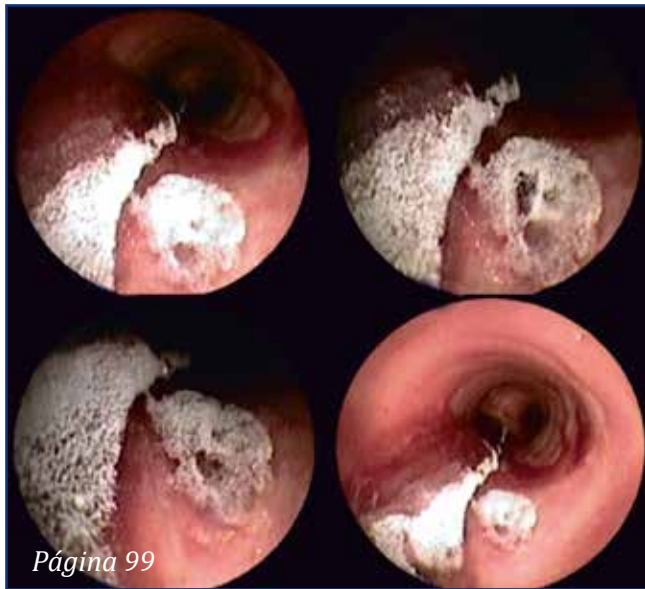


REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 26 No. 2 AÑO 2014



EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Estudios de costos. *Página 61*

Artículo original

Análisis de costo-efectividad budesonida/formoterol bajo terapia SMART® versus fluticasona/salmeterol en dosis fijas, para el tratamiento de pacientes con asma persistente moderada a grave. *Página 63*

Análisis del impacto presupuestal de mometasona/formoterol en enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia. *Página 72*

Artículo de revisión

Oscilometría de impulso en adultos: una prueba de función pulmonar complementaria. *Página 80*

Clubes de revista

Simvastatina para la prevención de exacerbaciones en EPOC moderada a grave. *Página 106*

PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 26 N° 2 AÑO 2014

Carrera 7 Bis N° 123 - 52 Oficina 202 Bogotá, D.C. - Colombia

Teléfono: 322 23 35 Celular: 310 666 7021

E-mail: administracion@asoneumocito.org ó asoneumocito@asoneumocito.com

Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2013 – 2015

PRESIDENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

VICEPRESIDENTE

Dr. Diego Hernando Pardo Pinzón

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

TESORERO

Dr. Harol Trujillo Bocanegra

TESORERO SUPLENTE

Dr. Nelson Páez Espinel

FISCAL

Dr. Alejandro Casas Herrera

FISCAL SUPLENTE

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Gustavo Gómez Correa

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dr. Maximiliano Parra

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dra. Olga Leonor Pinto

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Pablo Ramón Gil Torres

COMITÉ EDITORIAL

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

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

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

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

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



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

IMPRESIÓN
EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

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

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

Neumología

VOLUMEN 26 N° 2 AÑO 2014

CONTENIDO

EDITORIALES

- Estudios de costos.....61
Dario Londoño

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis de costo-efectividad budesonida/formoterol bajo terapia SMART® versus fluticasona/salmeterolen dosis fijas, para el tratamiento de pacientes con asma persistente moderada a grave63
Martín Romero, Lina Huérfano, Rubén Contreras, Oswaldo Sánchez, Angie Upegui
- Análisis del impacto presupuestal de mometasona/formoterol en enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia.....72
Jacqueline Pavia, Elkin V. Lemos, Margarita Restrepo, Fidel Lozano

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Oscilometría de impulso en adultos: una prueba de función pulmonar complementaria80
Germán Díaz Santos, Gustavo Adolfo Hincapié, Jorge Ordóñez, Carlos Awad

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente92
Ángela Patricia Marriaga A., Rafael Conde Camacho, Mauricio Durán S., Ángela Giraldo M., Jacqueline Mugnier, Hugo Herrera
- Aspergilosis invasiva con compromiso de tráquea.....99
Carol Salcedo, Fredy Rivera Sotto, Giovani Lastra

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Signo del aire creciente104
Ana Cristina Manzano, Pablo Ramón Gil Torres, Carlos Andrés Celis Preciado

CLUBES DE REVISTA

- Simvastatina para la prevención de exacerbaciones en EPOC moderada a grave.....106
Karen Navarro Pérez, Carlos Celis Preciado

Neumología

VOLUMEN 26 N° 2 AÑO 2014

CONTENTS

EDITORIALS

- Economic studies.....61
Darío Londoño

ORIGINAL ARTICLES

- Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol under SMART® therapy versus fixed-dose fluticasone/salmeterol for the treatment of patients with moderate-to-severe persistent asthma..... 63
Martín Romero, Lina Huérfano, Rubén Contreras, Oswaldo Sánchez, Angie Upegui
- Analysis of the economic impact of mometasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease in Colombia 72
Jacqueline Pavia, Elkin V. Lemos, Margarita Restrepo, Fidel Lozano

TOPICS REVIEW

- Impulse oscillometry in adults: a complementary lung function test 80
Germán Díaz Santos, Gustavo Adolfo Hincapié, Jorge Ordóñez, Carlos Awad

CASE REPORTS

- Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent patient.....92
Ángela Patricia Marriaga A., Rafael Conde Camacho, Mauricio Durán S., Ángela Giraldo M., Jacqueline Mugnier, Hugo Herrera
- Invasive aspergillosis with tracheal involvement 99
Carol Salcedo, Fredy Rivera Sotto, Giovani Lastra

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Air crescent sign 104
Ana Cristina Manzano, Pablo Ramón Gil Torres, Carlos Andrés Celis Preciado

JOURNAL CLUBS

- Simvastatin for the prevention of exacerbations of moderate-to-severe COPD..... 106
Karen Navarro Pérez, Carlos Celis Preciado

Estudios de costos

Economic studies

DARÍO LONDOÑO, MD., MSc.

Causa gran emoción ver que cada día más se avanza en la toma de decisiones de manera más razonada, teniendo en cuenta las alternativas disponibles en el país, la efectividad y seguridad de las mismas y el impacto de estas tecnologías sobre la mejor manera de invertir dinero en el sistema de salud para lograr los mayores beneficios al menor costo.

En concordancia con ello, en este número de la revista se publican dos tipos de análisis económicos. El primero de ellos corresponde a una comparación entre costos y desenlaces, estos últimos medidos en términos de hospitalizaciones evitadas y meses libres de exacerbaciones graves, en la que se cotejan dos estrategias de manejo para pacientes con asma; y el segundo es un estudio de impacto presupuestal de la inclusión de una terapia en la atención de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Al efectuar un análisis de costo/desenlace, es importante definir los comparadores, hecho que ciertamente se evidencia en el documento respectivo, al mismo tiempo que

debe existir una medición de costos y desenlaces para cada una de las alternativas, lo que también está descrito en el artículo, y finalmente, incluir el horizonte temporal, que fue de un año, y la perspectiva desde la que se realiza el análisis, que en este caso fue la del sistema de salud colombiano. Luego de definir estos aspectos, conviene revisar las fuentes de información para los desenlaces y para los costos, verificando la claridad y transparencia de la selección y determinación de datos, los cuales se documentan de manera concisa en el primer estudio. Con base en las premisas previas se puede considerar que este estudio está bien desarrollado y que sus resultados pueden tenerse en cuenta, si bien cabe resaltar que está financiado por la empresa dueña de la terapia que resultó ser más costo-efectiva.

El segundo estudio, por su parte, corresponde a un análisis de impacto del presupuesto, en el que se revisa el costo de inclusión de una nueva tecnología en el sistema general de seguridad social del país, para lo cual es pertinente determinar

Médico Internista, Neumólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Correo electrónico: dario.londono@gmail.com

Recibido: 15/02/14. Aceptado: 20/02/14.

la población a la cual se enfocará, pues será la que recibirá o tendrá opción de recibir la nueva terapia, y luego se determinará la situación actual de costos de manejo de la enfermedad sin esta terapia y posterior a su inclusión. De nuevo, es preciso mencionar que este estudio fue realizado por la empresa propietaria del producto, y aunque parece tener todos los elementos necesarios

para desarrollarlo, no es claro el impacto de la inclusión de la nueva tecnología y la disminución de las ya existentes, y se asume que no hay disponibles, en el sistema de seguridad social en salud, ninguna de las otras terapias, cuando se sabe con exactitud que se están usando y están siendo pagadas a través de recobros, hecho que ameritaría mayor análisis.

Análisis de costo-efectividad budesonida/formoterol bajo terapia SMART® versus fluticasona/salmeterolen dosis fijas, para el tratamiento de pacientes con asma persistente moderada a grave

Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol under SMART® therapy versus fixed-dose fluticasone/salmeterol for the treatment of patients with moderate-to-severe persistent asthma

MARTÍN ROMERO, MD., MSc., PHD. (c)⁽¹⁾; LINA HUÉRFANO, ODon., MSc.; RUBÉN CONTRERAS, MD.⁽²⁾; OSWALDO SÁNCHEZ, MD.⁽¹⁾; ANGIE UPEGUI, Econ., MSc.⁽¹⁾

Resumen

OBJETIVO: comparar la costo-efectividad de budesonida/formoterol bajo la terapia SMART® (160/4,5 µg una inhalación cada 12 horas) versus fluticasona/salmeterol en dosis fijas (25/125 µg dos inhalaciones cada 12 horas), en el manejo de pacientes con asma persistente moderada y persistente grave, o que se encuentren en el escalón terapéutico tres.

MÉTODOS: mediante un modelo de Markov que simularon los estadios clínicos de un paciente con asma, en un horizonte temporal de un año y una cohorte hipotética de 100 pacientes. Se evaluó la costo-efectividad tomando como desenlaces las hospitalizaciones evitadas y los meses libres de exacerbaciones graves. Los usos y costos relacionados con cada uno de los estados fueron calculados desde la perspectiva del tercer pagador, a partir de información obtenida de las bases de datos de uso de los servicios de aseguradores colombianos, a precios de 2013 y validados por especialistas. Se realizó un análisis de sensibilidad univariado y probabilístico multivariado.

RESULTADOS: la terapia SMART redujo el número de hospitalizaciones en 5,7 frente a la terapia de dosis fija de salmeterol/fluticasona. La cantidad de meses libres de exacerbaciones para dicha terapia fue de 1.127 frente a 1.087 de salmeterol/fluticasona.

CONCLUSIÓN: el uso de budesonida/formoterol bajo la terapia SMART permite reducir los costos totales de manejo y mantenimiento, con lo cual se logra disminuir significativamente el número de hospitalizaciones y aumentar los meses libres de exacerbaciones, demostrando que es una opción más costo-efectiva que su comparador, en el contexto colombiano.

Palabras clave: costo-efectividad, asma, budesonida/formoterol, exacerbaciones, hospitalizaciones evitadas.

Abstract

OBJECTIVE: to compare the cost-effectiveness of budesonide/formoterol under SMART® therapy (160/4,5 µg one inhalation every 12 hours) versus fluticasone/salmeterol at fixed dose (25/125 µg two inhalations every 12 hours), in the management of patients with moderate persistent and severe persistent asthma, or who are at the third therapeutic step.

METHODS: cost-effectiveness was assessed through a Markov model that simulated the clinical stages of a patient with asthma, over a time horizon of one year and with a hypothetical cohort of 100 patients. Cost-effectiveness was assessed by taking avoided hospitalizations and months free from severe exacerbations as outcomes. The uses and costs related with each stage were calculated from the perspective of a third-party payer, beginning with information obtained from the databases of

⁽¹⁾Fundación Salutia Centro de investigaciones económicas, de gestión y tecnologías en salud. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Medico Internista, Neumólogo.

Correspondencia: Fundación Salutia - Centro de Investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud. Bogotá, Colombia. Carrera 71B No. 116^a-12, Ponteviedra. Correo electrónico: martromero@gmail.com. Tel.: 6 13 46 09, cel.: 310 785 22 49.

Recibido: 10/01/14, Aprobado 20/02/14.

Colombian insurance service providers, at 2013 prices, and validated by specialists. An univariate and multivariate probabilistic sensitivity analysis was carried out.

RESULTS: SMART therapy reduced the number of hospitalizations by 5,7 with regard to fixed-dose salmeterol/fluticasone therapy. The number of months free of exacerbations for such therapy was 1.127, whereas that of salmeterol/fluticasone was 1.087.

CONCLUSION: the use of budesonide/formoterol under SMART therapy reduces the total costs of management and maintenance, which significantly reduces the number of hospitalizations and increases the months without exacerbations. Thus, this treatment mode proves to be a more cost-effective option than salmeterol/fluticasone in the Colombian context.

Keywords: cost-effectiveness, asthma, budesonide/formoterol, exacerbations, avoided hospitalizations.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica que se manifiesta por la obstrucción variable del flujo aéreo, cuyo principal mecanismo fisiopatológico involucrado es la inflamación de las vías respiratorias. Se caracteriza por periodos de estabilidad (control del asma) y periodos de exacerbaciones de diferentes niveles de gravedad (1, 2) (leve, moderada y grave), y tiene, además, alto impacto en la salud pública, pues se estima que afecta entre el 5 y 10% de la población mundial adulta (3).

El objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad previniendo las exacerbaciones y las obstrucciones crónicas del flujo aéreo, y así reducir la mortalidad (4). El tratamiento tiene un componente no farmacológico y uno farmacológico que se organiza en dos grupos de medicamentos: los controladores, capaces de reducir la inflamación en las vías respiratorias, y los aliviadores, en los que se incluyen los broncodilatadores clasificados por su tiempo de acción. El tratamiento no farmacológico se asocia con un conjunto de acciones que tienen por objetivo evitar la aparición de síntomas como el control ambiental y el cambio en el estilo de vida del paciente.

El paciente asmático puede ser clasificado según criterios clínicos y paraclínicos establecidos en: asma intermitente, asma persistente leve, asma persistente moderada y asma persistente grave, tal como lo recomienda la *Global Initiative for Asthma* (GINA) en su guía titulada *Global strategy for asthma management and prevention 2011* (5). La

aproximación de tratamiento de la guía considera que en pacientes con asma persistente moderada y persistente grave recién diagnosticados, y en quienes no se logra el control de la enfermedad en los escalones de tratamiento uno y dos, se debe iniciar un esquema de dosis fijas de corticosteroide inhalado (ICS) como terapia de mantenimiento, asociado a un β_2 agonista de larga acción (LABA) al que se asocia un β_2 agonista de acción corta (SABA), para ser utilizado en el alivio de los síntomas, según sea necesario (5, 6).

La efectividad y seguridad de la combinación ICS/LABA como terapia de mantenimiento en pacientes con asma, ha sido evaluada en diversos estudios; en los que dicha combinación resulta más efectiva que la aplicación de solo corticoides y su uso en inhaladores separados (7-9). En Colombia se dispone de dos inhaladores de combinación ICS/LABA: budesonida/formoterol (bud/for) (Symbicort® de AstraZeneca, Lund, Suecia) y fluticasona/salmeterol (flu/sal) (Seretide® de GlaxoSmithKline, Brentford, Reino Unido). Los dos tratamientos pueden ser formulados en dosis fijas asociados a un SABA. Sin embargo, con la primera terapia se cuenta con una ventaja adicional, ya que el formoterol puede ser utilizado como medicamento aliviador de los síntomas producidos por el asma, lo que evita la necesidad de contar con dos medicamentos separados.

Para este tipo de esquema de tratamiento se ha desarrollado un sistema de aplicación denominado terapia SMART®, la cual surge como un tipo de tratamiento que combina el esquema de manteni-

miento con el de alivio de los síntomas en un mismo inhalador, mediante un sistema de liberación controlada bajo un dispositivo especial que asegura su efectividad. Dicho dispositivo se comercializa en Colombia con la marca Symbicort SMART® Turbuhaler (AstraZeneca) para ser usado en pacientes mayores de 12 años (10-12).

