issues related to the administration steps done by the patient, which require coordination and breath-holding. These issues may lead to ineffective doses delivered to the patient. On the other hand, DPIs are less reliant on coordination and breath-holding; dose delivery depends on patient's inspiratory flow. This is why DPIs are not suitable for patients who are unable to generate sufficient airflow, such as children, the elderly or patients with severe asthma or COPD. Nebulizers are able to deliver effective doses irrespective of breathing flow or pattern, an advantage for patients who are not able to use pMDIs or DPIs. Some disadvantages from nebulizers are the frequent cleaning they require, and longer treatment times, drug wastage, and large size (6, 19). In an adherence assessment study performed in the Netherlands, adherence was related to the device that the patient was using, since some devices may be more difficult to use than others (20). New technological devices place emphasis on making inhalation administration easier for patients (21). The issue is important, since low adherence has been associated with poor disease control, higher morbidity, increased number of hospitalizations, and higher mortality rate (22, 23). Many strategies can be implemented to increase medication adherence, for example education programs, audiovisual feedback, electronic reminders, and increasing the number of patient-physician encounters (24-27). Evidence suggests that educational intervention are perhaps the

most effective (28-30). It is essential to individualize each patient and focus on particular reasons for potential non-adherence (30). In a study performed in Spain, specialists recognize selection of inhalation devices as a strategic therapeutic decision, which should be based on the characteristics of each patient, since some devices may be more suitable according to each patient's profile (31).

Even if patients have a good adherence to their treatment, poor compliance to device technique can result in poor outcomes. Patients perform multiple mistakes when handling an inhaler (32, 33). In a study performed in nine countries (Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, UK and USA) a Real-life Experience and Accuracy of inhaler use (REAL) survey was applied to 764 patients, and identified characteristics that influence optimal inhaler use and adherence. They evaluated five different features: confidence in taking full dose, self-reported adherence, ease of use, training received, and medication effectiveness, and found a negative association between inhalation mistakes and disease control (34). Another study which enrolled 1164 patients with both asthma and COPD, evaluated inhalation technique, and found that the most common mistakes were not shaking the inhaler (for suspensions), not exhaling fully before inhalation, inhaling too forcefully and not holding breath for enough time after inhalation. These mistakes lead to more episodes of exacerbation and to higher treatment cost (33).

According to one study, nearly 94% of patients with asthma and COPD do not use their inhaler correctly (19). Inhalation errors can be divided into simple and critical. Simple errors decrease clinical efficacy of a given inhaler, while critical errors make inhalation clinically ineffective (35). Various methods can be used to reduce inhaler administration mistakes. Training and education about the device is one of the simplest solutions, and has shown to increase medication adherence and better control for asthma; this instruction should be repeated on a regular basis in order to be effective (27, 32, 36). In a study by Takemura et al. (36), in Japan, a cross-sectional analysis was performed using a self-reported adherence test in 55 patients, and the only significant factor associated with overall adherence was receiving repeated instruction ( $p = 0.032$ );

22 patients received repeated verbal instructions and demonstrations of inhalation technique by a respiratory physician, and significant correlations were found between overall mean adherence scores and health-related quality of life score (St George's Respiratory Questionnaire: total  $r = -0.35$ ,  $p = 0.023$ ; symptoms,  $r = -0.43$ ,  $p = 0.002$ ; impacts,  $r = -0.35$ ,  $p = 0.011$ ). Another solution is using devices that involve normal tidal breathing, which provides the ability to achieve efficient drug delivery to patients unable to perform inhalation maneuvers correctly, and coordinate their breathing for appropriate inspiratory flows (6).

### Patient preference

Several recent innovations have improved the efficacy and performance of inhaler devices. Along with technological progress, and ideally with a once-daily dosing, it is important for patients to acquire the ability to use devices properly (13). However, in an online survey applied to 245 COPD patients, fewer steps to operate the inhaler, confirmation that the dose had been taken correctly, and easy coordination of the breathing maneuver were considered more important to patients (37). Simplicity is one of the most important features from a patient perspective (38). A study in Australia, with 25 patients, showed that pMDI users perceived that their devices were easy to use, while DPIs users reported that loading each dose was a troublesome step, followed by concerns about inhaling the appropriate dose during an attack. Patients also felt that smaller-sized inhalers are linked to improved adherence due to their portability, and had concerns about pMDIs hygiene, since lids can acquire dust or other particles more easily, and could potentially aggravate asthma during inhalation (19). A study performed by Hawken et al. (39) in the Netherlands, with 201 patients with asthma and 93 with COPD, stated that similar preferences were reported for both diseases, and patients would be willing to change their inhaler if they were offered the option of a new one with improved characteristics.

On the other hand, physicians seem to have no particular preference for a specific device, and place more importance on ease of use when selecting inhalers for the elderly, or people with more severe stages of the

disease, particularly in COPD (38). For the elderly special considerations must be taken into account, such as cognitive function, hand strength and manual dexterity when selecting an inhaler device (40). Inhaled medications for asthma and COPD are available in different devices, and it is important to consider the patient perspective as part of treatment and device selection, since this could differ from the physician perspective. Patient preference has a positive relationship with medication adherence. Important features for a device are intuitiveness and to ensure that the correct inhaler technique is applied, with limited number of steps (39, 41).

### Quality of life

Any medical treatment should ideally improve quality of life (QOL) and, except when adverse effects predominate, better medication adherence should also lead to this objective (36, 42). Patients with low adherence are more likely to experience disruption of their daily-life activities, due to loss of work or school days (6). In a study performed in Thailand with 400 patients with asthma, 44% had missed work or school due to exacerbation episodes (43). In another cross-sectional Indian study with 330 patients with asthma, uncontrolled disease was the main factor associated with low QOL. Common causes for uncontrolled asthma include incorrect inhaler technique in up to 80% of patients, as well as low adherence; proper technique of inhaler use improves QOL and other clinical outcomes (44). Severity of the disease, of course, is also correlated with QOL (45, 46).

In a study of QOL in 69 COPD patients (42), a planned inhaler training reduced exacerbation and dyspnea episodes, improving QOL. Another study performed in Serbia with 312 patients with asthma or COPD evaluated their inhalation technique and stated that adherence to therapy is a key factor for a successful treatment. This is why health care professionals should insist on educational programs aimed to improve patient's inhalation technique with different devices, resulting in long-term disease control and better QOL (47). On the other hand, QOL is associated with costs. An economic evaluation performed by Earnshaw et al. (48) showed that treatment of COPD with salme-

terol/fluticasone reduces number of exacerbations, and was cost-effective (less than \$50,000 USD per QALY gained) compared with no maintenance. Overall, the literature reviewed suggests that ease of use of an inhaler will have a positive effect on effectiveness and safety, on medication adherence, on clinical outcomes, and on QOL.

### Device comparison

#### Synchrobreathe®

The Synchrobreathe® device is powered by the patient's inspiration and has been comparable to conventional volume spacers, improving the relative pulmonary bioavailability systemically for fluticasone/salmeterol (49, 50). This device by Cipla®, is a new generation of breath-actuated inhalers (BAI) with an integrated dose counter that combines features from both DPIs and pMDIs; it also has a soft-triggering mechanism that is actuated at a lower respiratory rate that almost every patient can generate, overcoming issues regarding optimal drug deposition (51). BAI facilitate the inhalation technique because no coordination is needed; also, these devices are portable and compact, which is an advantage related to patient preference. However, one disadvantage is that in case of severe stages of disease and exacerbation episodes, the inspiratory flow needed for the medication to be triggered could not be enough (52-54). It is important to highlight that the Synchrobreathe® device requires the lowest inspiratory flow compared to all other devices available in the market. In an open-label, prospective study performed by Balamurugan et al. (53), 421 patients with asthma and COPD were assessed for device handling, ease of use and perception regarding Synchrobreathe® vs pMDI. These patients were also evaluated for the ability to use the device without errors at the first attempt, patient preference, total number of training sessions, and number of attempts to perform correct technique on day 1 and day 14. The number of participants who did not make any mistakes after reading the patient information leaflet was low (23%;  $p < 0.05$ ), but on day 14 more patients used Synchrobreathe® correctly (68.2%;  $p < 0.01$ ). The total number of mistakes before ( $2.1 \pm 1.3$ ;  $p < 0.001$ ) and after training ( $2.8 \pm 0.2$ ;  $p < 0.001$ ) was significantly less com-

pared with pMDI ( $3.5 \pm 0.2$ ). The average time required to perform the inhalation technique correctly ( $p < 0.01$ ) and the number of attempts to inhale correctly was significantly less ( $p < 0.001$ ) with Synchronbreathe<sup>®</sup> on day 1 and 14. Most of participants chose Synchronbreathe<sup>®</sup> over the pMDIs alternative.

### Respimat<sup>®</sup>

Respimat<sup>®</sup> is a soft-mist inhaler (SMI), propellant-free, multi-dose by Boehringer Ingelheim<sup>®</sup>, which produces an aerosol cloud with droplets in a small particle mass (13). It also increases lung deposition and reduces oropharyngeal deposition of the drug, comparing it with pMDIs and DPIs, without the use of spacer devices (52, 54). Additionally, the long generation time of the aerosol cloud (approximately 1.5 seconds) facilitates coordination of inhalation and actuation generating higher lung deposition, which is a major problem with pMDIs (55). Because of this characteristic this device does not need a high inspiratory flow, when the patient is given appropriate instruction, and are taught that lower inspiratory flows are optimal (56). Clinical trials have shown that medication delivered by Respimat<sup>®</sup> is effective and requires smaller doses in patients with obstructive airway diseases (57). One of the main disadvantages regarding this device is its cost, which has an economic impact for patients and for the health care system (52). A review by Hodder et al. (58), using objective and validated patient satisfaction instruments, showed that Respimat<sup>®</sup> was well accepted, especially in COPD patients because of its handling and inhalation characteristics. This device was compared with pMDIs and Turbuhaler<sup>®</sup> showing higher clinical and patient satisfaction.

### Ellipta<sup>®</sup>

This is a multidose DPI device with blisters by GlaxoSmithKline<sup>®</sup>. Its aerolization is affected by inspiratory flow generated by the patient, which is ideal for patients with low inspiration airflow (35). This device generates aerosols with better parameters, independent from the patient's inspiratory flow, turning it into a more patient-friendly device. Its use requires three steps: 1) slide a cover down until hearing a click; 2) inhale the medicine; 3) slide the cover up

and cover the mouthpiece; these decrease the risk of inhalation mistakes compared to other DPIs available in the market (59). Advantages of this device are its portability and compact use, and its breath actuated action, which does not require coordination, and propellant free characteristics. Ellipta<sup>®</sup> requires more than 30 L/min to trigger the medication (56), which could be an issue during exacerbation episodes or advanced stages of disease (51). A study from the Netherlands, with 567 patients with COPD and 162 with asthma, assessed the proportion of patients that made critical and overall mistakes using Ellipta<sup>®</sup> and other commonly used inhaler devices such as Diskus<sup>®</sup>, metered dose inhalers (MDI), Turbuhaler<sup>®</sup> and Breezhaler<sup>®</sup>. Fewer asthma and COPD patients made critical mistakes with Ellipta<sup>®</sup> after reading the patient information leaflet vs Diskus<sup>®</sup> (3/70; 4% vs 9/70; 13%;  $p = 0.221$ ), vs MDI (2/32; 6% vs 8/32; 25%;  $p = 0.074$ ), and even fewer vs Turbuhaler<sup>®</sup> (3/60; 5% vs 20/60; 33%;  $p < 0.001$ ). Also, more patients preferred Ellipta<sup>®</sup> over other inhalers because of its ease of use compared with Diskus<sup>®</sup> (97% vs 60%), MDI (92% vs 44%), and Turbuhaler<sup>®</sup> (96% vs 55%), all with  $p < 0.001$ . These results were obtained across most of the criteria in the preference questionnaire, except for the size of the inhaler and comfort of the mouthpiece, which was similar between the devices (60).

### Diskus<sup>®</sup>

This is a multidose device by GlaxoSmithKline<sup>®</sup> that uses a strip foil containing blisters and is classified as a DPI. It provides medication for up to one month (52). The steps involved for this device are: 1) expose the mouth piece, hold the Diskus<sup>®</sup> horizontal in one hand and with the other load the dose, a click must be heard; 2) push the lever to prepare the dose, hold the inhaler flat and level, another click has to be heard; 3) inhale the medicine, and 4) close the inhaler (35). An average of 50% of patients use DPIs incorrectly, with the most common mistake being failure or difficulty in loading the device before inhalation and exhaling into the device (61). Because of the difficulty performing self-administration steps, Ellipta<sup>®</sup> has replaced this device (62). Despite its low intrinsic resistance; it does not have a triggering mechanism, which makes drug delivery entirely dependent on the patient's inspiratory

maneuver. Also, employing drug blisters can cause incomplete emptying of the metered dose, reducing the amount of drug delivered to the lung, consequently reducing clinical efficacy (52). As Ellipta<sup>®</sup>, this device requires an inspiratory flow higher than 30 L/min to be triggered (56), which could be a disadvantage in certain patients, when compared to other devices. In a review performed by Ninane et al. (13) several randomized controlled trials indicate that patients tend to prefer newer and easier to use devices, finding that Diskus<sup>®</sup> was preferred by patients before Ellipta<sup>®</sup> was released to the market.

### Turbuhaler<sup>®</sup>

This is a multidose DPI by AstraZeneca<sup>®</sup> that measures remaining doses from a powder reservoir. This type of device produces a fair lung deposition with sufficient (about 60 L/min) inspiratory flow (52). As Diskus<sup>®</sup>, this device does not have a triggering mechanism, making it entirely dependent on the quality of the patient's inspiration maneuver requiring an inspiratory flow of approximately 60 L/min (52, 56) which is twice the inspiratory flow needed for the Synchrobreath<sup>®</sup> device. There are many variations in the design and performance of different types of DPIs, and patients do not use them equally well, making DPIs not easily interchangeable (47, 63). The steps for its use are: 1) unscrew the cover; 2) load dose by holding the inhaler upright, turn the grip dial as far as it will go in one direction, then turn it back to its original position. A click must be heard; 3) inhale the medicine; 4) replace the cover and close (35). Older DPIs such as Diskus<sup>®</sup> and Turbuhaler<sup>®</sup> have a higher number of steps that make them more challenging for self-administration (35). In a study, approximately 80% of patients were unable to use Turbuhaler<sup>®</sup> correctly (61). One of the common mistakes is the failure to turn the base fully in both directions and to keep the device upright until loaded (52). In addition, Turbuhaler<sup>®</sup> has a high intrinsic resistance, making it difficult to generate an optimal inspiratory flow to release the drug particles. This is an issue in children and the elderly, who might have airflow limitations (61). In a large randomized trial using long-acting  $\beta_2$  in patients with mild to moderate asthma, two inhaler devices, Diskus<sup>®</sup> and pMDI were compared to Turbuhaler<sup>®</sup>. After 8 weeks,

similar improvements of morning PEF were found for all treatment groups. There was also a 4-week blinded-treatment period, in which patients preferred Turbuhaler<sup>®</sup> to pMDI. No differences were found with other comparisons made in this study (64).

### Breezhaler<sup>®</sup>

Breezhaler<sup>®</sup> by Novartis<sup>®</sup> is a capsule-based DPI developed to improve functionality and intuitiveness over a previous device called Aerolizer<sup>®</sup>. Its main advantage is once-daily dosing (13). This device has similar steps to Turbuhaler<sup>®</sup>, and in a study with 165 patients with asthma and COPD, both devices had more incorrect applications compared with Diskus<sup>®</sup> or Ellipta<sup>®</sup> (28). Breezhaler<sup>®</sup> requires an inspiratory flow greater than 50 L/min for the powder dispersion (56). This is higher than the inspiratory flow rated needed to action the Synchrobreath device. In a study which evaluated factors associated with appropriate inhaler use in COPD in nine countries, Breezhaler<sup>®</sup>, Ellipta<sup>®</sup>, Respimat<sup>®</sup>, and Genuair<sup>®</sup> were compared. Patients reported highest inhaler treatment adherence in the last 30 days with Breezhaler<sup>®</sup> (90%, n = 186), followed by Respimat<sup>®</sup> (70%, n = 20), Ellipta<sup>®</sup> (65%, n = 191) and Genuair<sup>®</sup> (58%, n = 194). Also, more patients felt confident or very confident of having taken their full dose of medication with Breezhaler<sup>®</sup> (93%) vs patients using Ellipta<sup>®</sup> (80%, p = 0.001) or Respimat<sup>®</sup> (76%, p = 0.001) (34). In another study from Brazil (65) 140 patients were randomized, 136 received at least one dose of Breezhaler<sup>®</sup> and 135 of Respimat<sup>®</sup>. When treatment started the rate of correct inhaler use was 40.4% (95% CI: 32.2%-48.7%) for Breezhaler<sup>®</sup> and 36.3% (95% CI: 28.2%-44.4%) for Respimat<sup>®</sup> (p = 0.451). After 7 days, rates were 68.9% (95% CI: 61.1%-76.7%) and 60.4% (95% CI: 52.2%-68.7%) respectively (p = 0.077). According to a satisfaction questionnaire performed for this study, patients were more satisfied using Breezhaler<sup>®</sup> (57.1%; p = 0.001) than Respimat<sup>®</sup> (30.1%; p < 0.001).

### Cost of illness

A study that included 20,410 patients from an administrative database in Colombia estimated the mean annual cost for mild (USD \$335, SD 1,489), moderate

(USD \$498, SD 1,940), and severe persistent (USD \$865, SD 2,050) asthma for 2015. As expected, they concluded that health care services utilization and direct costs for asthma were related to disease severity (66). On the other hand a study from 2007 estimated annual costs of COPD: \$2,088 USD for mild COPD, \$2,853 for moderate COPD and \$9,229 for severe COPD (67).

A cost-utility study of an educational intervention to reduce critical handling error because of insufficient inspiratory effort demonstrated that direct cost savings could be achieved. These savings were £45/£86 with 0.0053/0.0102 additional QALYs, and the highest probability of being cost-effective at a £20,000/QALY threshold (68). With this it could be inferred that an efficient device should save costs due to its ease of use and critical error handling reduction. Another study estimated economic burden of poor inhalation techniques for asthma and COPD in three European countries. Lewis et al. concluded that the direct cost burden of managing these two respiratory diseases for patients using Turbuhaler® or Accuhaler® in 2015 was estimated at €813 million, €560 million, and €774 million for Spain, Sweden and the UK, respectively. Poor inhalation technique represented 2.2%-7.7% of direct costs, for a total of €105 million across the three countries, which is not a negligible amount (69). By making it easier to perform inhalation techniques for patients, these costs could be reduced.

A Delphi consensus statement, a technique that has been widely used to estimate economic variables when uncertainty prevails (70) was performed by Ninane et al. (71) in which most experts (54%) did not agree with the idea that physicians should prescribe the least costly inhalation devices for the community, and most (94%) disagreed with the statement that pharmacists should deliver the least costly inhaler devices, even if the device contained the same active substance prescribed by the physician.

In summary, there is solid evidence to support the fact that, apart from the medication used, inhalers play an important role in the control of respiratory diseases like asthma and COPD. Differences explored include bioavailability of the drug, efficacy and safety issues, as well as ease of use, all of which influence patient adher-

ence and preference. Innovation in new inhalers has led to better disease control which has been proved to correlate with QOL, less resources required by health providers and overall cost reductions to the health system.

## Conclusions

- An ideal inhaler device should have positive effects among bioavailability, safety, patient preference, medication adherence and QOL at a reasonable cost.
- Medication adherence correlates with patient preference and with ease of use of the device.
- Good medication adherence can reduce exacerbations, improve QOL and reduce costs for respiratory diseases management.
- Devices which require low inspiratory flow for optimal drug delivery should benefit children, the elderly, and other adult patients with obstructive airways diseases.
- An appropriate device selection could reduce disease medical costs related with emergency and outpatient visits, as well as hospitalizations.
- More research is needed regarding the possible advantages of Synchronbreathe® device, specifically comparing it with other inhaler devices available in the market, but this novel breath-actuated inhaler can address key issues arising during the use of both pMDI (hand-breath coordination) and DPIs (high inspiratory flow required) for optimal drug deposition.

## Conflicts of interest

This review was financed by Cipla®, the manufacturer of Synchronbreathe®. MRM declares no additional conflicts of interest. DR has received research funds and has lectured for AstraZeneca®, manufacturer of Turbuhaler®, Boehringer Ingelheim®, manufacturer of Respimat®, GlaxoSmithKline®, manufacturer of Ellipta® and Diskus®; and Novartis®, manufacturer of Breezhaler®.