A pesar del uso de dichos tratamientos, en algunos pacientes el control de la enfermedad no es total y persiste el riesgo de nuevas exacerbaciones. Es entonces cuando la disminución de estos eventos se torna en un punto fundamental de las intervenciones, las cuales podrían ser cuantificadas en términos de hospitalizaciones evitadas y/o tiempo libre de exacerbaciones graves medido en meses (MLE-meses libres de enfermedad) (5, 13), debido a que el desarrollo de exacerbaciones no sólo afecta la calidad de vida de los pacientes, sino que genera un gasto significativo en recursos médicos, en los que están incluidos los costos de medicación, visitas no programadas, atención en servicios de urgencias y hospitalizaciones (14).

La posibilidad de contar con bud/for bajo la terapia SMART facilita el manejo del paciente, dado que en un dispositivo único se cuenta con el manejo de mantenimiento y el tratamiento alivia-

dor para ser usado al inicio de una crisis, y según ha sido documentado por diferentes estudios (2, 3) mejora la efectividad; sin embargo, presenta mayores costos que su comparador. Por tanto, el objetivo de este estudio es realizar una evaluación económica que permita analizar sus beneficios, comparando efectividad y costos en el contexto colombiano, de manera que puedan tomarse decisiones frente a su cubrimiento dentro del sistema de salud del país.

Metodología

Se realizó una evaluación económica tipo costo-efectividad comparando bud/for bajo la terapia SMART versus flu/sal a dosis fijas, que es la tecnología alternativa más similar disponible en Colombia, tomando como desenlaces de interés el tiempo libre de enfermedad ganado, medido en meses sin presentar exacerbaciones y las hospitalizaciones evitadas, en un horizonte temporal de un año y desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. Se tomó exacerbación grave como “el deterioro del asma que genera una hospitalización o tratamiento en sala de emergencias o la necesidad de tomar esteroides por más de tres días” (15), para lo que se diseñó un modelo económico tipo cadenas de Markov con ciclos mensuales.

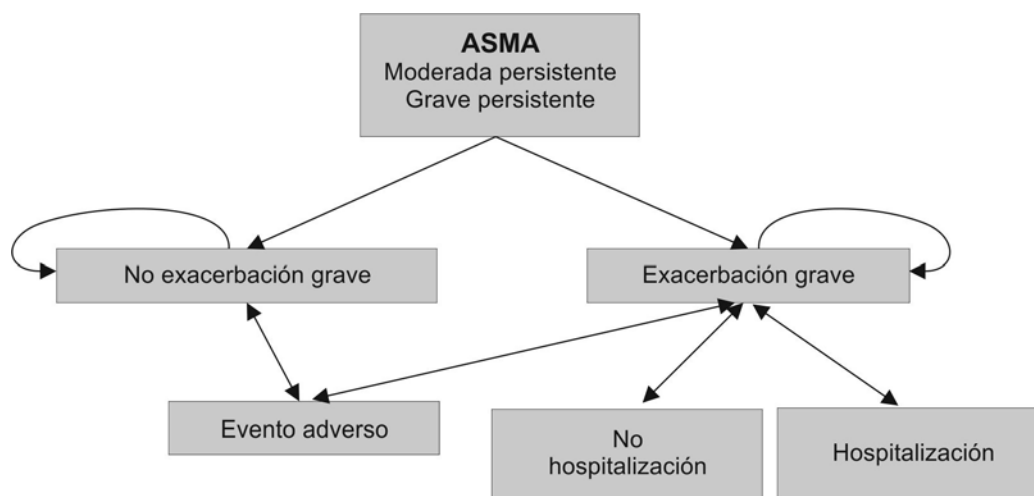


Figura 1. Modelo de Markov.

El modelo parte de un paciente que presenta asma persistente moderada o asma persistente grave, quien se encuentra en el escalón tres de tratamiento (5) y puede o no sufrir exacerbaciones que requieran o no hospitalización, y que en cualquier momento puedan desencadenar un evento adverso (figura 1).

Para el cálculo de los desenlaces se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia sobre la efectividad y seguridad, tanto para bud/for SMART como para flu/sal en dosis fijas. Esta revisión permitió estimar los datos de efectividad requeridos del artículo publicado por Kuna y colaboradores (3) en donde se reporta el seguimiento a pacientes durante seis meses en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico en 16 países para grupos de intervención, comparando dosis fijas de flu/sal y dosis fijas de bud/for frente a bud/for bajo la terapia SMART, para un total de 3.335 pacientes. De igual manera, del estudio de revisión de Lasserson y colaboradores (8), en el cual se analizó la efectividad y seguridad de dosis fijas de flu/sal frente a bud/for, se tomaron las probabilidades de los eventos adversos (tabla 1).

Para la estimación de los costos de cada uno de los estados del modelo, se incluyeron los costos directos de atención en salud liquidados, según los precios de los medicamentos y de las actividades

individuales, a 2013. La información requerida se tomó de las bases de datos de uso de servicios de aseguradores colombianos, teniendo en cuenta la frecuencia de uso de recursos, la cual también se obtuvo de esas mismas fuentes, y fue contrastada con la opinión de especialistas clínicos fundamentados en guías de práctica clínica. En la tabla 2 se observan los principales costos incluidos en el modelo.

Los resultados fueron analizados como razones de costo-efectividad incremental (RCEI), para lo que se aplicó una tasa de descuento del 3% efectiva anual, tanto a costos como desenlaces de efectividad.

Con el fin de validar los resultados frente a los factores generadores de incertidumbre, se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad, uno univariado y otro multivariado probabilístico tipo Montecarlo. Para el análisis de sensibilidad univariado las probabilidades y los costos empleados fueron variados en un rango de $\pm 20\%$, analizando el beneficio incremental neto generado por estos cambios, frente a los resultados del caso base por cada variable y presentados como un gráfico de tornado. Se realizó un análisis de sensibilidad multivariado tipo Montecarlo aplicando variaciones de $\pm 20\%$ a todas las variables. Se asumió una distribución normal en este análisis.

Tabla 1. Probabilidades utilizadas en el modelo.

Evento	SMART IC 95%	Flu/sal IC 95%
Presentar una exacerbación grave en seis meses	0,085 (0,10-0,06)	0,12 (0,14-0,10)
Hospitalización debido a una exacerbación grave	0,512	0,612
Repetir un estado de exacerbación grave	0,329	0,253
Presentar cefalea en seis meses.	0,0783	0,0745
Presentar candidiasis oral en seis meses	0,0124	0,0206
Presentar infección respiratoria aguda en seis meses	0,117	0,127
Número de inhalaciones al día promedio utilizadas por paciente	2,29	2,31

Fuente: diseño de los autores a partir de datos del estudio de Kuna y cols. (3) y Lasserson y cols. (8). 2014.

Tabla 2. Costos incluidos en el modelo.

Costos dispositivos	Valor
Costo de flu/sal 25 µg/125 µg	125.279
Costo de bud/for 160 µg/4,5 µg	178.386,5
Costo de salbutamol	8.157,8
Costo por evento	
Costo de hospitalización paciente con asma	1.126.788
Costo de manejo en urgencias de un pacientes con asma	93.615
Costo medio mensual de manejo	
Costo de control de un paciente tratado con SMART que presente exacerbaciones graves	103.775
Costo de control de un paciente tratado con flu/sal que presente exacerbaciones graves	109.912
Costo de control de un paciente tratado con SMART que no presente exacerbaciones graves	85.914
Costo de control de un paciente tratado con flu/sal que no presente exacerbaciones graves	92.051

Fuente: diseño de los autores a partir de datos de aseguradores colombianos, 2014.

Estas variaciones fueron aplicadas de manera independiente en cada ciclo, para un total de 1.000 iteraciones, con el fin de determinar la distribución probabilística de los resultados en un plano de costo-efectividad; su resultado se presentó como un gráfico *scatter plotter*.

Resultados

En el análisis del caso base (pacientes con diagnóstico reciente de asma persistente moderada y persistente grave en el escalón tres del tratamiento) para un año de seguimiento en una cohorte hipotética de 100 pacientes, el brazo de bud/for bajo la terapia SMART, presentó una reducción de 5,8 hospitalizaciones comparadas con la terapia flu/sal. Igualmente, el tiempo libre de exacerbaciones en el grupo de bud/for bajo la terapia SMART fue de 39,9 meses libres de exacerbaciones graves más que en el grupo comparador, con un costo incremental promedio por persona de COP \$281.000 para un análisis a un año (tabla 3). Esto demuestra mayor efectividad de bud/for bajo la terapia SMART para los dos desenlaces analizados, aunque un costo total mayor.

Al aplicar la tasa de descuento, tanto a costos como desenlaces (tabla 3), se encontró que la RCEI para el desenlace de meses libres de la enfermedad es de COP \$707.530 por mes libre de enfermedad y de COP \$4.850.028 para el desenlace de hospitalización evitada.

Análisis de sensibilidad

En el análisis univariado, las variaciones de los resultados de las RCEI frente al resultado del caso base, al hacer modificaciones entre $\pm 20\%$ de cada una de las variables, mostraron cómo los factores asociados con la gravedad de la enfermedad podrían generar mayor variabilidad, aunque los resultados se mantienen de manera similar a los obtenidos en el caso base. Los desenlaces analizados muestran, así, la consistencia de los resultados obtenidos en el modelo (figuras 2, 3 y 4).

El análisis probabilístico tipo Montecarlo, mostró cómo, a pesar de las variaciones, los resultados de todos los casos analizados en las 1.000 iteraciones realizadas, se mantienen dentro del plano de costo-efectividad, es decir, a pesar

de la variabilidad en todos los casos sería más efectivo aunque más costoso; siendo consistentes con los resultados del caso base y demostrando la costo-efectividad de la terapia SMART, respecto a su comparador.

Discusión

Esta evaluación genera un aporte importante en los procesos de decisión de cobertura de tecnologías para este tipo de patologías, porque aunque parte del supuesto de ocurrencia de los eventos a partir de la información de la literatura científica, muestra que las ganancias en resultados en salud cuando se usa bud/for con tecnología SMART, concuerdan con lo observado en los estudios clínicos en donde se evidencian las ventajas desde el punto de vista de control.

Aunque no se cuenta con un umbral que permita evaluar la RCEI, los resultados del caso base muestran que el costo adicional requerido para ganar un mes sin síntomas en un año de tratamiento o evitar una hospitalización en un año de tratamiento, sería de COP \$707.530 y de COP \$4.850.028, respectivamente. Frente al costo laboral de un mes, si se analiza desde la perspectiva del adulto laboralmente activo, aunque el uso de la terapia SMART está autorizada para mayores de

12 años, o de lo que implica una hospitalización grave, estos valores podrían ser altamente aceptables, en especial el primer desenlace analizado.

Sin embargo, es importante reconocer que el desenlace más adecuado podría haber sido la calidad de vida de los pacientes, ya que se hubieran podido tener en cuenta los aspectos de la enfermedad que influyen en ésta; no obstante, debido a que en el periodo en el que se realizó esta evaluación no se contaba con estudios que aportaran esta información ni análisis de la calidad de vida realizados en Colombia para esta patología e intervenciones, este desenlace no se tuvo en cuenta, hecho que a la vez fue la principal limitante de la evaluación. Aspectos como: tener en una sola presentación (combinación de diferentes medicamentos) las diferentes opciones de tratamiento, el evitar desplazamientos a centros hospitalarios y la confianza generada frente a un medicamento que se puede utilizar de manera segura para controlar la crisis, brindan seguridad en el paciente y no se reflejan en los resultados de la evaluación.

Para las evaluaciones económicas de costo-efectividad, el análisis de tecnologías en donde los desenlaces no se asocian con mortalidad, ha sido una restricción para el análisis final de los resultados por cuanto es necesario recurrir a desenlaces

Tabla 3. Resultados de efectividad y costos del caso base.

Terapia	Hospitalizaciones	Meses libres de exacerbaciones	Costos de manejo (COP \$)
	Sin descuento		
Bud/for bajo la terapia SMART	9,68	1.127,7	142.500.067
Flu/sal en dosis fijas	15,48	1.087,7	114.322.763
Incremental	-5,81	39,9	28.177.303
	Con descuento		
Bud/for bajo la terapia SMART	9,55	1.112,6	140.594.614
Flu/sal en dosis fijas	15,28	1.073,3	112.812.067
Incremental	-5,73	39,3	27.782.546

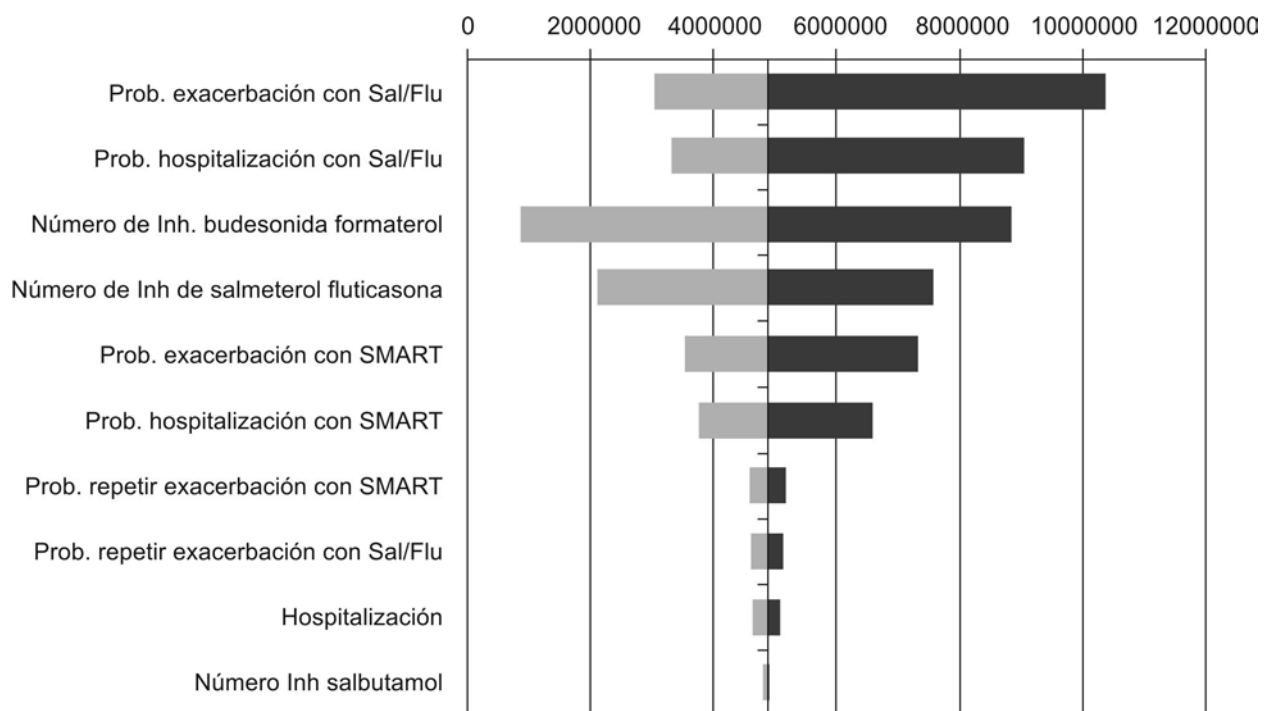


Figura 2. RCEI hospitalizaciones.