## References

- Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, Gil-Tamayo S, Castaneda-Cardona C, Bayona JG, et al. Pen devices for insulin self-administration compared with needle and vial: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):959-66.
- Kukut Hatipoglu M, Hickey AJ, Garcia-Contreras L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of inhaled dry powder drugs. *Int J Pharm*. 2018;549(1-2):306-16.
- Edsbacker S. New techniques for studying airway drug pharmacokinetics for asthma therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):127-30.
- Arunthari V, Bruinsma RS, Lee AS, Johnson MM. A prospective, comparative trial of standard and breath-actuated nebulizer: efficacy, safety, and satisfaction. *Respir Care*. 2012;57(8):1242-7.
- Niven R. Prospects and challenges: inhalation delivery systems. *Ther Deliv*. 2013;4(5):519-22.
- Pritchard JN, Giles RD. Opportunities in respiratory drug delivery. *Ther Deliv*. 2014;5(12):1261-73.
- Edsbacker S, Johansson C-J. Airway selectivity: an update of pharmacokinetic factors affecting local and systemic disposition of inhaled steroids. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(6):523-36.
- Olsson B, Borgstrom L, Lundback H, Svensson M. Validation of a general in vitro approach for prediction of total lung deposition in healthy adults for pharmaceutical inhalation products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013;26(6):355-69.
- Snell NJ, Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at the Institute of Biology, London, U.K. on 17 April 1998. *Respir Med*. 1999;93(2):123-33.
- Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2127-38.
- Hubner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(3):469-88.
- Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics*. 2002;109(2 Suppl):381-92.
- Ninane V, Vandevoorde J, Cataldo D, Derom E, Liistro G, Munghen E, et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med*. 2015;109(11):1430-8.
- Nakahara N, Wakamatsu A, Kempford R, Allen A, Yamada M, Nohda S, et al. The safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination of fluticasone furoate and vilanterol in healthy Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(8):660-71.
- Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging*. 2004;21(6):405-14.
- Kelleher DL, Mehta RS, Jean-Francois BM, Preece AF, Blowers J, Crater GD, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial. *PLoS One*. 2012;7(12):e50716.
- Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*. 2000;105(2):E23.
- Koya T, Hasegawa T, Takasawa J, Yoshimine F, Sakagami T, Hayashi M, et al. Influence of adherence to inhaled corticosteroids and inhaler handling errors on asthma control in a Japanese population. *Intern Med*. 2018;57(23):3357-63.
- Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan H-K, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique in asthma: How does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(1):42-52.
- Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, van der Palen J, Brusse-Keizer M. The influence of type of inhalation device on adherence of COPD patients to inhaled medication. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(4):469-75.
- DePietro M, Gilbert I, Millette LA, Riebe M. Inhalation device options for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med*. 2018;130(1):83-97.
- Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45(2):396-407.
- Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1481-90.
- Denyer J. Adherence monitoring in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7(10):1127-31.
- Lopez-Vina A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, et al. Multidisciplinary consensus on the nonadherence to clinical management of inhaled therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39(8):1730-1745.e1.
- Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Electronic adherence monitoring device performance and patient acceptability: a randomized control trial. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(5):401-11.
- Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med*. 2015;109(4):451-8.
- Gregoriano C, Dieterle T, Breitenstein A-L, Durr S, Baum A, Maier S, et al. Use and inhalation technique of inhaled medication in patients with asthma and COPD: data from a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2018;19(1):237.

29. Leiva-Fernandez F, Leiva-Fernandez J, Zubeldia-Santoyo F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of two educational interventions about inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TECEPOC: study protocol for a partially randomized controlled trial (preference trial). *Trials*. 2012;13:64.
30. Plaza V, Lopez-Vina A, Entrenas LM, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Perez-Llano L, et al. Differences in adherence and non-adherence behaviour patterns to inhaler devices between COPD and asthma patients. *COPD*. 2016;13(5):547-54.
31. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Alcazar B, Viejo JL, Garcia-Rio F. Factors affecting the selection of an inhaler device for COPD and the ideal device for different patient profiles. Results of EPOCA Delphi consensus. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:97-103.
32. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013;107(1):37-46.
33. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-8.
34. Price D, Keininger DL, Viswanad B, Gasser M, Walda S, Gutzwiller FS. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD - lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:695-702.
35. Emeryk A, Pirozynski M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers - between the doctor and the patient. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):44-52.
36. Takemura M, Mitsui K, Itotani R, Ishitoko M, Suzuki S, Matsumoto M, et al. Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:97-104.
37. Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(3):219-28.
38. Ding B, Small M, Scheffel G, Holmgren U. Maintenance inhaler preference, attribute importance, and satisfaction in prescribing physicians and patients with asthma, COPD, or asthma-COPD overlap syndrome consulting for routine care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:927-36.
39. Hawken N, Torvinen S, Neine M-E, Amri I, Toumi M, Aballea S, et al. Patient preferences for dry powder inhaler attributes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease in France: a discrete choice experiment. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):99.
40. Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(13):1221-32.
41. Dhand R, Cavanaugh T, Skolnik N. Considerations for Optimal Inhaler Device Selection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(2 Suppl 1):S19-27.
42. Goris S, Tasci S, Elmali F. The effects of training on inhaler technique and quality of life in patients with COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013;26(6):336-44.
43. Boonsawat W, Thompson PJ, Zaeoui U, Samosorn C, Acar G, Faruqi R, et al. Survey of asthma management in Thailand - the asthma insight and management study. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2015;33(1):14-20.
44. Chogtu B, Holla S, Magazine R, Kamath A. Evaluation of relationship of inhaler technique with asthma control and quality of life. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):110-5.
45. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004;23(2):287-91.
46. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52(1):67-71.
47. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, Kopitovic I, Cekerevac I, Cupurdija V, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2509-17.
48. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med*. 2009;103(1):12-21.
49. Nair A, McKinlay L, Williamson P, Short P, Burns P, Lipworth BJ. Comparative lung bioavailability of fluticasone/salmeterol via a breath-actuated spacer and conventional plastic spacers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(4):355-63.
50. Nair A, Clearie K, Menzies D, Meldrum K, McFarlane L, Lipworth BJ. A novel breath-actuated integrated vortex spacer device increases relative lung bioavailability of fluticasone/salmeterol in combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(4):305-10.
51. Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J*. 2008;31(1):78-83.
52. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy*. 2013;2013:102418.
53. Balamurugan S, Apte K, Singh B, Deb A, Deshmukh C, Modi K, et al. Device-handling study of a novel breath-actuated inhaler, Synchrobreathe®, versus a pMDI. *Respir Med*. 2019;In press.
54. Perriello EA, Sobieraj DM. The Respimat soft mist inhaler, a novel inhaled drug delivery device. *Conn Med*. 2016;80(6):359-64.
55. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm*. 2004;283(1-2):1-9.

56. Hira D, Koide H, Nakamura S, Okada T, Ishizeki K, Yamaguchi M, et al. Assessment of inhalation flow patterns of soft mist inhaler co-prescribed with dry powder inhaler using inspiratory flow meter for multi inhalation devices. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193082.
57. Kassner F, Hodder R, Bateman ED. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual) delivered via Respimat soft mist inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004;64(15):1671-82.
58. Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat soft mist inhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:381-90.
59. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. The Ellipta® in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Ther Deliv*. 2018;9(3):169-76.
60. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, van der Valk PD, Goosens M, et al. A randomised open-label crossover study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim care Respir Med*. 2016;26:16079.
61. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(4):593-604.
62. Grant AC, Walker R, Hamilton M, Garrill K. The ELLIPTA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(6):474-85.
63. Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):208-13.
64. Campbell LM, Anderson TJ, Parashchak MR, Burke CM, Watson SA, Turbitt ML. A comparison of the efficacy of long-acting beta 2-agonists: eformoterol via Turbohaler and salmeterol via pressurized metered dose inhaler or Accuhaler, in mild to moderate asthmatics. Force Research Group. *Respir Med*. 1999;93(4):236-44.
65. Oliveira MVC de, Pizzichini E, da Costa CH, Fritscher CC, Vianna EO, Teixeira PJZ, et al. Evaluation of the preference, satisfaction and correct use of Breezhaler® and Respimat® inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease - INHALATOR study. *Respir Med*. 2018;144:61-7.
66. Florez-Tanus A, Parra D, Zakzuk J, Caraballo L, Alvis-Guzman N. Health care costs and resource utilization for different asthma severity stages in Colombia: a claims data analysis. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):26.
67. Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia (proyecto multicéntrico de la OPS). *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(4):241-9.
68. Forster R, Ratcliffe A, Lewis M, Crossley A, Bastida JL, Dunlop WCN. Cost-utility analysis of an intervention designed to reduce the critical handling error of insufficient inspiratory effort. *Eur J Health Econ*. 2018;19(9):1303-18.
69. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PNR, Chrystyn H, Watson AT, Blackney M, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:251.
70. Fernández-Avila D, Rojas M, Rosselli D. El método Delphi en la investigación en reumatología: ¿lo estamos haciendo bien? *Rev Colomb Reumatol*. 2019;in press.
71. Ninane V, Brusselle GG, Louis R, Dupont L, Liistro G, De Backer W, et al. Usage of inhalation devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a Delphi consensus statement. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(3):313-23.

## Estertores tipo velcro

### Velcro type rales

ELENA CHEVALIER CHOCKEE, MD;<sup>1</sup> JAVIER LEONARDO GALINDO, MD;<sup>2</sup> LILIANA ARIAS, MD;<sup>3</sup>  
JORGE LUÍS RODRÍGUEZ, MD;<sup>4</sup> CARLOS CELIS-PRECIADO, MD, MSc.<sup>5</sup>

En su libro *De l'auscultation médiate ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du cœur*, René Laennec definió y caracterizó a los crepitantes o estertores como sonidos cortos, discontinuos, explosivos y no musicales que predominan durante la inspiración, que se escuchan mejor en regiones pulmonares dependientes y durante respiraciones lentas y profundas; estos ruidos adventicios se producen por la apertura repentina de vías respiratorias pequeñas anormalmente cerradas (1-3).

Según la nomenclatura de la Sociedad Americana del Tórax (ATS), los estertores finos son de baja amplitud, de menor duración y de tono más alto que los estertores gruesos; semejan el sonido que se escucha al separar suavemente la tira de velcro en el manguito del tensiómetro, por lo que se denominaron *estertores tipo velcro* en 1970 por Dines y DeRemee (1-3).

Históricamente, los estertores finos o tipo velcro se han considerado representativos de la fibrosis pulmonar idiopática, en especial desde el estudio de Carrington y colaboradores en 1978 que analizó los datos de 272 pacientes con diversas enfermedades pulmonares intersticiales difusas documentadas por biopsia pulmonar (4). En este estudio los estertores tipo velcro se auscultaron en el 60 % de los pacientes con neumonía intersticial, incluidos todos aquellos con diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual (NIU), y solo en el 20 % de los casos con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas (4).

En 2012 Cottin y Cordier señalaron que la presencia de los estertores tipo velcro por auscultación podría ser la única aproximación desde el examen físico para lograr un diagnóstico temprano de la fibrosis pulmonar idiopática, ya que estos se auscultan de manera temprana en el curso de la enfermedad, primero en las áreas pulmonares basales, donde inicia el proceso patológico, con una progresión posterior a las zonas apicales (5).

Recientemente, 2 estudios reportaron la utilidad de los estertores tipo velcro en la evaluación del paciente con enfermedad pulmonar intersticial (6, 7). En el primero de ellos, Sellarés y colaboradores analizaron los datos de

<sup>1</sup>Fellow de Neumología, Universidad de Panamá, Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá, Panamá.

<sup>2</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario Mayor. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup>Radióloga, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora *ad honorem* Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>4</sup>Patólogo, Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor instructor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia.

<sup>5</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

**Autor de correspondencia**

Carlos Celis-Preciado. Correo electrónico: [celisc@javeriana.edu.co](mailto:celisc@javeriana.edu.co).

Recibido: 8/9/2018. Aceptado: 9/12/2018.

132 pacientes incluidos de forma prospectiva en un programa de enfermedad pulmonar intersticial de una institución de referencia en España; los sujetos se dividieron en 2 grupos de acuerdo con la presencia (63 %) o no (37 %) de estertores tipo velcro. El grupo con estertores tipo velcro presentó más tos y disnea al momento del diagnóstico, con valores de capacidad vital forzada ( $p = 0,002$ ) y de difusión de monóxido de carbono ( $p = 0,04$ ) más bajos, y con un índice pronóstico GAP más alto ( $p = 0,01$ ) (6). Todos los pacientes con patrón de NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) del tórax y todos aquellos con diagnóstico final de fibrosis pulmonar idiopática presentaron estertores tipo velcro; en el análisis multivariado, la presencia de los estertores tipo velcro estuvo asociada de forma independiente con el patrón de NIU (6).

Por su parte, Sgalla y colaboradores investigaron la posible correlación de los estertores tipo velcro con la existencia de distintos patrones radiológicos de enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas (7). Para ello, grabaron digitalmente la auscultación pulmonar de 148 pacientes previo a la realización de la TACAR. Al utilizar modelos multivariados de regresión, los datos mostraron que los estertores tipo velcro se asociaron con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica en la TACAR (*Odds ratio* [OR]: 13,46; intervalo de confianza [IC] 95 %: 5,85-30,96;  $p < 0,001$ ) y más fuertemente con el patrón de NIU (OR: 19,8; IC 95 %: 5,28-74,25;  $p < 0,001$ ) (7). Así mismo, los estertores tipo velcro se asociaron de forma independiente con la extensión de ciertos hallazgos como la reticulación (OR: 2,04; IC 95 %: 1,62-2,57;  $p < 0,001$ ), la panalización (OR: 1,88; IC 95 %: 1,24-2,83;  $p < 0,01$ ), el vidrio esmerilado (OR: 1,74; IC 95 %: 1,29-2,32;  $p < 0,001$ ) y las bronquiectasias por tracción (OR: 1,55; IC 95 %: 1,03-2,32;  $p < 0,05$ ) (7).

Los estertores tipo velcro también son un signo temprano de compromiso pulmonar en asbestosis y están presentes en la mayoría de los pacientes con neumonía intersticial no específica idiopática (5, 8). En general, la presencia de estos estertores junto con la disnea o una alteración del intercambio gaseoso pueden indicar enfermedad pulmonar intersticial aun ante la evidencia de una radiografía de tórax normal (9).

### Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés con el presente artículo.

### Referencias

1. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 Pt 1):974-87.
2. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med.* 2014;370(8):744-51.
3. Pasterkamp H, Brand PL, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J.* 2016;47(3):724-32.
4. Epler GR, Carrington CB, Gaensler EA. Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases. *Chest.* 1978;73(3):333-9.
5. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J.* 2012;40(3):519-21.
6. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradelo M, Brito-Zerón P, Prieto-González S, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2573.
7. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):103.
8. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(6):652-8.
9. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med.* 1978;298(17):934-9.

# Neumonía intersticial usual

## Usual interstitial pneumonia

ELENA CHEVALIER CHOCKEE, MD;<sup>1</sup> LILIANA ARIAS, MD;<sup>2</sup> JAVIER LEONARDO GALINDO, MD;<sup>3</sup>  
JORGE LUÍS RODRÍGUEZ, MD;<sup>4</sup> CARLOS CELIS-PRECIADO, MD, MSc.<sup>5</sup>

La identificación del patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax no es sinónimo del diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), su adecuada caracterización y la búsqueda de causas secundarias es relevante dado el pronóstico ominoso de la FPI y la existencia de opciones terapéuticas específicas para cada caso (1).

La clasificación actual de la guía de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018 define cuatro categorías diagnósticas en la TAC de tórax ante la sospecha de FPI: el patrón de NIU, el patrón probable de NIU, el patrón indeterminado para NIU y el patrón de diagnóstico alternativo (2). El patrón de NIU se define por cuatro características: el panal de abejas, la existencia o no de bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción, la distribución de predominio basal y subpleural, y las anomalías reticulares (**Figura 1**). Los casos en los que se presenta reticulación periférica con bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción, en ausencia del panal de abejas, se definen como un patrón probable de NIU (**Figura 2**). Los hallazgos de fibrosis que no pueden clasificarse en un patrón definido se categorizan como un patrón indeterminado (**Figura 3**). En caso de que exista una distribución inusual o hallazgos sugestivos de un patrón correspondiente a otra enfermedad pulmonar fibrosante, se debe plantear un diagnóstico alternativo (**Figura 4**).

La presencia de panal de abejas tiene un valor predictivo positivo del 90 %-100 % para definir un patrón radiológico de NIU; no obstante, el acuerdo interobservador entre expertos para su identificación es moderado ( $\kappa = 0,56-0,65$ ) (3, 4). El panal de abejas corresponde a la presencia de al menos 2 a 3 quistes, agrupados en una o varias capas, de tamaño variable entre 3-10 mm, de paredes gruesas y bien definidas y de localización subpleural (2). El patrón de NIU tomográfico, definido por el hallazgo de panal de abejas, tiene un valor predictivo positivo alto (90 %-100 %) para la identificación de NIU histopatológica (2, 3). Sin embargo, se debe anotar que el hallazgo de panal de abejas en la TAC no se relaciona con el hallazgo histopatológico del mismo (5).

<sup>1</sup>Fellow de Neumología, Universidad de Panamá, Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá, Panamá.

<sup>2</sup>Radióloga, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora *ad honorem* Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario Mayor. Bogotá D. C., Colombia.

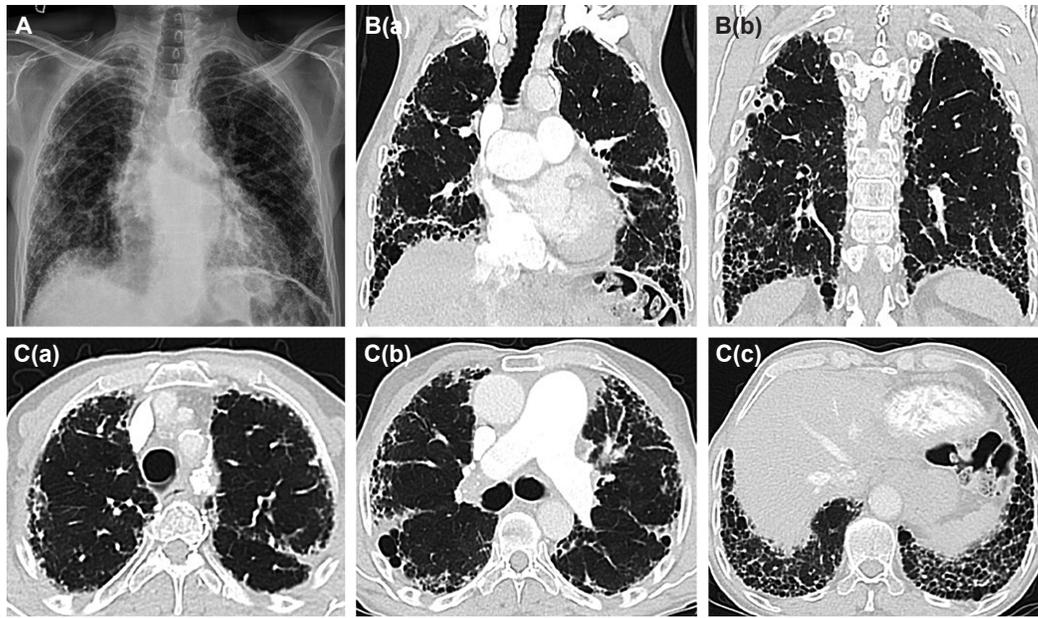
<sup>4</sup>Patólogo, Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor instructor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>5</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

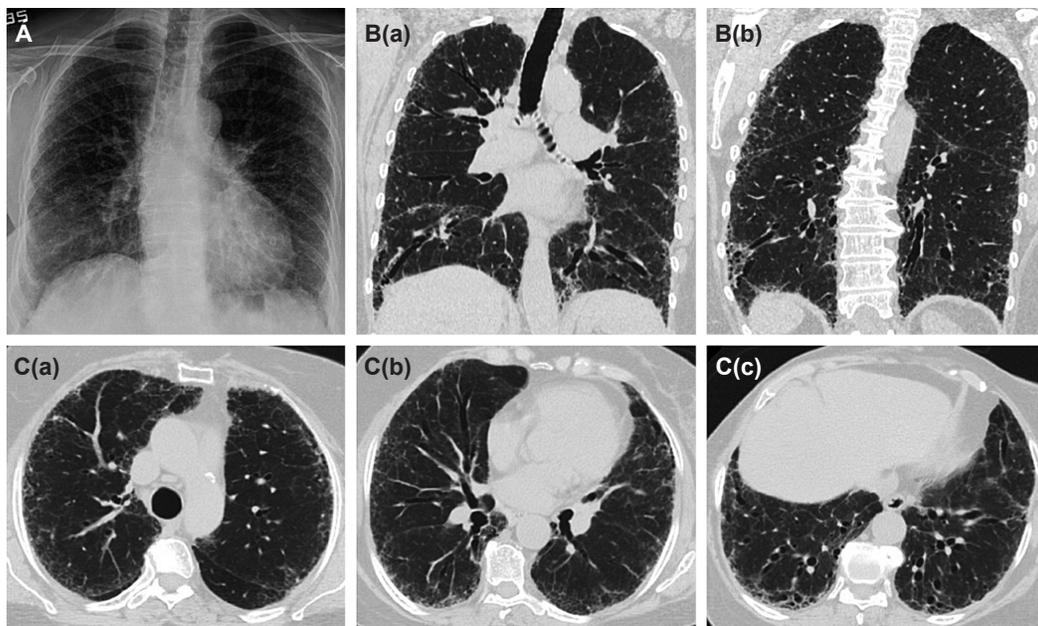
#### Autor de correspondencia

Carlos Celis-Preciado. Correo electrónico: [celisc@javeriana.edu.co](mailto:celisc@javeriana.edu.co).