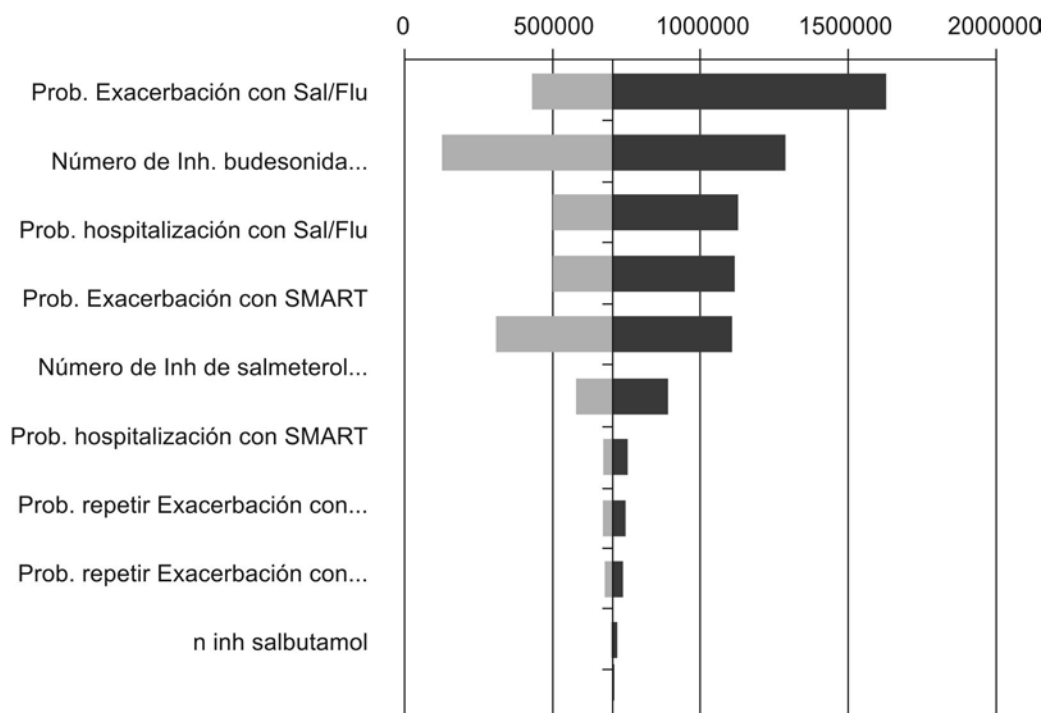


Figura 3. RCEI meses libres de exacerbación grave.

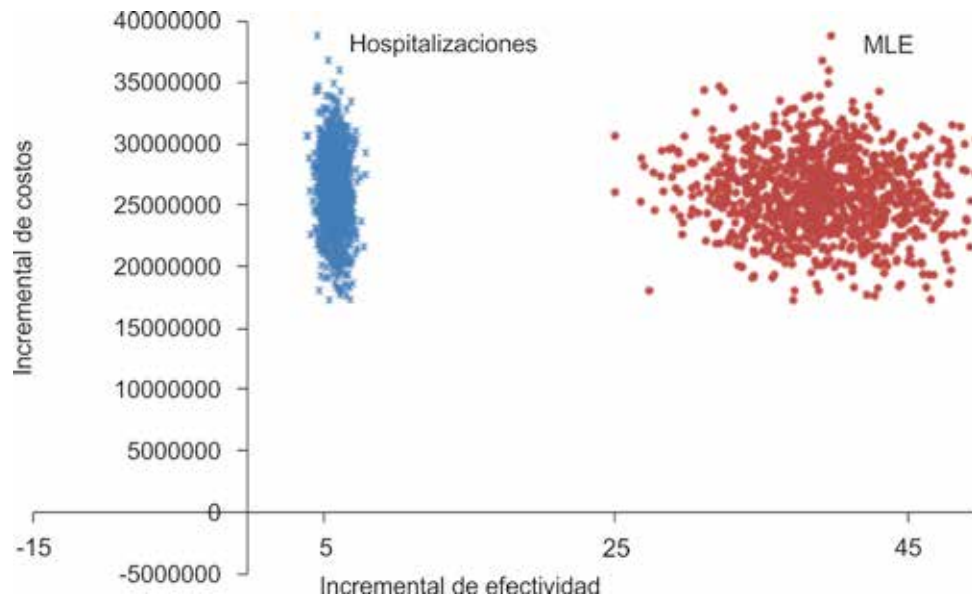


Figura 4. Análisis de sensibilidad multivariado.

blandos que hacen difíciles las conclusiones. En este modelo, por tratarse de esta enfermedad, los desenlaces seleccionados se ajustarían a las expectativas de una patología que no ha presentado una respuesta adecuada con otros medicamentos, es decir, que inician en el escalón tres de tratamiento o que en su diagnóstico inicial el paciente se encuentra con asma persistente moderada o asma persistente grave, lo que permitiría iniciar el manejo médico con un corticosteroide inhalado más un β_2 agonista de larga acción. El concepto de mes ganado sin exacerbaciones, implica estimar un valor acumulado de tiempo sin síntomas, que aunque no es de uso común en la práctica clínica, desde la perspectiva de la evaluación de tecnologías, permite agrupar los beneficios obtenidos en el tiempo. En general, el análisis mostró una reducción del 37% en el número de hospitalizaciones y un aumento del 4% en el tiempo libre de exacerbaciones graves.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los de otras investigaciones en las que se evalúa la costo-efectividad de la terapia SMART

(11, 16, 17), que la muestran igualmente efectiva frente a su comparador en países como Tailandia y Dinamarca, con modelos similares desarrollados por otros investigadores, demostrando así los beneficios de la tecnología relacionada con esta terapia cuando se usa budesonida y formoterol de manera simultánea.

Pese a que ninguna de las opciones analizadas en este estudio están incluidas dentro del plan de beneficios colombiano y que no existen estudios similares que combinen tecnologías no asociadas en la comparación hecha, la opción de usar bud/for bajo la terapia SMART sería la opción recomendable para el tomador de decisiones.

Es importante recalcar que aunque el análisis se hace desde la perspectiva del tercer pagador, ampliarlo a la perspectiva social podría dar resultados similares, ya que los ahorros en servicios incluiría también ahorro en tiempos de desplazamientos, menos pérdidas laborales, entre otros.

En conclusión, para las condiciones del caso base, el uso de bud/for aplicado como terapia

SMART, es la mejor opción teniendo en cuenta que además de reducir el número de hospitalizaciones, aumentan los meses libres de exacerbaciones graves, lo que genera ganancias frente al costo global en la atención de la enfermedad.

Financiación y conflictos de interés

Este estudio fue financiado por laboratorio Astrazeneca Colombia; sin embargo, esto no influyó en la independencia de los autores, y por tanto, las conclusiones son objetivas y acordes con los datos recolectados y analizados.

Bibliografía

1. Kips J. Managing a variable disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(6):485-90. Epub 2002/12/21.
2. Kuna P, Kuprys I. Symbicort turbuhaler: a new concept in asthma management. *Int J Clin Pract*. 2002;56(10):797-803. Epub 2003/01/04.
3. Lalloo U. Symbicort: controlling asthma in adults. *Respir Med*. 2002;96 (Suppl A):S16-22. Epub 2002/02/23.
4. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Otorrinolaringología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención primaria, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Española de Manejo de Asma (EMA) (2009). Disponible en: <http://www.gemasma.com/images/stories/GEMASMA/Documentos/GEMA%202009/index.html>. [Acceso: 21 jul 2014].
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. South Africa: GINA; 2011. Disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf
6. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2003;58(Suppl.1):i1-94.
7. Goldsmith DR, Keating GM. Budesonide/formoterol: a review of its use in asthma. *Drugs*. 2004; 64 (14): 1597-618.
8. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 (12. Art. No.: CD004106).
9. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):619-27.
10. Gibson PG. Teaching old drugs new tricks: asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers. *Eur Resp J*. 2005;25(3):397-9. Epub 2005/03/02.
11. Price D, Wirén A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy*. 2007;62:1189-98.
12. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-36. Epub 2004 Oct 22.
13. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltayev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62(2):102-12. Epub 2007/02/15.
14. Bahadori K, Quon BS, Doyle-Waters MM, Marra C, Fitzgerald JM. A systematic review of economic evaluations of therapy in asthma. *J Asthma Allergy*. 2010;3:33-42.
15. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):725-36. Epub 2007/03/17.
16. Boonsawat W. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and rescue therapy in Thailand. *Asian Biomedicine*. 2011;4(4):571.
17. Wickstrom J, Dam N, Malmberg I, Hansen BB, Lange P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark - cost-effectiveness analysis based on five randomised controlled trials. *Clin Respir J*. 2009;3(3):169-80. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00134.x.

Análisis del impacto presupuestal de mometasona/formoterol en enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia

Analysis of the economic impact of mometasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease in Colombia

JACQUELINE PAVIA, MD.⁽¹⁾, ELKIN V. LEMOS, MD., PHD.⁽¹⁾; MARGARITA RESTREPO, MD. MSc.⁽¹⁾; FIDEL LOZANO, MD.⁽¹⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: la mometasona/formoterol es un inhalador presurizado de dosis medida que contiene corticosteroides y un agonista beta de acción prolongada que proporciona un control eficiente de los síntomas en los casos de EPOC. La dosis recomendada es de dos inhalaciones, dos veces al día.

OBJETIVO: desarrollar un análisis del impacto presupuestal entre 2013 y 2017 con la introducción de mometasona/formoterol en el sistema de salud de Colombia. Este análisis estima las implicaciones financieras del uso de este medicamento en pacientes mayores de 40 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

MATERIAL Y MÉTODO: mediante la perspectiva del sistema de seguridad social se diseñó un modelo de impacto presupuestal para determinar el efecto de la introducción de mometasona/formoterol sobre los recursos del sistema de salud. Se siguieron las directrices y recomendaciones aplicadas para estos estudios, teniendo en cuenta la población objetivo específico, la perspectiva del estudio y el horizonte temporal. La información clínica y epidemiológica de la enfermedad se obtuvo de la literatura médica disponible (guías colombianas) y los costos se tomaron del manual nacional SISMED (sistema de información de precios de medicamentos) para el año 2013. El análisis de costos se realizó en dos escenarios: con y sin descuento, usando una tasa constante del 3% para los años estudiados. La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis sensibilidad univariado.

RESULTADOS: por medio del modelo basado en la población para una cohorte de 46.927.125 personas en Colombia y aplicando los datos epidemiológicos locales, se estima que un total de 119.962 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tendrían la indicación específica para recibir tratamiento con una combinación fija. Los costos netos anuales (2013-2017) con la inclusión de mometasona/formoterol fueron \$88.050; \$88.052; \$88.053; \$88.053 y \$88.054 millones de pesos colombianos respectivamente para cada año. El impacto del presupuesto total de la utilización de mometasona/formoterol (sin descuento) en un período de tiempo de 5 años es de \$11.7 millones de pesos colombianos (11 millones aproximados). El análisis de sensibilidad se enfocó sobre el impacto total en el presupuesto y su relación con la adherencia de las combinaciones de dosis fijas

CONCLUSIÓN: los resultados del análisis del impacto del presupuesto evidencian que la inclusión de la mometasona/formoterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en comparación con otras combinaciones de dosis fijas, tiene el potencial de reducir los costos totales del presupuesto en el sistema de salud colombiano.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, impacto presupuestal, mometasona.

Abstract

INTRODUCTION: mometasone/formoterol is a metered-dose pressurized inhaler that contains corticosteroids and a long-acting beta-agonist; it provides efficient symptom control in cases of COPD. The recommended dose is two inhalations, twice daily.

⁽¹⁾Medical Affairs, MSD Colombia. Bogotá Colombia.

Correspondencia: Jacqueline Pavia, Calle 100 No. 7-33 piso 6, Bogotá Colombia. Correo electrónico: jacqueline.pavia.albor@merck.com

Recibido: 21/01/14, Aprobado 20/02/14.

OBJECTIVE: to develop an analysis of the economic impact of the introduction of mometasone/formoterol in the Colombian healthcare system over the period from 2013 to 2017. This analysis gives an estimate of the financial implications of the use of this medication in patients older than 40 years with chronic obstructive pulmonary disease.

MATERIALS AND METHODS: from the perspective of the healthcare system, a model was designed for determining the effect of the introduction of mometasone/formoterol on the system's resources. The guidelines and recommendations used in such studies were followed, taking into account the specific target population, the study's perspective, and the time frame. Clinical and epidemiological information was drawn from the available medical literature (Colombian guidelines), and costs were gathered from the national handbook of drug prices (SIS-MED) for the year 2013. Cost analysis was done in two scenarios: with and without discount, using a constant 3%-rate for the years under study. The robustness of the results was evaluated by a univariate sensitivity analysis.

RESULTS: through the population-based model, for a cohort of 46.927.125 people in Colombia, and applying epidemiological data, it is estimated that a total number of 119.962 patients would have the specific indication to receive treatment with a fixed combination. The net annual costs (2013-2017) with the inclusion of mometasone-formoterol were \$88.050; \$88.052; \$88.053; \$88.053; and \$88.054 Colombian pesos respectively for each year. The impact of the total budget of mometasone/formoterol (without discount) over a five-year period is \$11.76 (11 million Colombian pesos, approximately). The sensitivity analysis was focused on the total impact on the budget and its relation with the compliance to fixed-dose combinations.

CONCLUSION: the results of the analysis of budget impact shows that the inclusion of mometasone/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, compared with other fixed-dose combinations, has the potential to reduce the total costs of the budget in the Colombian healthcare system.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, economic impact, mometasone.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad crónica con impacto en la salud pública, que ha aumentado de manera acelerada tanto en Colombia como en el mundo (1, 2).

Es una de las enfermedades más frecuentes en la población mayor de 40 años. Su prevalencia aumenta a medida que avanza la edad y es mayor en los países con un consumo alto de cigarrillo. Es más común en hombres, que tradicionalmente han fumado más, que en mujeres, aunque en éstas, la prevalencia aumenta a medida que se eleva el consumo de cigarrillo (3, 4).

En Estados Unidos se ha calculado una prevalencia de 5,6% en mayores de 25 años. Se dispone de poca información sobre la epidemiología de la EPOC en Colombia. La prevalencia de esta enfermedad y la magnitud de sus consecuencias varían ampliamente entre regiones, de ahí que la extrapolar de datos obtenidos en otros países no sea generalizable (3).

No obstante, el estudio PREPOCOL (Prevalencia de EPOC en Colombia) (2) muestra una prevalencia

de 8,9% en mayores de 40 años (con un rango entre 6,2 -13,5%), lo que se traduce en una carga de enfermedad significativa para el país.

En 2005, la EPOC fue la tercera causa de años de vida sana perdidos (AVISA) para ambos sexos en personas de 45-59 años y la segunda causa en el grupo etario de 60 y más años (2, 5).

En el estudio del Ministerio de Salud "Carga de la enfermedad en Colombia" (2005) usando el mismo indicador, se estableció que la EPOC ocupa el séptimo lugar como causa de AVISA para todas las edades en el país (5).

Es, además, la cuarta causa de muerte en el mundo actual y se prevé un aumento de la mortalidad por esta enfermedad en las próximas décadas. En Colombia, fue la séptima causa de mortalidad en 2005, con una tasa de 15,9 por 100.000 habitantes (5).

De otra parte, existen diversos tipos de fármacos disponibles que presuponen distintos mecanismos de acción. En los últimos años han surgido en el mercado combinaciones de dos fármacos a dosis fijas dentro de un mismo dispositivo. Por el momento, las combinaciones disponibles asocian un corticoide inhalado y un β_2 -agonista de acción prolongada. Esta estrategia de tratamiento que en el asma ha supuesto

beneficios clínicos importantes, se ha extendido a EPOC y hoy en día se cuenta con numerosos ensayos clínicos que han demostrado que el uso de un corticoide inhalado combinado con un β 2-agonista de acción prolongada en el mismo dispositivo de inhalación, es más efectivo que administrar alguno de sus componentes, incluso ciertos autores apuntan a la posibilidad de una mayor eficacia al dar los dos fármacos en un solo dispositivo frente a dar los dos fármacos en dos dispositivos distintos (6).