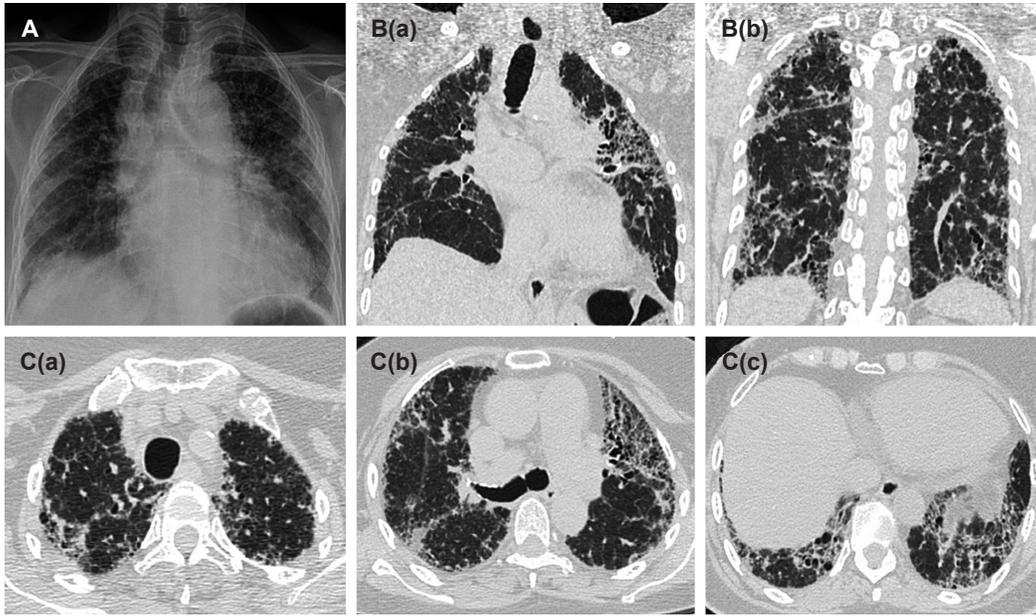
Recibido: 8/9/2018. Aceptado: 9/12/2018.



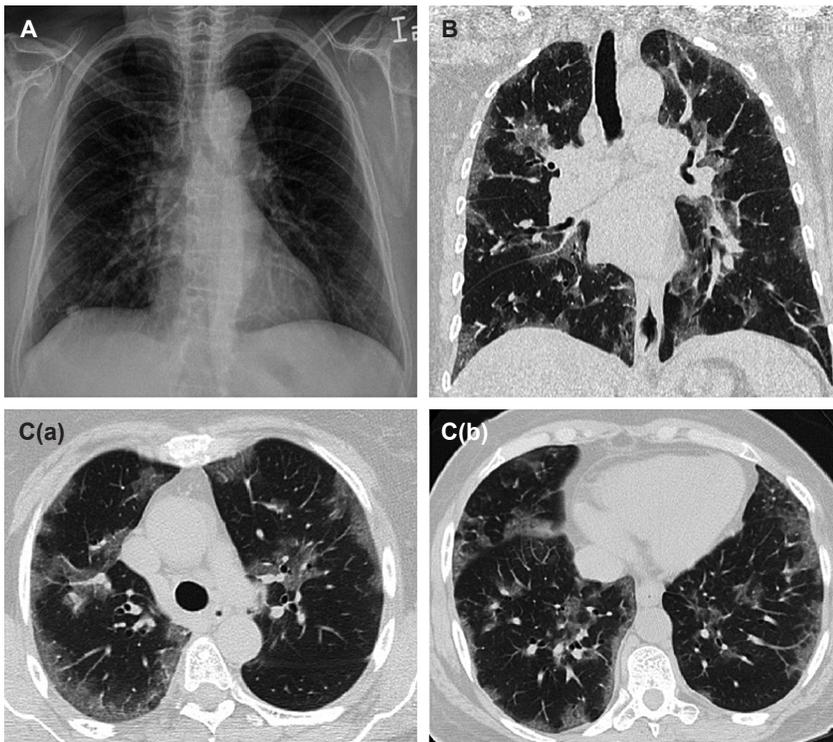
**Figura 1.** Patrón radiológico de NIU. **A.** Radiografía proyección posteroanterior: disminución en el tamaño pulmonar, con opacidades reticulares difusas en ambos campos pulmonares y mayor profusión hacia las bases pulmonares. **B.** Reconstrucciones coronales de TAC: (a) aspecto anterior y (b) aspecto posterior de los hemitórax; estas proyecciones permiten observar con mayor facilidad el gradiente apicobasal de las alteraciones. **C.** Cortes de TAC: (a) tercio superior, (b) tercio medio y (c) base del tórax; opacidades reticulares subpleurales asociadas con panal de abejas y bronquiectasias de tracción, se observa el gradiente con mayor profusión de las alteraciones hacia las bases pulmonares.



**Figura 2.** Patrón radiológico de probable NIU. **A.** Radiografía de proyección posteroanterior: el tamaño pulmonar no se encuentra gravemente comprometido, hay opacidades reticulares difusas. **B.** Reconstrucciones coronales de TAC: (a) aspecto anterior y (b) aspecto posterior de los hemitórax; respeto de la superficie subpleural en los ápices pulmonares, con opacidades reticulares subpleurales y bronquiectasias de tracción en las bases y aspecto posterior de ambos campos pulmonares. **C.** Cortes de TAC: (a) tercio superior, (b) tercio medio y (c) base del tórax; opacidades reticulares subpleurales difusas asociadas con bronquiectasias de tracción, las cuales son más evidentes en las bases pulmonares; no se identifica panal de abejas ni hallazgos que sugieran inconsistencia para el diagnóstico de NIU.



**Figura 3.** Patrón radiológico indeterminado para NIU. **A.** Radiografía de proyección posteroanterior: disminución del tamaño de los pulmones, hay opacidades reticulares difusas sin evidencia de gradiente, cardiomegalia y signos de hipertensión pulmonar precapilar. **B.** Reconstrucciones coronales de TAC: (a) aspecto anterior y (b) aspecto posterior de los hemitórax; estas proyecciones evidencian compromiso difuso anterior y posterior, con asimetría de los cambios, sin establecer un gradiente apicobasal. **C.** Cortes de TAC: (a) tercio superior, (b) tercio medio y (c) base del tórax; opacidades reticulares difusas subpleurales, asociadas con bronquiectasias de tracción, con asimetría de las alteraciones con mayor profusión en el lóbulo superior izquierdo, panal de abejas en parches y bronquiectasias de tracción. En este caso, las alteraciones se relacionan con un extenso proceso de fibrosis, sin hallazgos que sugieran un diagnóstico probable en una paciente sin antecedentes exposicionales o de enfermedad.



**Figura 4.** Patrón radiológico consistente con un diagnóstico alternativo a FPI. **A.** Radiografía de proyección posteroanterior: pulmones de tamaño normal, con un nódulo calcificado en la base pulmonar derecha y signos de hipertensión pulmonar precapilar. **B.** Reconstrucción coronal de TAC: se identifica una distribución subpleural y broncocéntrica de la enfermedad. **C.** Cortes de TAC: lóbulos superiores (a) e inferiores (b); parches de vidrio esmerilado de distribución subpleural y broncocéntrica compatibles con un patrón no FPI y con un diagnóstico diferencial más probable correspondiente a un patrón de neumonía de organización, el cual se confirmó por biopsia pulmonar.

Las bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción, en el contexto de un patrón NIU, tienen una localización periférica y pueden coexistir con el panal de abejas (2). Recientemente, se ha sugerido que las bronquiectasias de tracción en la FPI se producen, más que por la tracción mecánica secundaria a la cicatrización, por proliferación displásica bronquiolar secundaria al agotamiento de células madre alveolares; de tal forma que el proceso fisiopatológico de remodelación entre las bronquiectasias de tracción y el panal de abejas es compartido y continuo (6).

Apoyando el valor fisiopatológico del hallazgo de las bronquiectasias por tracción en la FPI, un análisis *post hoc* de los estudios clínicos INPULSIS mostró que los pacientes con patrón escanográfico de NIU posible, con bronquiectasias por tracción y que no habían sido sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica, tenían una progresión clínica y una respuesta al tratamiento con nintedanib similares a las de los sujetos con un patrón de NIU definitivo en la TAC o en la biopsia (7).

El patrón de NIU posible (bajo la clasificación previa de 2011) tiene un valor predictivo positivo de 62 % para

la identificación de NIU histopatológica, pero su especificidad y valor predictivo positivo pueden superar el 95 % si se suma a la presencia de una edad mayor de 60 años, de sexo masculino y de un puntaje total de bronquiectasias por tracción  $\geq 4$  (establecido por la sumatoria de las bronquiectasias de cada lóbulo: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave) (8, 9). En el caso de que exista el antecedente de tabaquismo y en ausencia de otras posibles causas de fibrosis pulmonar, el diagnóstico de FPI podría establecerse con confianza (10).

La Sociedad de Fleischner propuso un cambio en los criterios radiológicos de la FPI, dándole mayor peso al hallazgo de las bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción para el diagnóstico de la enfermedad, lo que sugiere que podría definirse la FPI con confianza en presencia de un patrón probable de NIU, en un contexto clínico adecuado en el que se descarte la existencia de causas secundarias, sin requerimiento de biopsia quirúrgica (**Tabla 1**) (10). La actual guía de diagnóstico de la FPI de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT acogió parcialmente los cambios, pero sugiere que los pacientes con patrón probable de NIU sean lle-

**Tabla 1.** Patrones radiológicos de NIU (2, 10)

Patrones	Hallazgos	Distribución
NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Panal de abejas.</li> <li>- Bronquiectasias o bronquiolectasias periféricas por tracción.</li> <li>- Ausencia de hallazgos que sugieran diagnóstico alternativo.</li> </ul>	Predominante basal y subpleural; con frecuencia es heterogénea.
Probable NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón reticular con bronquiectasias o bronquiectasias periféricas por tracción.</li> <li>- Panal de abejas ausente.</li> <li>- Ausencia de hallazgos que sugieran diagnóstico alternativo. Puede haber leve vidrio esmerilado sobre las áreas de reticulación.</li> </ul>	Predominante basal y subpleural; con frecuencia es heterogénea.
Indeterminado para NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón reticular sutil. Puede haber distorsión o vidrio esmerilado leve.</li> <li>- Evidencia de fibrosis que no sugiere una etiología específica.</li> </ul>	Predominante basal y subpleural.
Hallazgos consistentes con un diagnóstico alternativo	Hallazgos sugestivos de otro diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Predominante consolidación.</li> <li>- Opacidad en vidrio esmerilado pura extensa (sin exacerbación).</li> <li>- Mosaico de atenuación extenso.</li> <li>- Nódulos o quistes difusos.</li> <li>- Placas pleurales (considere la asbestosis).</li> <li>- Esófago dilatado (considere enfermedad del tejido conectivo).</li> <li>- Erosiones claviculares distales (considere artritis reumatoide).</li> <li>- Adenomegalias (evalúe otras etiologías).</li> <li>- Derrames pleurales o engrosamiento pleural (considere enfermedad del tejido conectivo o uso de medicamentos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis predominante en zona superior o media.</li> <li>- Predominante peribroncovascular o perilinfático con respeto subpleural.</li> </ul>

vados a una prueba complementaria, previa valoración de la probabilidad de NIU, ya sea con la evaluación de la citología del lavado bronquioalveolar o con la toma de biopsia pulmonar (2, 11).

### Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés con el presente artículo.

### Referencias

- Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):61-71.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
- Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM; UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax.* 2016;71(1):45-51.
- Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest.* 2015;147(2):450-9.
- Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: A spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):87.
- Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):78-85.
- Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017;72(5):424-9.
- Homer R, Lederer DJ. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis without a lung biopsy: honeycombing not required. *Thorax.* 2017;72(5):391-2.
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-53.
- Richeldi L, Wilson KC, Raghu G. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: bridging recommendations made by experts serving different societies. *Eur Respir J.* 2018;52(3). pii: 1801485.

# Neumonía intersticial usual

## Usual interstitial pneumonia

ELENA CHEVALIER CHOCKEE, MD;<sup>1</sup> JORGE LUÍS RODRÍGUEZ, MD;<sup>2</sup> JAVIER LEONARDO GALINDO, MD;<sup>3</sup>  
LILIANA ARIAS, MD;<sup>4</sup> CARLOS CELIS-PRECIADO, MD, MSc.<sup>5</sup>

El patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) fue descrito por primera vez en 1969 por Averill Liebow como una forma común de fibrosis pulmonar en adultos mayores (1). Por muchos años se identificó en biopsias quirúrgicas como una fibrosis del pulmón con la característica particular de presentar heterogeneidad geográfica (áreas de fibrosis alternadas con un parénquima sano) y temporal (áreas de fibrosis antigua de colágeno denso y zonas de nueva fibrosis expresadas en focos fibroblásticos) (1). Estos criterios se mantuvieron en la definición histológica del patrón NIU en el primer consenso multidisciplinario de clasificación de las neumonías intersticiales de 2002 (2).

En 2011, las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT revisaron la definición del patrón histológico de NIU y señalaron que debería incluir la presencia de fibrosis marcada con distorsión de la arquitectura pulmonar, con o sin panalización, de distribución subpleural o paraseptal, con fibrosis en parches y focos fibroblásticos, en ausencia de características que sugirieran un diagnóstico alternativo (granulomas, membranas hialinas, neumonía en organización, infiltrado inflamatorio intersticial alejado de la panalización o cambios centrados en la vía aérea) (**Figura 1**) (3, 4). Otros hallazgos (que no hacen parte de la definición diagnóstica, pero que pueden encontrarse) son los infiltrados linfocitarios y plasmocitarios intersticiales en parches, áreas con metaplasia de músculo liso e hipertrofia muscular de los vasos (5).

El diagnóstico diferencial histológico de NIU se realiza con otras causas de fibrosis pulmonar. La neumonía intersticial no específica (NINE) puede presentar focos fibroblásticos y panalización, aunque el compromiso temporal y geográfico de la fibrosis es homogéneo (4). La neumonitis por hipersensibilidad se acompaña de granulomas adyacentes a la vía aérea, pero puede presentarse como patrón de NIU con presencia de células gigantes multinucleadas aisladas (**Figura 2**). Las neumoconiosis también deben sospecharse dentro de los diferenciales; en este caso, la microscopía de polarización puede revelar partículas birrefringentes (9).

<sup>1</sup>Fellow de Neumología, Universidad de Panamá, Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá, Panamá.

<sup>2</sup>Patólogo, Departamento de Patología, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor instructor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario Mayor. Bogotá D. C., Colombia.

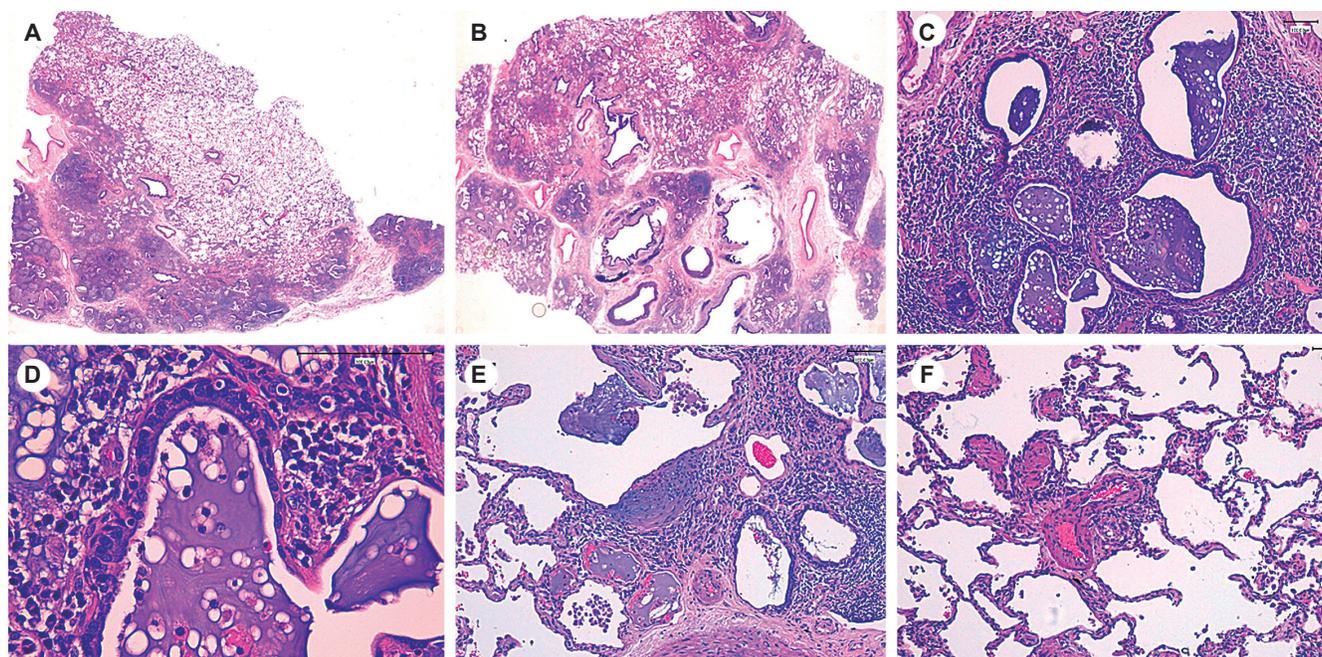
<sup>4</sup>Radióloga, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora *ad honorem* Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>5</sup>Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D. C., Colombia.

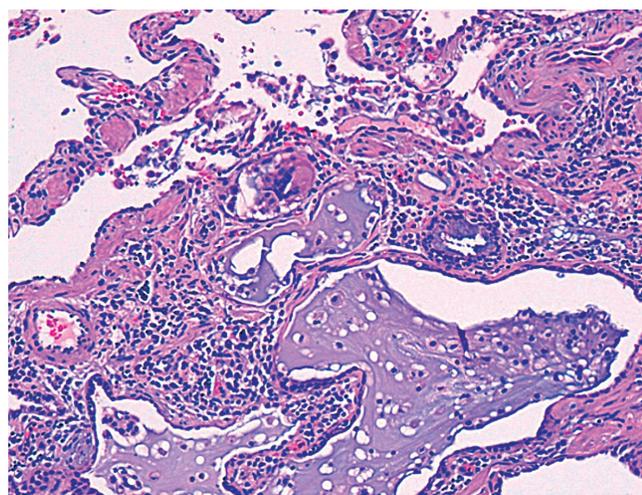
#### Autor de correspondencia

Carlos Celis-Preciado. Correo electrónico: [celisc@javeriana.edu.co](mailto:celisc@javeriana.edu.co).

Recibido: 8/9/2018. Aceptado: 9/12/2018.



**Figura 1.** Patrón histológico de NIU. **A.** Destrucción de la arquitectura pulmonar con áreas de fibrosis parenquimatosa predominantemente subpleural y áreas sanas (heterogeneidad geográfica). **B.** Destrucción de la arquitectura pulmonar con áreas de fibrosis paraseptal y áreas sanas (heterogeneidad geográfica). **C.** Panalización microscópica: quistes revestidos por el epitelio respiratorio con luz ocupada por mucina; se observa una inflamación mononuclear en relación con el área de panal de abejas. **D.** Panalización microscópica: revestimiento de tipo respiratorio con presencia de cilias. **E.** Focos fibroblásticos: proliferación subepitelial de tejido conectivo en regiones de transición entre el parénquima normal y las zonas de fibrosis. **F.** Engrosamiento de la pared de los vasos arteriales. Las biopsias transbronquiales generalmente no permiten un diagnóstico histopatológico confiable, por lo que se requieren múltiples biopsias quirúrgicas de 2 a 3 lóbulos y de 3 a 5 cm de tejido para el procesamiento histológico (6, 7). Recientemente, la criobiopsia ha emergido como una alternativa con menor morbilidad en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales; sin embargo, dada la estandarización que requiere el procedimiento y que las muestras que se obtienen son centrales, alejadas del compromiso subpleural de esta patología, su indicación no es clara por encima de la biopsia quirúrgica en el patrón de NIU (5, 7, 8).



**Figura 2.** Presencia de células gigantes multinucleadas aisladas en un patrón de NIU secundario a neumonitis por hipersensibilidad.