La mometasona/formoterol es un inhalador presurizado de dosis medidas (PDI) que contiene corticosteroides y un agonista beta de acción prolongada que proporciona un control eficiente de los síntomas en los casos de EPOC. La dosis recomendada es de dos inhalaciones, dos veces al día. El objetivo de esta investigación fue desarrollar un análisis del impacto presupuestal para los años 2013 a 2017 con la introducción de mometasona/

formoterol en el sistema de salud de Colombia. Este análisis estima las implicaciones financieras del uso de este medicamento en pacientes mayores de 40 años con EPOC (6).

Materiales y métodos

Estructura del modelo

El modelo requiere tres categorías principales de entrada de datos (figura 1):

- Población de pacientes (tamaño de la población, prevalencia de EPOC en Colombia, porcentaje tratado con combinaciones de dosis fijas –CDF-).
- Tratamientos de entrada (participación en el mercado, dosis prescritas).
- Costos promedio (de acuerdo con el SISMED 2013).

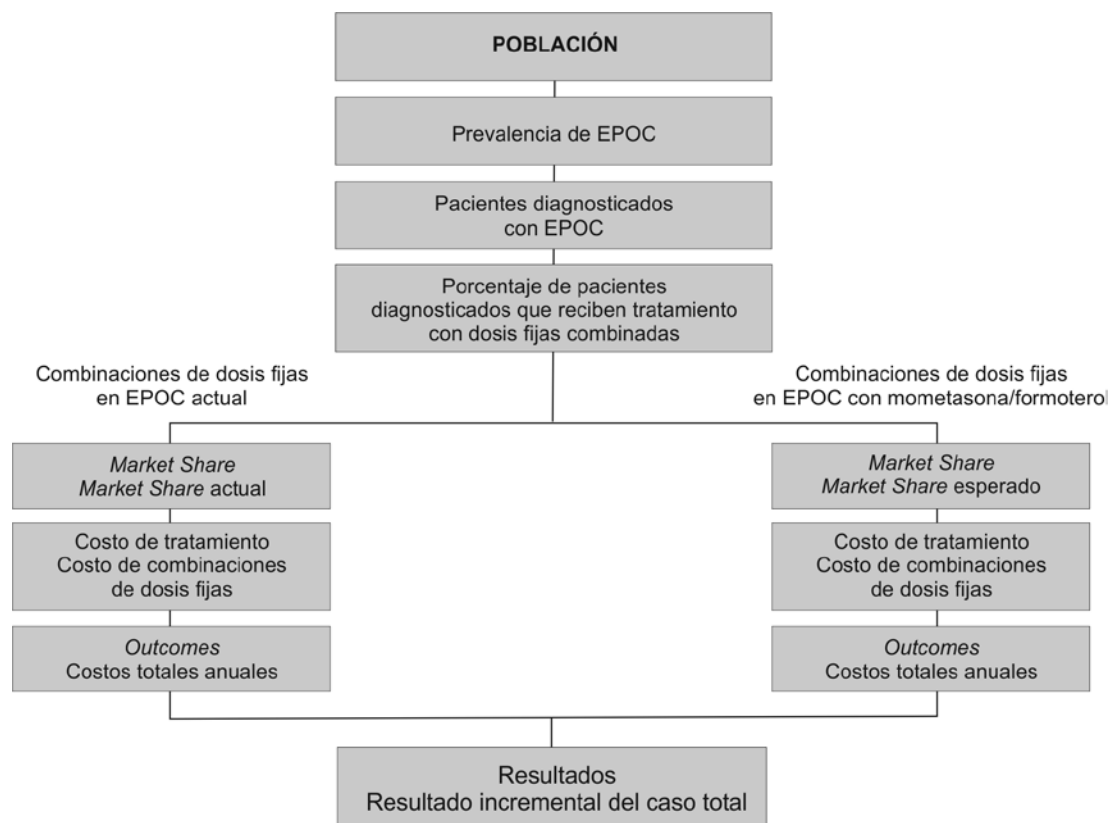


Figura 1. Estructura del modelo.

Población del modelo y perspectiva

La población (caso base) está limitada a pacientes con 40 años de edad o más. La población estimada de acuerdo con los datos del DANE es 15.302.935 millones de colombianos/colombianas (7). La prevalencia ponderada de EPOC es de aproximadamente 8,9% considerando población mayor de 40 años (el estudio PREPOCOL (2) evaluó la prevalencia de EPOC en personas mayores de 40 años y reveló una prevalencia de 8,9% en cinco ciudades colombianas estudiadas). La información sobre el porcentaje de pacientes con EPOC en quienes se realizó un diagnóstico de la enfermedad, se extrajo de la literatura (3, 8); se hizo una estimación de los pacientes que usan CDF. La perspectiva es la del sistema de salud colombiano (tabla 1).

Participación del mercado y costos de las combinaciones de dosis fijas

La participación en el mercado para las CDF se prevé según estimaciones de la unidad de negocios de cuidado primario y *Market Access* en MSD Colombia basados en la venta de unidades reportada al SISMED en el canal institucional durante el año 2013 y en la información reportada por la *IMS Health*. Los costos de las CDF para el modelo del caso base se presentan según los precios mínimos y máximos reportados al SISMED 2013 en pesos colombianos. El precio total por dosis se determina dividiendo el costo por paquete por el número de dosis en un solo paquete. El costo anual total para un paciente se determina multiplicando el costo por dosis por el número de dosis indicadas durante un año.

Tabla 1. Población Modelo basado en la población.

Número total de pacientes tratados/ Características de la población		
		Población acumulada:
Población geográfica:		
Colombia/Población esperada	46.927.125 (Caso base)	46.927.125
Número de adultos esperados (40+ años) en esta población		
(Caso base) 32,61% de la población son de 40 años y más ¹		15.302.935
Población con EPOC:		
Prevalencia* tasa de EPOC en adultos y adolescentes	8,90% (Caso base)	
Número esperado de adultos con EPOC en adultos y adolescentes		1.361.961
32,61% de la población colombiana son de 40+ La prevalencia de EPOC en este grupo es: 8,90%		
(Caso base) 36,70% de pacientes con EPOC of COPD en los que se ha realizado el diagnóstico ^{2,3}		
Número esperado de pacientes adultos y adolescentes con EPOC que son diagnosticados		499.840
Farmacoterapia		
Tamaño de la población tratada con combinación de dosis fija ICS/LABA.		119.962
(Caso base) 24,00% Son manejados con FDCs,		
60,00% de pacientes con EPOC son moderados a severos [#] La participación en el mercado de los FDCs en esta población es: 40,00%		
Población Total incluidos en este análisis		119.962

Resultados

Caso base

Los costos netos anuales (2013-2017) con la inclusión de mometasona/formoterol fueron \$88.052; \$88.052; \$88.053; \$88.053 y \$88.054 millones de pesos colombianos respectivamente. El impacto del presupuesto total de la utilización de mometasona/formoterol (sin descuento) en un período de tiempo de cinco años es de \$11 (once millones de pesos colombianos aproximadamente).

Análisis de sensibilidad

Este se enfocó sobre el impacto total en el presupuesto y su relación con la adherencia de las CDF (figura 2).

Discusión

El impacto del presupuesto total de la utilización de mometasona/formoterol (sin descuento) en un período de tiempo de cinco años es de 11 millones de pesos colombianos aproximadamente, con lo cual se tendría un impacto neutro sobre el presupuesto, pues el gasto actual es de \$88.050 millones de pesos y con inclusión en el año uno sólo aumenta a \$88.052 millones de pesos y al final de los cinco años \$88.054 millones de pesos.

La mometasona/formoterol) es una combinación de dosis fija (inhalador de dosis medida presurizado que contiene un corticoide inhalado y un agonista β 2-adrenérgico de acción prolongada) que proporciona un control eficaz de los síntomas de EPOC en los pacientes mayores de 12 años tratados previamente con dosis media o alta de corticosteroides inhalados. La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día.

El modelo presentado estimó las consecuencias financieras de la utilización de este medicamento en pacientes con EPOC mayores de 40 años de edad. Se utilizó esta población en el modelo dado que se trata del grupo poblacional con mayor prevalencia de EPOC y del cual se dispone de información epidemiológica (2).

El análisis de impacto presupuestal (AIP), o *budget impact analysis*, su equivalente en inglés, es parte esencial de la evaluación de tecnologías sanitarias y se utiliza cada vez más, junto con la evaluación económica, como un requisito para la inclusión de tecnologías o medicamentos en los planes de servicios de los sistemas de salud. El objetivo primordial es establecer si la nueva intervención o tecnología es pagable independientemente de su

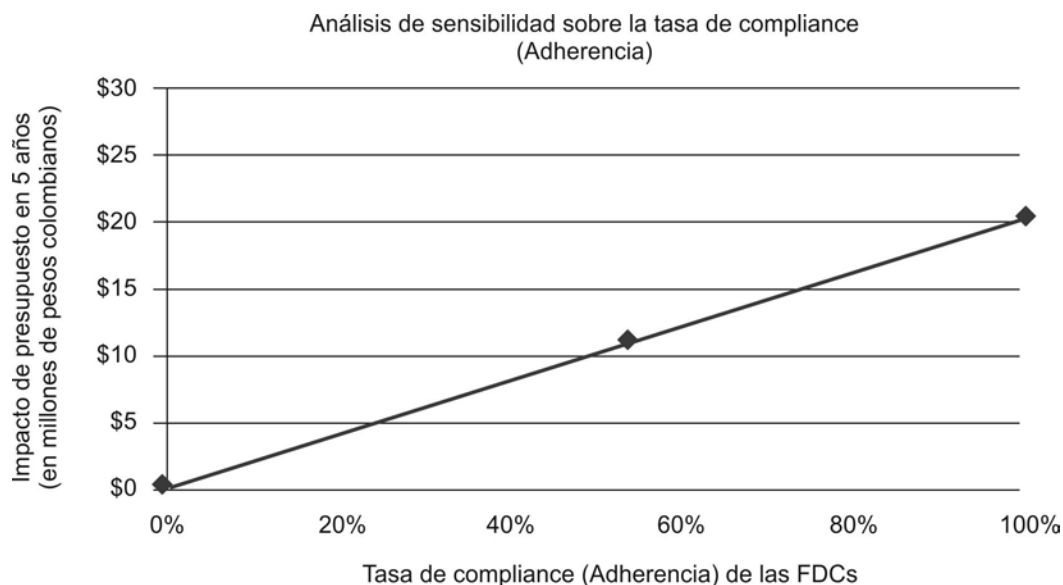


Figura 2. Análisis de sensibilidad univariado, adherencia a las combinaciones de dosis fijas.

Tabla 2. Costos de los medicamentos. Caso base del modelo basado en la población colombiana.

Producto	Precio paquete 2012+ (en pesos colombianos)	Tamaño del paquete	Dosis diaria	Vida del paquete (días)	Promedio mensual de ventas por paquete ++ (2012)	Ventas por uso diario	Participación en el mercado	Costo diario (en pesos colombianos)	Promedio del costo diario de medicamento (en pesos colombianos)	Participación del mercado de productos FDC
Advair (fluticasona, salmeterol)								Caso base		Caso base
125-25mcg	\$86.387	120	2 BID	30	806	0	50%	\$0,00	\$0,00	0%
250-25mcg	\$92.561	120	2 BID	30	983	0	50%	\$0,00	\$0,00	54%
Seretide Diskos (fluticasona, salmeterol)									\$3.633,05	
100-50mcg	\$83.876	60	1 BID	30	115	3.450	2%	\$2.795,87	\$2.795,87	
250-50mcg	\$101.644	60	1 BID	30	1.683	50.490	24%	\$3.388,13	\$3.388,13	
500-50mcg	\$111.839	60	1 BID	30	5.357	160.710	75%	\$3.727,97	\$3.727,97	
Serecor (fluticasona, salmeterol)									\$1.936,15	1%
50- 25mcg	\$40.000	120	2 BID	30	1	30	1%	\$1.333,33	\$1.333,33	
125-25mcg	\$53.000	120	2 BID	30	36	1.080	51%	\$1.766,67	\$1.766,67	
250- 25mcg	\$64.000	120	2 BID	30	34	1.020	48%	\$2.133,33	\$2.133,33	
Flumar (fluticasona, salmeterol)									\$1.664,17	4%
500-5mcg	\$49.925	120	2 BID	30	482	14.460	100%	\$1.664,17	\$1.664,17	
Sandoz (fluticasona, salmeterol)									\$1.439,60	1%
50-25mcg	\$33.775	120	2 BID	30	39	1.170	37%	\$1.125,83	\$1.125,83	
250-25mcg	\$48.750	120	2 BID	30	66	1.980	63%	\$1.625,00	\$1.625,00	
Fluxal (fluticasona, salmeterol)									\$2.232,73	0%
125-25mcg	\$61.375	120	2 BID	30	21	630	72%	\$2.045,83	\$2.045,83	
250-25mcg	\$81.700	120	2 BID	30	8	240	28%	\$2.723,33	\$2.723,33	
Symbicort (budesonida, formoterol)									\$4.376,83	40%
160- 4.5mcg	\$80.327	60	1 BID	30	952	28.560	18%	\$2.677,57	\$2.677,57	
160-4.5mcg	\$143.077	120	2 BID	30	1.316	39.480	25%	\$4.769,23	\$4.769,23	
320-9mcg	\$142.046	60	1 BID	30	3.076	92.280	58%	\$4.734,87	\$4.734,87	
Vannair (budesonida, formoterol)									\$4.266,67	0%
160- 4.5mcg	\$128.000	120	2 BID	30	5	150	100%	\$4.266,67	\$4.266,67	
Budemair (budesonida, formoterol)									\$2.379,17	1%
200- 6mcg	\$71.375	120	2 BID	30	97	2.910	100%	\$2.379,17	\$2.379,17	
Zenhale (mometasona furoato, formoterol)									\$3.725,56	0%
100-5mcg	\$99.800	120	2 BID	30	0	0	38%	\$3.326,67	\$3.326,67	
200-5mcg	\$119.100	120	2 BID	30	0	0	62%	\$3.970,00	\$3.970,00	

+ Información de precio de medicamentos SIMMED 2013.

++ Información de ventas que representan el promedio mensual de ventas de junio-septiembre de 2013.

Tabla 3. 5-años de análisis de impacto.

Costos (en millones de pesos colombianos)	Actual	Costos total de medicamento proyectado después de la entrada de Zenhale sin descuento					Costos total de medicamento proyectado después de la entrada de Zenhale con descuento				
		Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costo total de farmacia por año	\$88,050	\$88,052	\$88,052	\$88,053	\$88,053	\$88,054	\$88,052	\$85,488	\$82,998	\$80,581	\$78,234
Impacto de presupuesto de Zenhale		\$1,310	\$2,040	\$2,340	\$2,690	\$3,380	\$1,310	\$1,980	\$2,210	\$2,460	\$3,000
Impacto del presupuesto total en 5 años		\$11,76					\$10,96				

relación de costo-efectividad. La metodología del impacto de presupuesto presupone la medición del presupuesto antes de la inclusión de la nueva tecnología así como después de su inclusión en un periodo determinado (cinco años). La diferencia entre el valor inicial y el posterior constituye el impacto en el presupuesto (9).

Los resultados muestran como el presupuesto para las CDF antes del ingreso de la mometasona/formoterol era de \$88.050.000 y el impacto sobre el

mismo que se genera una vez ingresa mometasona/formoterol para el primer año es de \$1.310.000, con un incremento en el presupuesto de menos del 0,5%.

Cuando se evalúan los cinco años posteriores a la entrada de la mometasona/formoterol utilizando una tasa de descuento constante del 3% (como lo recomiendan la guía metodológica para la atención de Guías de atención integral en el sistema de seguridad social colombiano del Ministerio de Protección Social, año 2010) (10), el costo total de las CDF se

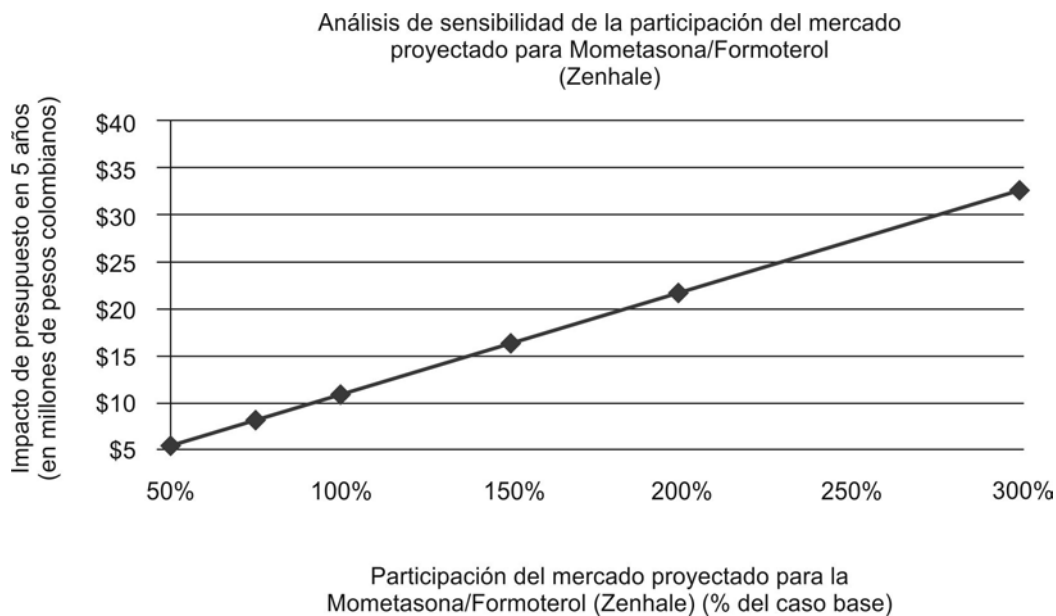


Figura 3. Análisis de sensibilidad univariado de la participación del mercado de la mometasona/formoterol.

reduce año por año entre el 3 y el 12%. Esta disminución (ahorro) en el costo de las CDF se explica por la sustitución parcial que genera el ingreso de la mometasona/formoterol y la disminución del uso de otras CDF (presentaciones de budesonida/formoterol así como de fluticasona/salmeterol).

Los resultados del análisis del impacto del presupuesto evidencian que la inclusión de mometasona/formoterol en el tratamiento de la EPOC en comparación con otras CDF, tienen el potencial de reducir los costos totales del presupuesto en el sistema de salud colombiano.

Así mismo, los resultados de este modelo de impacto económico, apoyan el ingreso de mometasona/formoterol al formulario POS del país, teniendo en cuenta que hoy no se cuenta con una combinación fija de esteroide inhalado y β_2 de acción prolongada en el formulario.

Bibliografía

1. Schiavi E, Stirbulov R, Hernandez Vecino R, Mercurio S, Di Boscio V, en nombre del Equipo Puma. COPD screening in primary care in four latinamerican countries: Methodology of the PUMA study. *Arch Bronconeumol*. 2014 May 7. pii: S0300-2896(14)00118-5. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.006.
2. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar 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. Cunningham TJ, Ford ES, Rolle IV, Wheaton AG, Croft JB. Associations of self-reported cigarette smoking with chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid chronic conditions in the United States. *COPD*. 2015 Jun;12(3):276-86.
4. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]; 2008. (Consultado 06 Jun 2013). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.
5. Acosta N, Peñaloza R, García J. Desarrollar el plan de análisis y la elaboración de informes del análisis de situación de salud de Colombia 2002 - 2007. 01/08/2005. Report No.: ASS/1502-08.
6. Dekhuijzen PN, Bjermer L, Lavorini F, Ninane V, Molimard M, Haughney J. Guidance on handheld inhalers in asthma and COPD guidelines. *Respir Med*. 2014;108(5):694-700.
7. Proyecciones Nacionales y Departamentales de población 2005-2020 [Internet]; 2014. [Consultado 06 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>.
8. Lindberg A, Bjerg A, Ronmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking report from the obstructive lung disease in northern sweden studies. *Respir Med*. 2006;100(2):264-72.
9. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
10. Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiano. [Internet]; 2010. [Consultado 06 Jun 2013]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodo1%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>

Oscilometría de impulso en adultos: una prueba de función pulmonar complementaria

Impulse oscillometry in adults: a complementary lung function test

GERMÁN DÍAZ SANTOS, MD.⁽¹⁾; GUSTAVO ADOLFO HINCAPIÉ, MD.⁽²⁾; JORGE ORDÓÑEZ, MD.⁽³⁾; CARLOS AWAD, MD.⁽⁴⁾

Resumen

La oscilometría de impulso es una prueba no invasiva que se ha retomado recientemente para determinar la impedancia del sistema respiratorio, principalmente en aquellos pacientes que tengan compromiso de la vía aérea pequeña y cuando no se pueda realizar un esfuerzo adecuado o maniobras convencionales. Puede servir como un método complementario o alternativo a la espirometría en la evaluación del estado del sistema respiratorio. Fue desarrollada desde 1956 pero solo hasta 2007 se incluyó en las guías ATS/ERS para la evaluación de la función pulmonar en preescolares.

Consiste en la medición del impedimento natural al flujo de aire, lo cual incluye pérdidas friccionales y cargas elásticas e inerciales. Mide las resistencias centrales (R20) y las resistencias totales (R5), así como el delta de resistencia ($\Delta R=R5-R20$), la reactancia capacitiva distal (X5), la frecuencia de resonancia (Fres) y el área de reactancia (AX). Tiene unos criterios de aceptabilidad que deben cumplirse y se sugiere que la interpretación se realice de manera sistemática. Los valores comparativos para su interpretación se han tomado de diferentes ecuaciones de acuerdo con edad, sexo, raza, altura y peso.

Se ha utilizado para evaluar de forma temprana la impedancia del sistema respiratorio en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades pulmonares intersticiales, cambios pulmonares mecánicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, obstrucción de la vía aérea superior, disfunción de cuerdas vocales, como alternativa para la realización de test de broncoprovocación, como herramienta de evaluación complementaria en el manejo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respuesta a broncodilatadores, cambios en la resistencia de la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, resistencias respiratorias en pacientes con lesión en la médula espinal, entre otras aplicaciones.

Sin embargo, se requieren más estudios de calidad apropiada para determinar la utilidad de esta prueba diagnóstica en la práctica clínica.

Palabras clave: oscilometría de impulso, prueba de función pulmonar.

Abstract

Impulse oscillometry is a non-invasive test that has been recently reintroduced to determine the impedance of the respiratory system, especially in patients with small-airway involvement and whenever an adequate effort or conventional maneuvers cannot be carried out. It can function as a supplementary or alternative to spirometry in the assessment of the condition of the respiratory system. It was developed since 1956, but only in 2007 it was included in the ATS/ERS guidelines for assessment of lung function in preschool children.

It consists of measuring the natural impediment to airflow, which includes losses due to friction as well as elastic and inertial loads. It measures central resistances (R20) and total resistances (R5), as well as the delta of resistance ($\Delta R=R5-R20$), distal capacitive reactance (X5), the frequency of resonance (Fres) and the area of reactance (AX). It has acceptability criteria that must be met, and it is suggested that the interpretation be made systematically. The comparative values for its interpretation have been taken from different equations according to age, sex, race, height and weight.

It has been used for early assessment of respiratory system impedance in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung diseases, mechanical pulmonary changes in patients

⁽¹⁾Medicina Interna, Fellow de Neumología. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Medicina Interna, Neumólogo. Jefe de Neumología, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Medicina Interna, Neumólogo. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽⁴⁾Medicina Interna, Neumólogo. Jefe de Laboratorio del Función Pulmonar, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Gustavo Adolfo Hincapié Díaz. Correo electrónico: gahincapie@gmail.com

Recibido: 15/01/14, Aprobado: 20/02/14.

with congestive heart failure, obstruction of the upper airway, vocal chord dysfunction, as an alternative to bronchoprovocation testing in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease, response to bronchodilators, changes in airway resistance in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, respiratory resistances in patients with spinal injury, among other applications.

However, more studies of adequate quality are required to determine the usefulness of this diagnostic test in clinical practice.

Keywords: impulse oscillometry, pulmonary function tests.

Introducción

La oscilometría de impulso es una prueba de función pulmonar no invasiva que sirve para el estudio de la mecánica respiratoria, a través de la determinación de la impedancia del sistema respiratorio. Su principal ventaja radica en que no requiere maniobras dependientes del esfuerzo respiratorio del paciente, lo cual elimina la influencia del tono broncomotor en el examen. Está indicada en el estudio del mecanismo fisiopatológico, el diagnóstico y la caracterización de enfermedades pulmonares, principalmente aquellas que tengan compromiso de la vía aérea pequeña, y cuando no se puede realizar un esfuerzo adecuado o maniobras convencionales, situaciones más frecuentes en niños y adultos mayores.

La espirometría es una herramienta de diagnóstico importante y se considera el patrón de oro para tamizar la obstrucción y respuesta broncodilatadora, pero su realización puede ser difícil en pacientes de edad avanzada o en infantes debido a la necesidad de cooperación y requerimiento de maniobras respiratorias específicas. La oscilometría de impulso puede ser una alternativa a la espirometría y da información acerca de las propiedades de resistencia del sistema respiratorio. Esto se evaluó en un estudio que tomó 277 informes de oscilometría de impulso en pacientes entre 65 a 96 años y los comparó con la espirometría, para encontrar que las resistencias medidas con oscilometría de impulso (R5, R5-R20) y frecuencia de resonancia (Fres) se correlacionaron de manera significativa con el VEF₁, considerando que la oscilometría de impulso puede servir como un método complementario o alternativo a la espirometría para la evaluación del estado del sistema respiratorio (1). No tiene ninguna contraindicación excepto aquellas alteraciones anatómicas que no permitan realizar una respiración o volumen corriente.

Existen múltiples estudios en niños con resultados favorables para su utilización. Está aceptada en el ámbito internacional como una de las pruebas diagnósticas en el asma y se tiene estandarizada en los consensos en Colombia para el diagnóstico de asma en preescolares (2).

Se hizo una revisión de la literatura para conocer el método de interpretación y evidencia de esta prueba de función pulmonar en adultos.

Historia

Existen cuatro técnicas para medir las resistencias respiratorias determinando la presión y flujo; éstas son el balón esofágico, la técnica de interrupción, la pletismografía y la técnica de oscilación forzada. En 1956 Dubois y colaboradores describieron la utilidad de las oscilaciones para medir las propiedades mecánicas del pulmón (3). Sin embargo, este método fue olvidado hasta 1965 cuando Muysers retomó estos estudios ya que se habían preferido a la pletismografía como el método ideal para ese momento. En 1971 Smidt y Muysers publicaron por primera vez el método de monofrecuencia oscilatoria para el estudio de las propiedades mecánicas del pulmón.

En 1976 Lander y colaboradores utilizaron la técnica de múltiples frecuencias por medio de señales auditivas pseudovariantes en los Estados Unidos, mejorando así muchas de las falencias de la técnica de monofrecuencia. Con el desarrollo de las computadoras esta técnica fue refinándose, primero utilizando modelos animales para determinar efectos broncolíticos y la localización de diferentes efectos fisiológicos en el pulmón (Hantos y col. 1991) (4).

Solo hasta 1981, Müller y Volgel publicaron el escrito “*Otro aprovechamiento: oscilometría de impulso*”, en el que describieron la técnica mejorada por el uso de patrones de ondas rectangulares. Sin

embargo, fue hasta 1992 que el grupo de trabajo de la Sociedad alemana de neumología, discutió las primeras experiencias sobre este método (4).

Los primeros estudios clínicos descritos fueron hechos por Van Noord en 1990; se realizó diagnóstico diferencial y temprano de enfermedades pulmonares. En 1991 Desager (4) la utilizó para medir la resistencia del tejido a nivel de la nasofaringe.

En los últimos años han aparecido múltiples publicaciones acerca de esta técnica (2, 5). En 2007 las guías ATS/ERS (del inglés *American Thoracic Society/European Respiratory Society*) la incluyeron como método para la evaluación de la función pulmonar en preescolares (6) y Colombia en sus últimas guías pediátricas del manejo del niño asmático, la recomendó como patrón de oro en el tratamiento del asma en menores de cinco años.

Oscilómetros

El oscilómetro de impulso es un instrumento que consta de una bocina que genera una presión de pulso (1 cm de H₂O), y produce una oscilación de flujo a determinada frecuencia, que se desplaza a la boquilla donde ingresa a la boca y el árbol respiratorio, siendo contrarios al patrón de flujo espiratorio. Las ondas son reflejadas en el neumotacógrafo calefaccionado y son sensadas en los transductores de presión y flujo que llevan la información a una

computadora y transforman las señales análogas a digitales mediante el método de transformación rápida de Fourier (7).

En la actualidad las casas comerciales venden este equipo con el *software* que reúne todos los requisitos exigidos por la ATS y la ERS. Requiere una calibración diaria con jeringa de tres litros, previo a su utilización (7).

Principios físicos y fisiopatológicos

Para entender la oscilometría de impulso se desglosarán algunos principios básicos de la mecánica de la respiración a fin de correlacionarlos con las mediciones en la prueba. Se esquematizan en la figura 1.

Impedancia

Corresponde al impedimento natural al flujo de aire cuando este intenta desplazarse adentro y afuera del sistema respiratorio. Esta incluye pérdidas friccionales y cargas elásticas e inerciales del sistema, lo que significa que la impedancia es la suma de la resistencia más la reactancia, donde la resistencia equivale a la resistencia total de la vía respiratoria y la reactancia corresponde a la capacitancia, que son los cambios en el volumen periférico dependientes de las propiedades elásticas del pulmón, más la inercia, que es la fuerza que se opone al movimiento de la columna de aire en el árbol bronquial (8).

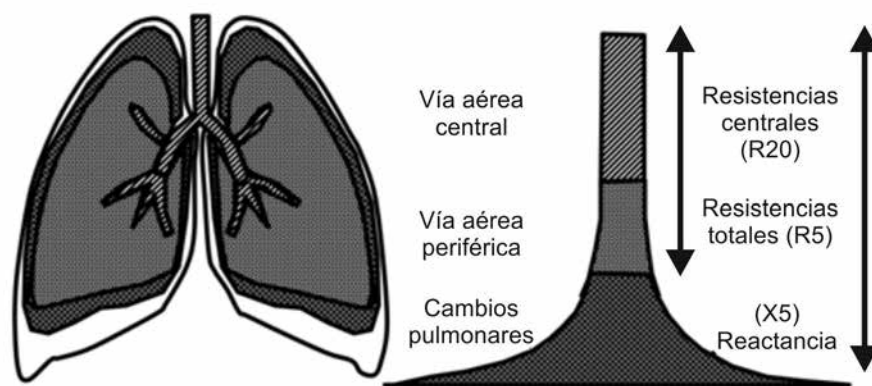


Figura 1. Representación gráfica de los componentes de la oscilometría de impulso y su correlación con sitios anatómicos en el sistema respiratorio.

Resistencia respiratoria

Las resistencias respiratorias del pulmón en oscilometría de impulso, están divididas en un componente central y otro periférico. Se denomina R20 a las resistencias centrales y R5 a las resistencias totales de la vía aérea (suma de las resistencias centrales y periféricas). Cuando sus valores son mayores del 150 por ciento del valor predicho, significa obstrucción. El lugar de la obstrucción depende de la frecuencia de oscilación. En el patrón de obstrucción central o proximal se muestra que el aumento de las resistencias es independiente de la frecuencia de oscilación, mientras que en el patrón de obstrucción distal o periférico se evidencia aumento de las resistencias a bajas frecuencias y disminución de las resistencias a altas frecuencias de oscilación. Con estas diferencias se puede estimar el delta de resistencia ($\Delta R = R5 - R20$) que consiste en la diferencia entre las resistencias totales y las resistencias centrales; si son mayores al 20% del predicho, el patrón de obstrucción es periférico (9).