Ya que la definición del patrón histológico de NIU no diferencia los casos idiopáticos de los secundarios a exposiciones o enfermedades sistémicas, la Sociedad Fleischner de Radiología propuso una versión revisada de dichos criterios con el fin de hacerlos más específicos para la definición de NIU en el contexto de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (**Tabla 1**) (7, 10). Esta propuesta fue acogida por la guía de FPI de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018, en la que se recomendó clasificar los hallazgos histopatológicos de las biopsias como el patrón de NIU, patrón probable de NIU, patrón indeterminado para NIU y patrón de diagnóstico alternativo, haciendo las categorías consistentes con los patrones descritos en la tomografía de tórax, de tal forma que los conceptos se unifiquen para su evaluación en los grupos de discusión multidisciplinaria (**Tabla 2**) (5).

**Tabla 1.** Criterios histológicos de NIU asociada con FPI sugeridos por la Sociedad Fleischner y adaptados a las guías 2018 de las sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT (5, 7)

Patrones	Criterios específicos	Requerimientos
NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis densa que ocasiona remodelación de la arquitectura (cicatrización o panal de abejas).</li> <li>- Compromiso parcheado del pulmón por la fibrosis.</li> <li>- Distribución subpleural o paraseptal.</li> <li>- Focos fibroblásticos en los bordes de las cicatrices densas.</li> </ul>	Todos los criterios están presentes, sin hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo (p. ej. no NIU).
Probable de NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algunas características histológicas del patrón de NIU están presentes, pero en una medida que impide un diagnóstico definitivo.</li> <li>- Solo fibrosis en panal de abejas.</li> </ul>	Se presenta fibrosis que no alcanza a mostrar todos los criterios de NIU, sin hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo.
Indeterminado para NIU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis con o sin distorsión de la arquitectura, con características que favorecen un patrón distinto de NIU (fibrosis homogénea difusa, compromiso centrolobulillar, escasos granulomas o células gigantes multinucleadas) o características que favorecen la NIU secundaria a otra causa (hiperplasia linfoide o inflamación difusa).</li> <li>- Algunas características histológicas del patrón de NIU, pero con características que sugieren un diagnóstico alternativo.</li> </ul>	Evidencia de un proceso fibrosante, pero con hallazgos que están más a favor de un patrón no NIU o de NIU no asociada con FPI.
Hallazgos consistentes con un diagnóstico alternativo	<p>Patrón de NIU con hallazgos adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daño alveolar difuso prominente o neumonía en organización: considerar exacerbación aguda de NIU.</li> <li>- Granulomas: considerar neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, infección.</li> <li>- Infiltrado celular inflamatorio intersticial marcado lejos de las áreas de NIU: considerar neumonitis por hipersensibilidad.</li> </ul> <p>Patrón no NIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgos de otras enfermedades intersticiales fibrosantes: neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial no específica, neumonía en organización, fibroelastosis pleuroparenquimatosa, histiocitosis de células de Langerhans, fibrosis intersticial relacionada con el cigarrillo.</li> </ul>	Presencia de rasgos o hallazgos indicativos de otras enfermedades intersticiales fibrosantes.

**Tabla 2.** Diagnóstico de FPI basado en los patrones radiológicos e histológicos (5)

Sospecha de FPI	Patrón radiológico			
	NIU definitiva	NIU probable	Indeterminado para NIU	Diagnóstico alternativo
NIU definitiva	FPI	FPI	FPI	FPI (probablemente)*/no FPI
NIU probable	FPI	FPI	FPI (probablemente)*	No FPI
Patrón histológico Indeterminado para NIU	FPI	FPI (probablemente)*	Indeterminado**	No FPI
Diagnóstico alternativo	No FPI	No FPI	No FPI	No FPI

\*FPI es probable si se presenta cualquiera de las siguientes características:

- Bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción leves en cuatro o más lóbulos o moderadas a graves en dos o más lóbulos, en un hombre mayor de 50 años o en una mujer mayor de 60 años.
- Reticulación extensa (>30 %) en mayores de 70 años.
- Aumento de neutrófilos o ausencia de linfocitosis en citología de lavado bronquioalveolar.
- La discusión multidisciplinaria llega a un diagnóstico confiable de FPI.

\*\*Indeterminado: sin una biopsia adecuada es poco probable que sea FPI. Con una biopsia adecuada se puede reclasificar a un diagnóstico más específico después de una discusión multidisciplinaria o una consulta adicional.

## Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés con el presente artículo.

## Referencias

1. Liebow A, Carrington CB. The interstitial pneumonias. En: Simon M, Potchen EJ, Le May M (editores). *Frontiers of pulmonary radiology: pathophysiologic, roentgenographic and radioisotopic considerations*-Proceedings of the Symposium sponsored by Harvard Medical School, April 21-22, 1967. Nueva York: Grune & Stratton; 1969. p. 102-141.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
4. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(7):901-15.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
6. Leslie KO, Wick MR. *Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach*. 3.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2018.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
8. Bango-Álvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, Fernández-Fernández L, Prieto A, Sánchez I, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases – how to do it. *ERJ Open Res*. 2017;3(1). pii: 00148-2016.
9. Katzenstein ALA. *Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease: a practical guide for surgical pathologists*. 1.ª edición. Nueva York: Springer; 2016.
10. Smith ML. Update on pulmonary fibrosis: not all fibrosis is created equally. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(3):221-9.

# Neumonitis de hipersensibilidad asociada con exposición a ácido oxálico: partiendo de un caso

## Hypersensitivity pneumonitis associated with exposure to oxalic acid: based on a case

LUCY MARITZA PÉREZ LUGO, MD;<sup>1</sup> KAREN VIVANCO PAYARES, MD;<sup>1</sup> JENNIFER LOBELO ANGULO, MD;<sup>1</sup> KATYA VELÁSQUEZ, MD;<sup>1</sup> LOURDES VARELA PRIETO, MICB.;<sup>2</sup> ERNESTO SANTIAGO, MD.<sup>3</sup>

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la neumonitis de hipersensibilidad (NH; alveolitis alérgica extrínseca) es una enfermedad inmunológica pulmonar causada por una respuesta inmunitaria exagerada a la inhalación de partículas químicas u orgánicas que afectan los alvéolos, bronquiolos terminales e intersticio alveolar. No existen casos reportados de asociación ácido oxálico-neumonitis de hipersensibilidad; además, el infradiagnóstico contribuye al mal pronóstico de la enfermedad, lo que motivó a la presentación del caso.

**DESCRIPCIÓN DEL CASO:** se trata de una paciente de 35 años de edad con cuadro de disnea y tos seca crónica después de la exposición no laboral a ácido oxálico, pruebas de función pulmonar con patrón restrictivo, tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax con patrón sugestivo de NH y biopsia pulmonar de un granuloma tipo colesterol. Se inició el tratamiento sin respuesta, se solicitó trasplante de pulmón actualmente en lista de espera.

**DISCUSIÓN:** la paciente cumplió criterios para NH sugeridos por Semin y colaboradores (2012), una vez se retiró de noxa no hubo mejoría de los síntomas, así como tampoco presentó mejoría con el uso de corticosteroides, se considera que el diagnóstico y tratamiento tardíos son elementos que modificaron la respuesta al mismo y finalmente alteraron el pronóstico. El trasplante mejora la supervivencia de los pacientes a corto y mediano plazo.

**Palabras clave:** neumonitis de hipersensibilidad, disnea crónica, ácido oxálico.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Hypersensitivity pneumonitis (HSP; extrinsic allergic alveolitis) is an immunological pulmonary disease caused by an exaggerated immune response to chemical or organic particles inhalation affecting alveoli, terminal bronchioles and alveolar interstitium. There are no reported cases associating oxalic acid-hypersensitivity pneumonitis. In addition, the infra-diagnosis contributes to the poor disease prognosis, which is the reason to present the case.

**CASE DESCRIPTION:** A 35-year-old patient with dyspnea and chronic dry cough after non-occupational exposure to oxalic acid, pulmonary function tests with restrictive pattern, chest high-resolution computed tomography (HRCT) suggestive of HSP and lung biopsy of a granuloma type cholesterol. Treatment is initiated without response, lung transplant requested currently is on waiting list.

<sup>1</sup>Residente de Medicina Interna, Universidad Libre seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup>Microbióloga, Magíster en Administración y Supervisión Educativa, asesora metodológica, docente asociada a la Universidad Libre Seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

<sup>3</sup>Médico Internista, Neumólogo. Servicio de Neumología, Clínica General del Norte. Docente asociado a la Universidad Libre Seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

**Autor de correspondencia**

Lucy Maritza Pérez. Correo electrónico: [lucyperezlugo@outlook.com](mailto:lucyperezlugo@outlook.com).

**Recibido:** 11/4/2019. **Aceptado:** 25/5/2019.

DISCUSSION: The patient met criteria for HSP suggested by Semin et al. (2012), once noxa retired there was no symptoms improvement, as well as the one use of corticoids, the diagnosis and treatment are considered late, elements which modified the response to it and finally altered the prognosis, the transplant improves the survival of patients in the short and medium term.

**Keywords:** Pneumonitis of hypersensitivity, chronic dyspnea, oxalic acid.

## Introducción

La neumonitis de hipersensibilidad (NH; alveolitis alérgica extrínseca) se define como una enfermedad inmunológica pulmonar causada por una respuesta inmunitaria exagerada a la inhalación de partículas químicas u orgánicas que afecta los alvéolos, bronquiolos terminales e intersticio alveolar (1). La característica primordial es el predominio inflamatorio linfocítico y granulomatoso desproporcionado en el parénquima pulmonar por la inhalación repetida de antígenos en forma de aerosol, en un individuo previamente sensibilizado (1, 2). Según su evolución, puede ser aguda o crónica; esta última puede avanzar a fibrosis pulmonar, que constituye una enfermedad incapacitante (3).

Sus primeras descripciones ocurrieron en 1962 cuando se le acuñó el término *pulmón granjero* por Pepys y colaboradores (4), y fueron ellos quienes realizaron la primera asociación entre las precipitinas del suero de heno y los extractos de moho con la neumonitis de hipersensibilidad (4); desde ese momento, múltiples agentes causales se han descrito, tanto orgánicos (antígenos fúngicos, protozoales, bacterianos y animales) como inorgánicos (químicos de bajo peso molecular y metales) (5).

Su prevalencia es de 0,9 casos por 100 000 habitantes (6) y constituye el 1,5 % a 12 % de todas las enfermedades pulmonares intersticiales (7); dicha prevalencia baja explica la tasa alta de subdiagnóstico; además, su principal asociación a nivel mundial se encuentra en del área ocupacional (5); los granjeros son los más afectados con 1,3 %-12,9 % (8, 9), seguidos de los cuidadores de palomas con 8 %-10,4 % (10, 11), así como las personas con exposiciones no laborales tales como el tabaco con 5,2 % (12), nadadores de piscinas con 27 % (13) y personas expuestas a aires acondicionados contaminados con 15 % (14), algo muy común en el

medio. La no asociación del antígeno químico ácido oxálico como un agente causante de la enfermedad en la literatura mundial motiva la publicación académica.

## Presentación del caso

Es una paciente femenina de 35 años, con cuadro clínico de 5 años, caracterizado por tos seca persistente, ocasionalmente con expectoración hialina, agravada por factores ambientales (polvo), asociada con escala modificada de disnea (mMRC) 3. Se manejó inicialmente por alergología como *bronquitis alérgica*: anticolinérgicos, corticosteroides inhalados, agonistas  $\beta_2$  y antihistamínicos sin respuesta. Tenía un antecedente de exposición ambiental a ácido oxálico cada 8 días por 3 años con el cual lavaba el baño sin la debida protección hasta hace 5 años. En el examen físico en su primera consulta se encontraron signos vitales que constan de pulsioximetría 95 % sobre el nivel del mar, frecuencia cardíaca (FC) de 65 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria (FR) de 16 respiraciones por minuto (rpm), presión arterial (PA) de 100/60 mm Hg, peso de 64 kg y una talla de 1,52 m para un índice de masa corporal (IMC) de 27,7, y auscultación pulmonar con crépitos espiratorios en los dos tercios inferiores de ambos campos pulmonares.

Con lo anterior se procedió a realizar pruebas de función pulmonar, en las que se encontraron espirometría de volumen espiratorio forzado el primer segundo/capacidad vital forzada ( $VEF_1/CVF$ ): 88, con  $CVF$  predicha para la edad y sexo 3,18, con pre- $\beta_2$  1,77 y pos- $\beta_2$  1,78, lo cual sugiere una restricción moderadamente grave no reversible; volúmenes pulmonares con capacidad pulmonar total (TLC) predicha para la edad y sexo 4,43, con pre- $\beta_2$  2,95 y pos- $\beta_2$  2,92, lo cual sugiere una restricción moderada sin atrapamiento de aire con resistencias conservadas y capacidad de difu-

sión pulmonar (DLCO) teórica de 18,66 (en este caso, 10,27) para una disminución moderada. Se obtuvo una tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax (**Figura 1**) con múltiples nódulos centrolobulillares, engrosamiento peribroncovascular, opacidades reticulares y vidrio esmerilado subpleural y bibasal compatibles con NH crónica frente a neumonía intersticial usual (NIU), para lo cual se indicó una biopsia con videotoracosopia (**Figura 2**) en la que, debido a los granulomas e infiltrado de predominio linfocítico, se sospechó NH.



**Figura 1.** TACAR de tórax, nódulo centrolobulillar, engrosamiento peribroncovascular, opacidades reticulares y vidrio esmerilado subpleural y bibasal sugestivo de NH crónica o NIU.

Se inició el manejo con prednisolona a 1 mg/kg/día por un mes; posteriormente, se inició el desescalamiento a 6 meses; al final del tratamiento, la paciente refirió empeoramiento del cuadro basal con aparición de episodios de hipertensión, depresión, estrías y episodios de hiperglucemia atribuidos al uso de corticosteroides, por lo cual se suspendieron. Ante la presencia de fibrosis se optó en junta médica por neumología el inicio de pirfenidona frente a rituximab, pero hubo una negativa por parte de la paciente ante sus fuertes deseos de gestación, por lo cual el servicio de neumología indicó el trasplante pulmonar con el fin de mejorar la supervivencia. Actualmente se encuentra en lista de espera para el trasplante ortotópico.

### Discusión

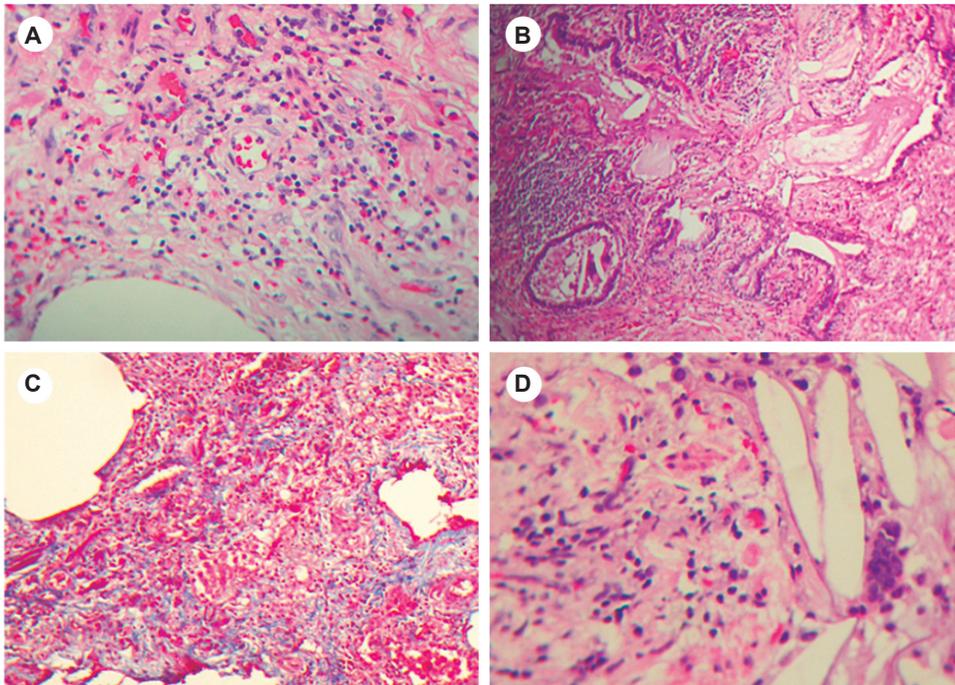
En el anterior caso, la paciente se había expuesto al ácido oxálico, un producto químico que hace parte de los ácidos dicarboxílicos y el cual se encuentra ampliamente distribuido en productos de aseo, cuya comercialización no se encuentra regulada, a pesar de que la relación de NH y el grupo químico está plenamente identificada; sin embargo, los casos reportados de este agente específico (ácido oxálico) como causante de la enfermedad son nulos, lo cual motiva el reporte del caso. Actualmente existen criterios diagnósticos, pero ninguno ha sido validado (15); se ha propuesto para las formas crónicas los criterios diagnósticos expresados en la **Tabla 1**; los cambios sugestivos en la biopsia pulmonar comprenden fibrosis pulmonar variable, destrucción de la arquitectura pulmonar, e infiltración linfocítica y mononuclear con granulomas asociados.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de NH

Evidencia de exposición y anticuerpos específicos contra el antígeno
Comportamiento clínico de una enfermedad pulmonar intersticial
Linfocitosis en el lavado bronquioalveolar
Opacidades de vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares mal definidos y atenuación de mosaico en imágenes inspiratorias y de atrapamiento de aire en imágenes de TAC espiratorias
Patrón restrictivo en espirometría asociado con hipoxemia y DLCO disminuido
Biopsia de pulmón con cambios sugestivos

Tomado de: Selman M et al. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(05):543-54.

A la paciente estudiada de forma tardía se le identificaron 5 criterios de los 6 antes descritos, por lo que se contextualiza como una enfermedad pulmonar de hipersensibilidad. El retiro del antígeno agresor no configura cambios de mejoría y la enfermedad evoluciona a más de 6 meses, lo que constituye por definición una enfermedad crónica; se inició la segunda línea con corticosteroides sistémicos a dosis moderada con evolución tórpida, una forma fenotípica poco común, ya que la mayoría de pacientes responde a la inmunosupresión (16), por lo que se optó por terapia de cuarta línea con



**Figura 2.** Coloración hematoxilina-eosina de la biopsia pulmonar. **A.** 40 X, infiltrado intersticial a base de linfocitos, histiocitos, plasmocitos y eosinófilos. **B.** 10 X, compromiso bronquiolar. **C.** 10 X, fibrosis intersticial en parches. **D.** 100 X, granuloma tipo colesterol.

trasplante pulmonar ante la negativa de la paciente a otras terapias; esta opción terapéutica posee una tasa de recurrencia de solo 6 % (17) y una tasa de supervivencia a 5 años del 89 % (17), por lo que constituye la terapia idónea para impactar en mortalidad cuando se han agotado otros recursos.

### Conclusiones

La NH representa una reacción inmunológica a un agente inhalado, con una prevalencia muy baja que justifica su infradiagnóstico. Una amplia gama de ocupaciones con contacto de antígenos orgánicos e inorgánicos aumenta el riesgo de desarrollar NH; el diagnóstico precoz es importante, por la reversibilidad inicial. En el caso descrito, el diagnóstico se realiza de forma tardía, lo que impacta en la cronicidad y evolución de los síntomas, con poca respuesta a las terapias iniciales, por lo que se indica una terapia con trasplante pulmonar, el cual posee una alta tasa de éxito con respecto a mortalidad y recurrencia.

### Referencias

1. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):237–50.
2. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):151-63.
3. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-9.
4. Pepys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM. Precipitins Against Extracts of Hay and Moulds in the Serum of Patients with Farmer's Lung, Aspergillosis, Asthma, and Sarcoidosis. *Thorax*. 1962;17(4):366.
5. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016;71(6):765–79.
6. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM*. 2007;100(4):233-7.
7. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl*. 2001;32:114s–118s.

8. Stanford CF, Hall G, Chivers A, Martin B, Nicholls DP, Evans J. Farmer's lung in Northern Ireland. *Br J Ind Med.* 1990;47(5):314-6.
9. Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompré C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax.* 1988;43(6):429-35.
10. Banham SW, Mcsharry C, Lynch PP, Boyd G. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeders' disease among Scottish pigeon fanciers. *Thorax.* 1986;41:274-8.
11. Rodríguez de Castro F, Carrillo T, Castillo R, Blanco C, Díaz F, Cuevas M. Relationships Between Characteristics of Exposure to Pigeon Antigens. *Chest.* 1993;103(4):1059-63.
12. Huuskonen MS, Husman K, Jarvisalo J, Kotimaa M, Kuusela T, Nordman H, et al. Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Ind Med.* 1984;41:77-83.
13. Rose CS, Martyny JW, Newman LS, Milton DK, King TE, Beebe JL, et al. "Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health.* 1998;88(12):1795-800.
14. Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis Due to Contamination of an Air Conditioner. *N Engl J Med.* 1970;283(6):271-6.
15. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997;111(3):534-6.
16. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, Diagnosis, and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(05):543-54.
17. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015;147(6):1558-65.