Reactancia respiratoria

La reactancia que mide la oscilometría de impulso se denomina reactancia capacitiva distal (X5). Esta evaluación está compuesta por la capacitancia, la cual es de signo negativo y es más prominente a bajas frecuencias de oscilación, y por la inercia que es de signo positivo y predomina en altas frecuencias. También está determinada por la edad del paciente. Si se presenta una disminución mayor a 0,15 del valor predicho se correlaciona con baja capacidad de almacenamiento energético; en este caso se debe correlacionar con una hiperinflación (posiblemente enfisema) o una restricción (tal vez fibrosis) (9).

Frecuencia de resonancia

La frecuencia de resonancia (Fres) es un punto en el cual la capacitancia y la inercia están en cero a distintas frecuencias. Este valor se eleva tanto en trastornos obstructivos como restrictivos. Su principal utilidad es la evaluación de la respuesta terapéutica y las pruebas de provocación (9).

Área de reactancia

El área de reactancia o AX en la oscilometría de impulso, indica la reactancia respiratoria total de forma cuantitativa. Lo usual es que se mida entre los 5 Hz y la frecuencia de resonancia. Esta refleja los grados de cambios en la obstrucción de la vía aérea periférica, permitiendo evaluar de forma más sensible la respuesta a los broncodilatadores y también en el seguimiento de los tratamientos a largo plazo (9).

Técnica y criterios de aceptabilidad

El personal de salud debe explicarle el procedimiento al paciente, quien debe estar sentado con pinzas en la nariz, sosteniéndose las mejillas, sellando la boquilla con los labios y respirando tranquilamente (10).

Debe evitar fumar dos horas antes de la prueba y no usar prendas restrictivas en tórax o abdomen. Si utiliza broncodilatadores debe suspenderlos mínimo cuatro horas previas en el caso de los de corta acción y 12 a 24 horas para los de larga acción. No se debe realizar ejercicio intenso previo a la oscilometría de impulso. Puede ingerir alimentos ligeros ya que no se requiere ayuno (10).

Durante la prueba se realizan como mínimo tres intentos, de los cuales cada uno debe durar como mínimo 30 segundos con cuatro respiraciones en volumen corriente de forma regular. Se deben repetir si hay alguna interrupción o artificio durante o posterior a la realización del intento. Cada intento debe tener un intervalo mínimo de un minuto entre uno y otro intento. Se deben utilizar como mínimo dos frecuencias (las recomendadas 5 Hz y 20 Hz) (10).

Para determinar la reproducibilidad de la prueba se debe tener en cuenta la coherencia de acuerdo con la frecuencia. La coherencia es la relación entre las señales que entran y las que salen. La coherencia a 5 Hz no debe ser superior a 0,9 y la coherencia a 20 Hz no debe ser superior a 1,0. La variabilidad entre las mediciones no debe superar el 10% en las frecuencias superiores a 5 Hz. Para la valoración post-broncodilatador se deben utilizar 400 mcg de broncodilatador de acción rápida (10).

Cómo interpretarla

Se sugiere que la interpretación de la oscilometría de impulso al igual que otras pruebas de función pulmonar se realice de manera sistemática, para lo cual se simplifica en cinco pasos sencillos (tabla 1).

Informe y patrones de alteración

La oscilometría de impulso debe tener los parámetros evaluados en el informe principal (R5, R20, ΔR , X5, Fres, AX) junto con las gráficas más importantes de estos para que su interpretación sea fácil y sencilla.

Esta interpretación debe tener unos valores comparables para conocer los valores predichos e interpretar la prueba en un contexto adecuado. Esto ha llevado a múltiples estudios para conocer los valores normales de las resistencias pulmonares (11-15).

Además, se han realizado diferentes ecuaciones teniendo en cuenta edad, sexo, raza, altura y peso. El último estudio disponible para evaluar los valores de referencia se realizó en Alemania en 397 pacientes que nunca habían fumado, con edades entre 45 a 91 años, donde se encontró una variación significativa en las ecuaciones de 34 y 76% (16). No existen estudios de valores normales de la oscilometría de impulso en pacientes latinoamericanos.

A continuación se resumen los diferentes patrones que se pueden encontrar en la oscilometría de impulso desde el punto de vista gráfico. Se simularon las

alteraciones numéricas y se adicionó su correspondiente informe en la tabla 2.

Evidencia del uso de oscilometría de impulso

Como se anotó, la oscilometría de impulso es una prueba que se ha retomado recientemente. Los estudios en algunas patologías son escasos. Sin embargo el grado de correlación con otras pruebas en general ha sido prometedor. Se hizo una búsqueda de la mejor evidencia científica en algunos escenarios donde la oscilometría de impulso podría ser una prueba complementaria.

Tamización

La oscilometría de impulso se ha utilizado en la evaluación del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Un estudio incluyó 95 pacientes con EPOC estable, 52 asmáticos y 29 sanos. En asma se observó un aumento significativo en la resistencia respiratoria a 20 Hz en comparación con los no fumadores sanos y con la EPOC. Los aumentos en R5 y mayor negativización en X5 fueron notables a medida que aumentó la gravedad de la EPOC. En los pacientes con asma también se observaron aumento en R5 y mayor negativización en X5 en aquellos con relación VEF_1/CVF menor a 70%. Se concluyó que la oscilometría de impulso puede ser útil para detectar cambios fisiopatológicos de las vías respiratorias de acuerdo con la gravedad en EPOC e incluso en los asmáticos con VEF_1/CVF normal (17).

Tabla 1. Pasos para la interpretación sistemática de la oscilometría de impulso.

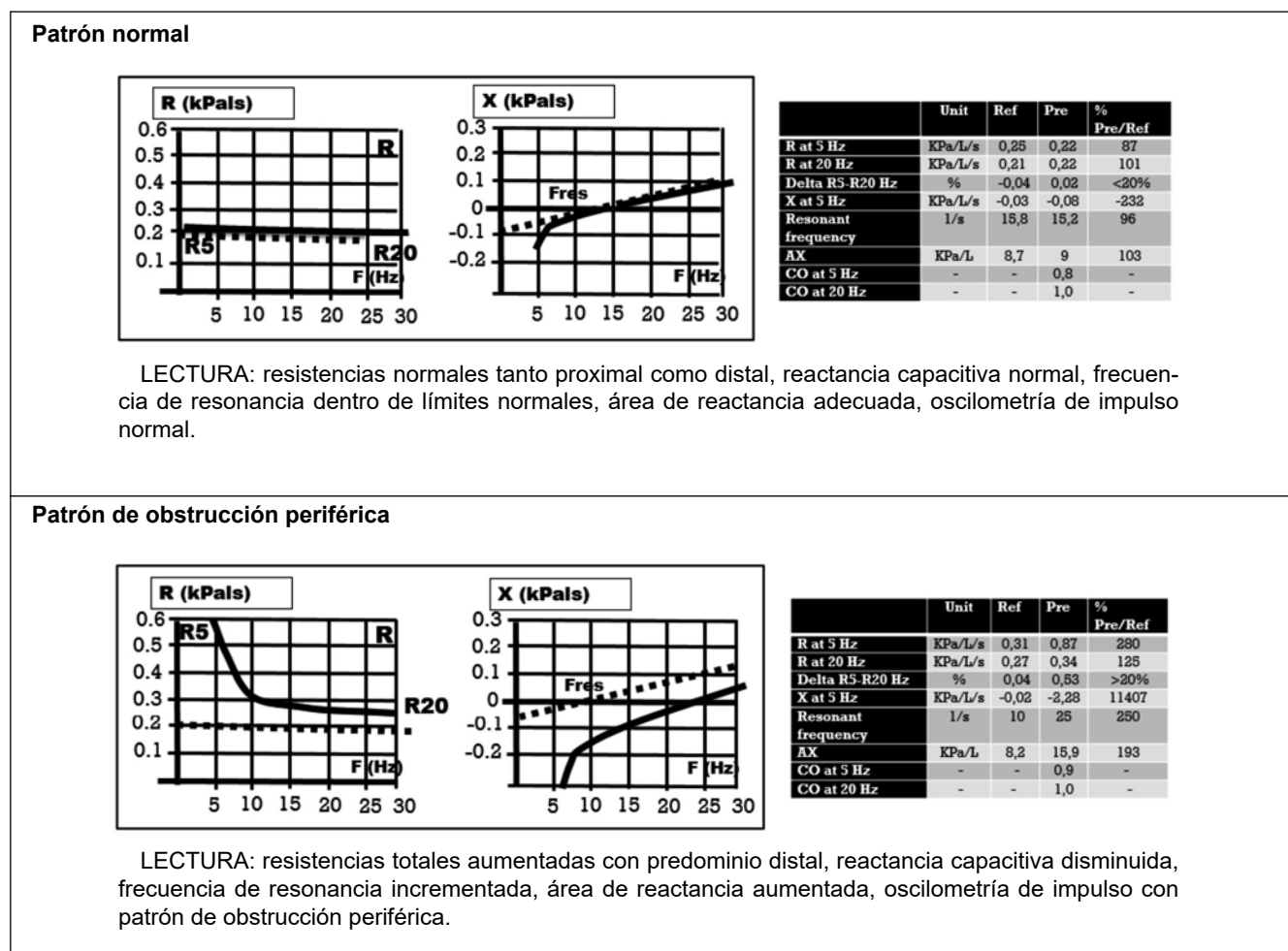
Pasos	Característica
1	• Correlacione las curvas.
2	• Examine R5 (resistencia total). Es normal o elevada. Si la respuesta es no, continúe a reactancia.
3	• Examine R20 (normal o elevada).
	• $R5-R20 = >20\%$ = compromiso de vía aérea periférica
	• $\uparrow R5$ y $\uparrow R20$ = Central.
4	• Examine parámetros de reactancia (X5 y Fres).
	• Normal= $X5 \pm 0,15$. Si es más negativo que este límite, es anormal
5	• Fres, es anormal si es mayor que el predicho o disminuyó más del 20% post-broncodilatador (depende de la indicación del test)

También puede utilizarse en la detección de enfermedades de forma temprana como en el estudio de Frantz y colaboradores, en el cual participaron 450 pacientes con bronquitis o enfisema clasificados según el GOLD 2012 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), los cuales se sometieron a oscilometría de impulso, espirometría y un cuestionario de signos y síntomas de la EPOC. Los pacientes sintomáticos tenían mayor resistencia y reactancia pulmonar que los asintomáticos. De igual forma, si los pacientes tenían un GOLD más grave presentaban más alteración en la resistencia y la reactancia. Cuando se compararon los pacientes sintomáticos y que no cumplían los criterios del GOLD, contra quienes cumplían los criterios GOLD

y eran sintomáticos, se encontró aumento de las resistencias y reactancias similar en ambos grupos de pacientes, lo que sugiere que la oscilometría de impulso podría detectar alteraciones tempranas (18).

Así mismo, se ha utilizado la oscilometría de impulso para evaluar la capacidad de detectar la gravedad del paciente con EPOC en la cohorte prospectiva ECLIPSE, en la cual se compararon fumadores ($n = 2054$), no fumadores ($n = 322$) y sujetos sanos ($n = 233$), y se evaluó si la oscilometría de impulso se correlacionaba con el grado de enfisema en la tomografía. En el grupo de EPOC, la impedancia del sistema respiratorio estaba aumentada en comparación con los controles, pero los intervalos de confianza

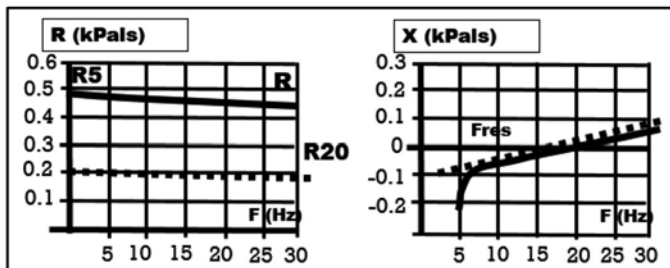
Tabla 2. Ejemplos de los diferentes patrones en la oscilometría de impulso.



Continúa siguiente página...

Continuación de tabla 2.

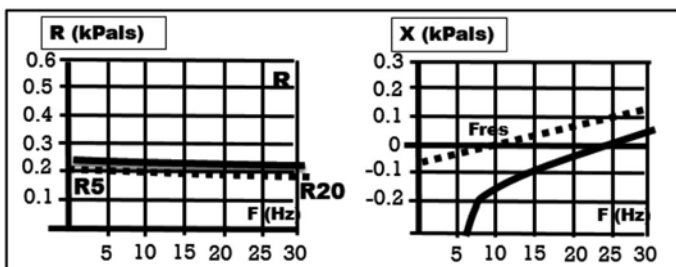
Patrón de obstrucción central y periférica



	Unit	Ref	Pre	% Pre/Ref
R at 5 Hz	KPa/L/s	0,31	0,59	280
R at 20 Hz	KPa/L/s	0,37	0,54	200
Delta R5-R20 Hz	%	0,06	0,06	<20%
X at 5 Hz	KPa/L/s	-0,13	-0,22	170
Resonant frequency	1/s	17	18	98
AX	KPa/L	8,8	9	99
CO at 5 Hz	-	-	0,7	-
CO at 20 Hz	-	-	0,9	-

LECTURA: resistencias aumentadas tanto proximal como distal, reactancia capacitiva normal, frecuencia de resonancia dentro de límites normales, área de reactancia normal, oscilometría de impulso con patrón de obstrucción central.

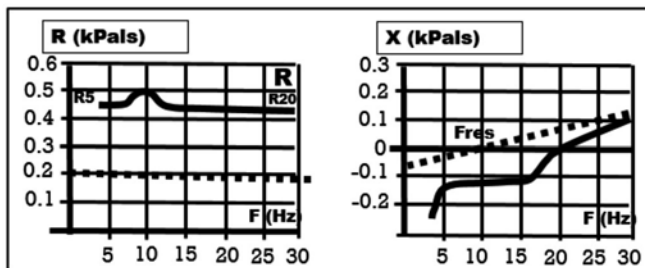
Patrón de restricción



	Unit	Ref	Pre	% Pre/Ref
R at 5 Hz	KPa/L/s	0,25	0,22	87
R at 20 Hz	KPa/L/s	0,21	0,22	101
Delta R5-R20 Hz	%	-	-	<20%
X at 5 Hz	KPa/L/s	-0,02	-0,45	298
Resonant frequency	1/s	10	25	250
AX	KPa/L	10	15	150
CO at 5 Hz	-	-	0,7	-
CO at 20 Hz	-	-	0,9	-

LECTURA: resistencias normales tanto proximal como distal, reactancia capacitiva anormal, frecuencia de resonancia aumentada, área de reactancia aumentada, oscilometría de impulso con patrón de restricción.

Patrón de obstrucción extra torácico



	Unit	Ref	Pre	% Pre/Ref
R at 5 Hz	KPa/L/s	0,25	0,88	285
R at 20 Hz	KPa/L/s	0,21	0,22	261
Delta R5-R20 Hz	%	-	-	<20%
X at 5 Hz	KPa/L/s	-0,03	-2,28	11407
Resonant frequency	1/s	10	20	200
AX	KPa/L	10	15	150
CO at 5 Hz	-	-	0,8	-
CO at 20 Hz	-	-	1,0	-

LECTURA: resistencias totales aumentadas a 10 hz, reactancia capacitiva disminuida con meseta, frecuencia de resonancia incrementada, área de reactancia aumentada, oscilometría de impulso con patrón de obstrucción extra torácico.

Tomado y modificado de sitio web de Carefusion. (16).

no fueron satisfactorios. Los valores de los parámetros de impedancia y los índices de tomografía empeoraron con la gravedad GOLD; las correlaciones entre ellos eran pobres. Los datos sugieren que la oscilometría de impulso puede tener una utilidad limitada en la evaluación del grado de enfermedad, y en la actualidad su papel en la evaluación de la progresión de la EPOC permanece indefinido (19).

La oscilometría de impulso puede tener alguna utilidad en los trasplantes pulmonares. En una serie de casos de 22 receptores de aloinjertos pulmonares bilaterales, quienes presentaron cinco rechazos agudos y siete bronquiolitis obliterantes, nueve de ellos tuvieron anomalías en R5, diez aumentaron en el R5-R10 y doce tuvieron alteraciones de Fres en el área de reactancia, hecho que sugiere que podría ayudar a detectar cambios en los pacientes con trasplante pulmonar (20).

Enfermedad intersticial pulmonar

La utilidad de la oscilometría de impulso en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial ha sido evaluada en un estudio que incluyó 64 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, 54 pacientes con asma, 49 con EPOC y 29 controles. Se demostró un incremento en la resistencia a 5 Hz en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y disminución de la reactancia a 5 Hz en comparación con los controles, aunque también se hallaron estas características en pacientes con asma y EPOC. Análisis de los parámetros de la oscilometría de impulso en la fase inspiratoria y espiratoria, demostraron que los cambios en X5 y el área de reactancia (AX) entre la inspiración y la espiración ($\Delta X5$ y ΔAX , respectivamente) fueron significativamente diferentes en los pacientes con asma, en los pacientes con EPOC y en los controles. Sin embargo, el análisis de regresión lineal múltiple mostró que la presencia de enfermedad pulmonar intersticial se asoció de forma independiente con $\Delta X5$, pero no con ΔAX . Además, $\Delta X5$ se correlacionó inversamente con la capacidad vital y la capacidad de difusión del monóxido de carbono en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, lo cual sugiere que $\Delta X5$ es un rasgo característico en la oscilometría de impulso en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Este cambio en X5

en la enfermedad pulmonar intersticial podría estar asociado con la severidad y la anomalía fisiológica; sin embargo, se requieren más estudios (21).

Falla cardíaca

Se realizó una medición de los cambios pulmonares mecánicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva utilizando oscilometría de impulso. Se evaluaron 24 pacientes con falla cardíaca descompensada y 24 controles, mediante la utilización de espirometría y oscilometría de impulso. X5 fue menor y R5 fue mayor en los pacientes con falla cardíaca descompensada que en los controles. Se concluyó así que la oscilometría de impulso puede medir de forma fiable la resistencia de la vía aérea periférica en pacientes con falla cardíaca descompensada y de forma más cómoda que con la espirometría (22).

Obstrucción mecánica de la vía aérea superior

La obstrucción de la vía aérea superior es una consulta frecuente y la oscilometría de impulso puede ser una alternativa no invasiva para diagnosticarla. Un estudio de 20 pacientes con obstrucción de la vía aérea a quienes se les realizó espirometría, broncoscopia, prueba de disnea y oscilometría de impulso, encontró que a pesar de que la broncoscopia se usa para evaluar pacientes con obstrucción de la vía aérea central, no siempre es posible localizar el sitio anatómico de la obstrucción. La oscilometría de impulso puede discriminar variables de obstrucción de la vía aérea central fija (índice de colapsabilidad menor al 50%) y además se correlacionó con el índice de disnea (23).

Una serie de casos publicada en 2013, mostró que la oscilometría de impulso puede diagnosticar la disfunción de cuerdas vocales de manera similar a la laringoscopia. La espirometría solo pudo detectar un paciente en esta serie (24).

De otra parte, en un estudio se incluyeron 51 pacientes con sospecha o con asma bronquial comprobada en quienes se hizo visualización directa de las cuerdas vocales por broncoscopia flexible, espirometría y oscilometría de impulso.

La disfunción de cuerdas vocales fue un hallazgo frecuente en los pacientes con síntomas sugestivos de asma (75%) y con frecuencia coexiste con asma (67,65%). Concluyeron que la oscilometría de impulso es una prueba útil para la detección de la disfunción de cuerdas vocales y fue más sensible que la espirometría (25).

Test de broncoprovocación

La oscilometría de impulso puede utilizarse como test de broncoprovocación con buena respuesta. Esto fue demostrado en un estudio de 22 pacientes expuestos un alérgeno y ocho a metacolina. Todos tenían diagnóstico de asma alérgica moderada. Se les aplicaron diferentes pruebas de función pulmonar como oscilometría de impulso (R5, R20, R5-R20, X5, AX, Fres), pletismografía (sRaw, sGaw, FRC, volúmenes pulmonares) y espirometría (VEF₁, CVF, PEF, FEF 50%). El índice de oscilometría de impulso más sensible fue R5-R20 y las mediciones de pletismografía y espirometría más sensibles fueron sRaw, sGaw y FEF 50% con el alérgeno. Después de metacolina, el índice de oscilometría de impulso más sensible fue AX, y la medición de pletismografía más sensible fue sRaw. En general, la oscilometría de impulso (R5-R20, AX, X5Hz) demostró ser más sensible que las mediciones de pletismografía y espirometría en la broncoconstricción inducida por alérgenos e inducida por metacolina y puede ser una alternativa cuando la pletismografía y la espirometría no pueden llevarse a cabo (26).

Evaluación de tratamientos instaurados

La oscilometría de impulso puede usarse en la evaluación del tratamiento de la EPOC. Un estudio reciente evaluó la eficacia del propionato de fluticasona-salmeterol con tiotropio (n = 25) versus tiotropio como monoterapia (n = 31) en pacientes con EPOC. El grupo fluticasona-salmeterol con tiotropio mostró una mejoría significativa en la resistencia inspiratoria en 5 Hz y la frecuencia de resonancia, así como la CVF y el VEF₁, después de un tratamiento de 12 semanas. No se encontraron diferencias significativas entre las mediciones de oscilometría de impulso y CVF o VEF₁, lo cual sugiere que la oscilometría de impulso puede ser

una herramienta de evaluación complementaria en el manejo de pacientes con EPOC (27).

Así mismo, se ha utilizado para evaluar la respuesta a los broncodilatadores. En un estudio aleatorizado, transversal con placebo controlado, realizado por Short y colaboradores, se incluyeron 13 pacientes con asma estable leve a moderada persistente, quienes recibieron 10 o 20 mg de propanolol oral, seguidos de histamina, y salbutamol nebulizado (5 mg) para la recuperación. Se realizó espirometría y oscilometría de impulso antes y dos horas después del beta-bloqueador, posterior a histamina y 20 minutos después de salbutamol. Todos los índices de la oscilometría de impulso mostraron un empeoramiento significativo de la resistencia de las vías respiratorias y la reactancia en respuesta al propanolol. En cuanto a la espirometría se presentaron cambios en el VEF₁, pero no FEF 25-75. En la broncodilatación, tanto la espirometría como la oscilometría de impulso presentaron cambios, pero fueron más predominantes en la oscilometría de impulso. La magnitud del cambio siempre fue mayor para los parámetros de la oscilometría de impulso, con mayor cambio en AX y R5-R20 en la broncoconstricción y la broncodilatación. Finalmente concluyeron que la oscilometría de impulso responde de manera más sensible que la espirometría respecto a la broncoconstricción con propanolol y a la broncodilatación con salbutamol en pacientes con asma moderada (28).

Otro estudio en el que se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de asma leve persistente para evaluar la respuesta a dos combinaciones de corticoides inhalados/agonistas beta-2 de larga acción (propionato de fluticasona/salmeterol 115/21 y budesonida/formoterol 160/4.5), comparó la aparición y extensión de los efectos en las vías respiratorias periféricas después de la primera dosis y posterior a 4 semanas utilizando la oscilometría de impulso. Las resistencias de las vías aéreas disminuyeron y la reactancia mejoró con la dosificación individual de combinaciones de corticoides inhalados/agonistas beta-2 de larga acción. En el asma leve persistente mejoró la función de la pequeña vía aérea y el efecto se mantuvo durante un intervalo de 12 horas por el uso regular durante 4 semanas (29).

Apnea obstructiva del sueño

En este sentido también ha sido objeto de estudio la oscilometría de impulso, principalmente por los cambios en las resistencias de las vías aéreas superiores. Como lo demuestran Cao y colaboradores, quienes incluyeron 20 pacientes con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) severo, 14 pacientes con SAHOS moderado y 10 (controles) sin SAHOS por polisomnografía. Se usó oscilometría de impulso para medir la resistencia de la vía aérea; además, se realizó espirometría en la posición sentada y luego en la supina mientras estaban despiertos. En comparación con los controles, los pacientes con SAHOS tenían cambios significativamente mayores en la impedancia, R5, R20 y R35 debido a cambios en la postura. Se demostró así que los cambios en la resistencia de la vía aérea fueron mayores en las personas con SAHOS, que en quienes no tenían SAHOS (30).

Este hecho fue corroborado por un estudio en 36 pacientes con SAHOS, 14 pacientes con EPOC y 12 pacientes sanos comprobado por polisomnografía. El objetivo fue evaluar la impedancia respiratoria utilizando oscilometría de impulso. Los resultados mostraron que R20 en el grupo de SAHOS fue significativamente mayor que en el grupo EPOC y el control. R5-R20 en el grupo de SAHOS fue menor que en el grupo EPOC, pero significativamente más alto que en el grupo control. Los niveles de R20 y R5-R20 se correlacionaron positivamente con el grado de severidad de la enfermedad. Además, el índice de apnea-hipopnea (AHI) se correlacionó positivamente con R5 y R20. La saturación más baja se correlacionó negativamente con R5 y R5-R20. Se concluyó que la oscilometría de impulso podría utilizarse como una herramienta valiosa para evaluar el grado de obstrucción de la vía aérea superior en los pacientes con SAHOS y que podría ayudar a explorar su mecanismo patológico (31).

Lesión de la médula espinal

La oscilometría de impulso permite evaluar la dinámica de las vías respiratorias en personas con lesión de la médula espinal porque el esfuerzo del paciente es mínimo, pero la reproducibilidad de medición en lesión de la médula espinal es desconocida.

Para esta razón se evaluaron 10 sujetos con tetraplejía, 10 con paraplejía y 11 individuos sanos. Se obtuvieron oscilometrías de impulso en la posición sentada y supina, y se realizó una evaluación inicial y se repitió el estudio al día siguiente. Se observó que la oscilometría de impulso tiene aplicabilidad en el estudio de la resistencia respiratoria en pacientes con lesión en la médula espinal. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo en pacientes con tetraplejía y paraplejía (32).

Evaluación preoperatoria

Las pruebas de función pulmonar son útiles para evaluar la condición pulmonar preoperatoria y para detectar un alto riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. Sin embargo, el esfuerzo espiratorio máximo debe determinarse por espirometría y curva flujo-volumen. Cuando los pacientes no están en capacidad de realizar las maniobras, se obtiene información incorrecta respecto a su sistema respiratorio. Se efectuó un estudio con el objetivo examinar los valores estándar y los efectos sobre la edad de la oscilometría de impulso en pacientes con valoración prequirúrgica. Se analizaron 420 pacientes entre los 20 y 89 años, con función pulmonar normal ($\%VCF > 80\%$ o $\%VEF_1 > 70\%$), programados para una cirugía electiva. No hubo ningún cambio estadístico en R20-R20 y R5 en los sujetos entre 20 y 60 años, pero se evidenciaron cambios estadísticamente significativos entre el grupo de 70 y 80 años. Los cambios debidos al envejecimiento fueron más fuertes en el flujo espiratorio máximo en 25% de la capacidad vital forzada (V25), dividido por la altura (V25/Ht), V25/V50, capacidad vital/capacidad residual funcional y volumen de cierre/capacidad vital que la de oscilometría de impulso. Este estudio muestra que R5-R20 en oscilometría de impulso muestra las condiciones de las vías respiratorias pequeñas sin requerir esfuerzo espiratorio máximo por los pacientes (33).

Enfermedad profesional

La oscilometría de impulso se ha empleado en la valoración de la polución y en los cambios en el ambiente. Se estudiaron las anomalías respiratorias en los bomberos metropolitanos (488 bomberos de sexo masculino, de los cuales 25% eran

exfumadores y 10% eran fumadores actuales) con exámenes respiratorios de rutina por espirometría y evaluación de los síntomas respiratorios normales. Para ello se usó la espirometría, la oscilometría de impulso y un cuestionario de síntomas. La espirometría detectó anomalías en el 12%, la oscilometría de impulso fue anormal en un 9% y los sujetos con síntomas respiratorios correspondieron al 20%. El tabaquismo actual se asoció con elevación todos los parámetros de la oscilometría de impulso y con FEF, tos productiva crónica y disnea. La exposición durante tareas de extinción de incendios se asocia con tos productiva crónica, pero no fue significativa con la espirometría o la oscilometría de impulso. El uso de oscilometría de impulso para la evaluación de la salud respiratoria en los bomberos, identificó disfunción de las vías respiratorias en algunos individuos, incluso cuando los valores de espirometría estaban dentro del rango normal y no había síntomas respiratorios (34).

Conclusiones

La oscilometría de impulso es un estudio complementario a las pruebas de función pulmonar actuales y está indicada para evaluar pacientes adultos que no puedan realizar maniobras de los exámenes convencionales, para la detección de alteraciones obstructivas (centrales y periféricas) y restrictivas y para el ajuste de tratamientos. Es fácil de aplicar e interpretar si se emplea una técnica adecuada. No obstante, se requieren más estudios, con muestras más representativas, con el objetivo de establecer las diferentes utilidades y beneficios de este examen en la práctica clínica.

Bibliografía

- Tomalak W1, Czajkowska-Malinowska M, Radliński J. Application of impulse oscillometry in respiratory system evaluation in elderly patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(4):330-5. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0041.
- Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2–11 years. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006;26:247-50. DOI: 10.1111/j.1475-097x.2006.00682.
- Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lung and chest in man. *J Appl Physiol.* 1956;8:587-94.
- Vogel J, Smidt U. *Impulse oscillometry. Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research.* Frankfurt am Main, Alemania: Ed. PMI Verlagsgruppe GmbH; 1994.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by forced oscillation technique. *Resp Med.* 2006;100(12):2207–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.009
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304-45.
- Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon.* 2005;31:72-105.
- Kaczka DW, Dellacá RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering.* 2011; 39(4):337-59.
- Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorize obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med.* 2007;7(2):56-64.
- Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon.* 2005;31:72-105.
- Oostveen E. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003; 22:1026-41.
- Guo YF, Herrmann F, Michel JP, Janssens JP. Normal values for respiratory resistance using forced oscillation in subjects >65 years old. *Eur Respir J.* 2005; 26:602-8.
- Shiota S, Katoh M, Fujii M, Aoki S, Matsuoka R, Fukuchi Y. Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. *Respirology.* 2005;10:310-5.
- Smolej Narancić N, Pavlović M, Zuskin E, Milicić J, Skarić-Jurić T, Barbalić M, Rudan P. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med.* 2009;103: 621-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.10.013
- Schulz H, Flexeder C, Behr J, Heier M, Holle R, Huber RM, et al. KORA Study Group. Reference values of impulse oscillometric lung function indices in adults of advanced age. *PLoS One.* 2013;8(5):e63366. DOI: 10.1371/journal.pone.0063366. Print 2013.
- Carefusion; IOS impulse spirometry, Spirometric and airway resistance diagnostics combined in one compact device. IOS Interpretation poster. Disponible en: : http://www.carefusion.com/pdf/Respiratory/Pulmonary_Function_Testing/IOS_Poster_Typical_Curves.pdf; (Acceso 27 Sep 2014).
- Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med.* 2010;49(1):23-30. Epub 2010 Jan 1.

18. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med.* 2012;106(8):1116-23. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.010.
19. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. ECLIPSE investigators. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med.* 2011;105(7):1069-78. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.010.
20. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005; 148:179-94.
21. Sugiyama A, Hattori N, Haruta Y, Nakamura I, Nakagawa M, Miyamoto S, et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med.* 2013;107(6):875-82. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.005.
22. Nourizadeh M, Ghelich Y, Amin A, Eidani E, Gholampoor Y, Asadmoghadam M, et al. Study the mechanical pulmonary changes in patients with congestive heart failure (CHF) by impulse oscillometry. *J Cardiovasc Dis Res.* 2013;4(2):130-3. DOI: 10.1016/j.jcdr.2012.06.001.
23. Handa H, Huang J, Murgu SD, Mineshita M, Kurimoto N, Colt HG, Miyazawa T. Assessment of central airway obstruction using impulse oscillometry before and after interventional bronchoscopy. *Respir Care.* 2014;59(2):231-40. DOI: 10.4187/respcare.02094.
24. Komarow HD1, Young M2, Nelson C3, Metcalfe DD3. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):387-93. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.05.005.
25. Hira HS, Singh A. Significance of upper airway influence among patients of vocal cord dysfunction for its diagnosis: Role of impulse oscillometry. *Lung India.* 2009;26(1):5-8. DOI: 10.4103/0970-2113.45197.
26. Naji N, Keung E, Kane J, Watson RM, Killian KJ, Gauvreau GM. Comparison of changes in lung function measured by plethymography and IOS after bronchoprovocation. *Respir Med.* 2013;107(4):503-10. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.022.
27. Mineshita M, Shikama Y, Nakajima H, Nishihira R, Komatsu S, Kubota M, et al. COPD EXHALATION Investigators. The application of impulse oscillation system for the evaluation of treatment effects in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;202:1-5. DOI: 10.1016/j.resp.2014.07.008.
28. Short PM, Williamson PA, Lipworth BJ. Sensitivity of impulse oscillometry and spirometry in beta-blocker induced bronchoconstriction and beta-agonist bronchodilatation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):412-5. DOI: 10.1016/j.anai.2012.09.010.
29. Diong B1, Singh K, Menendez R. Effects of two inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist combinations on small-airway dysfunction in mild asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Asthma Allergy.* 2013;6:109-16. DOI: 10.2147/JAA.S48827.
30. Cao J, Que C, Wang G, He B. Effect of posture on airway resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome by means of impulse oscillation; *Respiration.* 2009;77(1):38-43. DOI: 10.1159/000114146.
31. Liu H1, Ni W, Zhao J, Xiong S, Xu Y, Zhang Z. The diagnosis value and its implication of impulse oscillometry in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Tongji Med Univ.* 2000;20(4):280-2.
32. Cirnigliaro CM, Lesser M, Moyer J, Kirshblum SC, Bauman WA, Spungen AM. Reproducibility and effect of posture on impulse oscillation parameters in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2012;35(1):28-34. DOI: 10.1179/2045772311Y.0000000047.
33. Fujiwara K. Preoperative lung function tests using impulse oscillometry. *Masui.* 2010;59(2):169-78.
34. Schermer T, Malbon W, Newbury W, Holton C, Smith M, Morgan M, Crockett A. Spirometry and impulse oscillometry (IOS) for detection of respiratory abnormalities in metropolitan firefighters. *Respirology.* 2010;15(6):975-85. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01809.x.

Criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente

Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent patient

ÁNGELA PATRICIA MARRIAGA A., MD.⁽¹⁾; RAFAEL CONDE CAMACHO, MD.⁽²⁾; MAURICIO DURÁN S., MD.⁽²⁾; ÁNGELA GIRALDO M., MD.⁽³⁾; JACQUELINE MUGNIER, MD.⁽⁴⁾; HUGO HERRERA, MD.⁽⁴⁾

Resumen

La infección por criptococo generalmente se diagnostica en individuos con algún grado de inmunosupresión que presentan compromiso del sistema nervioso central. Sin embargo, este germen tiene la capacidad de infectar también hospederos inmunocompetentes. En este artículo se describe el caso de una paciente sin antecedentes patológicos que desarrolló criptococosis pulmonar, y se realiza una breve revisión de la epidemiología, presentación clínica, hallazgos radiológicos, diagnóstico y tratamiento de esta patología que es infrecuente o quizás, subdiagnosticada.

Palabras clave: criptococo, criptococosis pulmonar, inmunocompetencia, nódulos pulmonares.

Abstract

Cryptococcal infection is generally diagnosed in individuals with some degree of immunosuppression who present with central nervous system involvement. However, this germ is also capable of infecting immunocompetent hosts. This article describes the case of a previously healthy female patient who developed pulmonary cryptococcosis, and carries out a brief review of the epidemiology, clinical presentation, radiological findings, diagnosis and treatment of this uncommon (or maybe underdiagnosed) condition.

Keywords: cryptococcus, pulmonary cryptococcosis, immunocompetence, pulmonary nodules.

Introducción

Dentro de las enfermedades micóticas pulmonares, la criptococosis es reconocida en la actualidad como una entidad emergente en pacientes inmunocompetentes. Esto ha despertado el interés de muchos investigadores respecto a datos epidemiológicos como la distribución geográfica del criptococo y sus nichos ecológicos, así como el estudio de las características moleculares del germen, mecanismos de resistencia y factores de virulencia, y especialmente, el enfoque clínico basado en los síntomas y hallazgos radiológicos.

La orientación de este artículo está dirigida al abordaje y diagnóstico de la criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente, con base en la presentación de un caso de una paciente previamente sana en quien se confirmó esta condición.

Caso

Paciente de género femenino, de 36 años de edad, con cuadro de nueve meses de evolución, conformado por dolor de intensidad progresiva en región posterior de hemitórax izquierdo, asociado a tos seca y episodios ocasionales

⁽¹⁾Residente de Medicina Interna, Universidad del Norte. Barranquilla.

⁽²⁾Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

⁽³⁾Fellow de Neumología, Universidad de la Sabana. Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

⁽⁴⁾Patóloga, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Correspondencia: Rafael Conde Camacho. Correo electrónico: rafaelconde72@gmail.com

Recibido: 10/01/14, Aprobado 20/02/14.

de diaforesis nocturna. No presentaba picos febriles, pérdida de peso o expectoración.

En el cuarto mes de evolución presentó intensificación del dolor torácico y la tos, momento en el cual fue hospitalizada con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y recibió manejo con antibióticoterapia durante una semana. Tuvo mejoría parcial al finalizar el tratamiento; sin embargo no hubo desaparición completa de los síntomas y cinco meses después, éstos se agudizaron y se asociaron a disnea de esfuerzos moderados, motivo por el cual consultó nuevamente.

No presentaba antecedentes patológicos, alérgicos, familiares o farmacológicos de importancia. Había laborado anteriormente como fisioterapeuta, siendo su último contacto con sintomáticos respiratorios hacía más de diez años. Tuvo un embarazo en el año previo, con estudios prenatales normales (incluyendo VIH). No se documentó presencia de animales en su domicilio ni en su lugar de trabajo.

Al examen físico se encontraba con signos vitales dentro de parámetros normales, afebril, con ruidos respiratorios disminuidos en base pulmonar izquierda sin sobreagregados.

Aportó imágenes de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) que fueron tomadas en su hospitalización previa y dos meses después, en las cuales era evidente la presencia de una consolidación en lóbulo inferior izquierdo que resolvía parcialmente en el seguimiento imaginológico (figura 1).

Se le realizó una nueva TACAR en el momento de ingreso, en la que se observó cavitación en el lugar de antigua consolidación y nuevos infiltrados en vidrio esmerilado (figura 2).

Se realizó un cuadro hemático y pruebas de función renal con resultados normales, más PPD positiva en 10 mm. Se le realizó fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar el cual fue de predominio neutrofilico (Neutrófilos: 85%), con resultados de BK y KOH negativos.

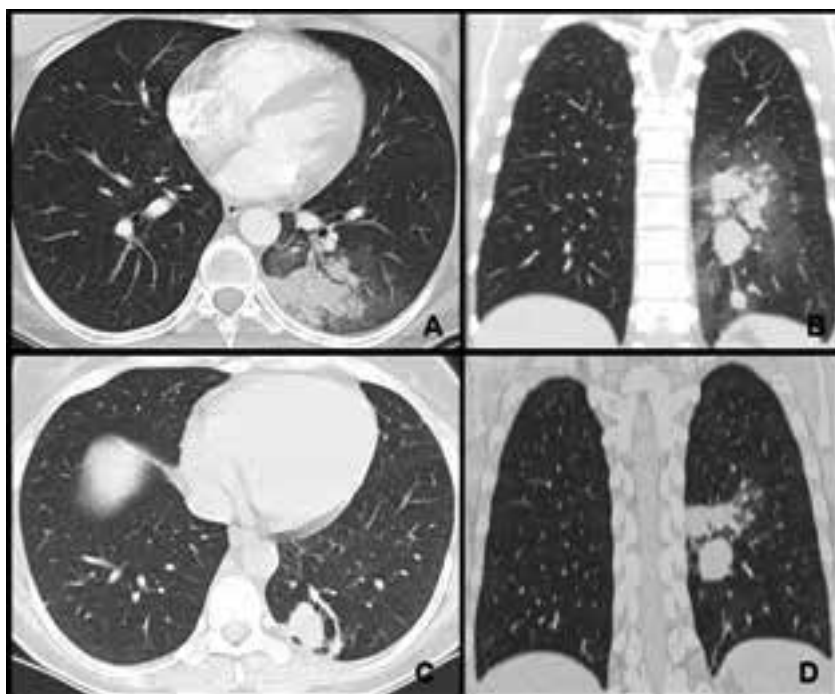


Figura 1. Panel **A** y **B**: Tomografía de tórax de alta resolución realizada en agosto de 2013; corte coronal y sagital respectivamente. Panel **C** y **D**: Control realizado en octubre de 2013; corte coronal y sagital.

Dada la cronicidad y las características de los síntomas, la no resolución posterior a antibiótico-terapia de hospitalización previa, los hallazgos radiológicos y el resultado positivo de PPD, se planteó como primera posibilidad infección pulmonar por *M. tuberculosis*, y por tanto se inició tetraconjugado, en espera de resultados de cultivos definitivos para *M. tuberculosis* y hongos.

Después de tres semanas de tratamiento tetraconjugado, con adherencia adecuada al mismo, los mismos síntomas persistían. Se revisaron los cultivos realizados en la hospitalización anterior, los cuales fueron negativos para hongos y *M. tuberculosis* del ingreso anterior. La TACAR control mostró la persistencia del nódulo pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo sin variaciones respecto a la escanografía previa; sin embargo había disminución de los infiltrados parenquimatosos que se habían evidenciado anteriormente (figura 3).

Se reevaluó el caso y se solicitaron estudios en búsqueda de etiología micótica vs. enfermedad autoinmune con compromiso limitado a pulmón.

Se le realizó perfil inmunológico: ENAS, ANAS, P-ANCA, C-ANCA y complemento, con resultados normales. Se hizo nueva fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar, con reporte de KOH y BK negativos, y biopsia transbronquial sin hallazgos relevantes.

En vista de lo anterior se solicitó biopsia pulmonar por toracoscopia, cuyas muestras fueron enviadas a estudio histopatológico. Se reportaron granulomas con extensa necrosis, así como células gigantes con múltiples estructuras de aspecto vacuolado en su interior, las cuales teñían con la coloración Grocott y Mucicarmina (figura 4).

Se concluyó que se trataba de un caso de criptococosis pulmonar, y se inició tratamiento con fluconazol 400 mg vía oral diarios.

Discusión

La criptococosis es una infección causada por una levadura encapsulada, que es adquirida por vía respiratoria al ser inhalada en forma de

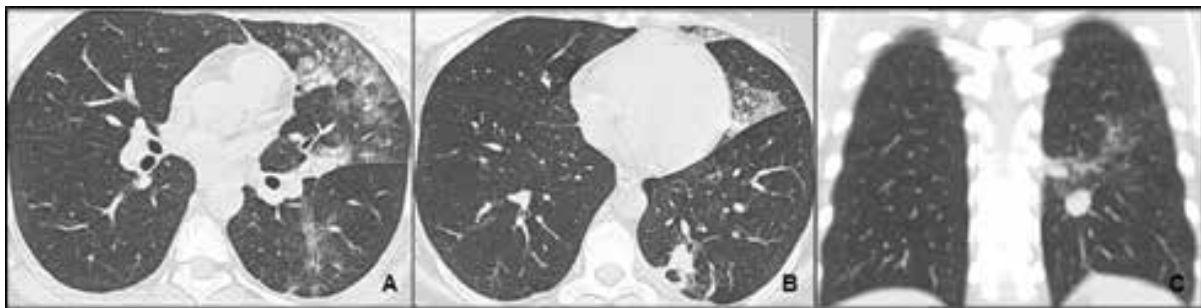


Figura 2. Control radiológico realizado en enero de 2014.

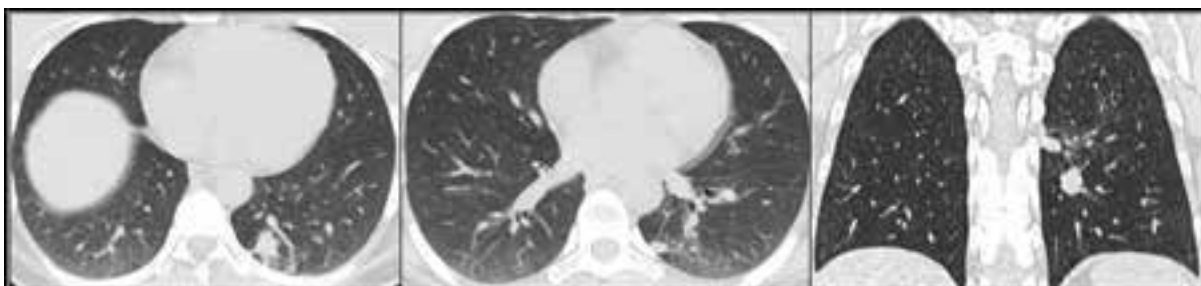


Figura 3. TACAR realizado después de tres semanas de tratamiento tetraconjugado.

espora; tiene predilección por infectar el sistema nervioso central, en especial en pacientes inmunosuprimidos.

Su prevalencia ha aumentado progresivamente en los últimos años en asociación con los casos de VIH, los trasplantes y los tratamientos inmunosupresores por múltiples condiciones (1).

No obstante, en realidad este microorganismo tiene el potencial de infectar también a inmunocompetentes. Se estima que la criptococosis pulmonar aislada en inmunocompetentes corresponde aproximadamente al 10-30% de los casos de criptococosis (2).

Se han descrito 37 especies de criptococo, de las cuales dos son patógenas en humanos: *C. neoformans* y *C. gattii*. Estas no son transmisibles de persona a persona, se adquieren del ambiente (3, 4). La primera se encuentra principalmente en el guano de palomas, y se clasifica en dos variantes: *grubii* y *neoformans*. La segunda se ha encontrado

en árboles tropicales y subtropicales, tales como el Eucalipto y el Almendro. Ambos se reproducen sexual o asexualmente; a su vez, la reproducción sexual puede ocurrir entre sexos opuestos (α - α) o unisexualmente (α - α) (5).

Aunque el *C. neoformans* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia en inmunocompetentes e inmunosuprimidos, la particularidad del *C. gattii* es que su prevalencia aumenta en la población inmunocompetente (6).

El Grupo colombiano para el estudio de la criptococosis documentó en dos estudios observacionales la epidemiología de esta entidad en el país (7, 8). Se aplicó una encuesta nacional en dos períodos, 1997-2005 y 2006-2010. La mayoría de los casos (más del 90%) fueron neurocriptococosis, seguidos por criptococosis pulmonar para un total de 43 casos notificados en 14 años; es de anotar que de éstos, no se reportó cuántos eran pacientes con SIDA, o tenían antecedente de malignidad o de consumo de corticoides.

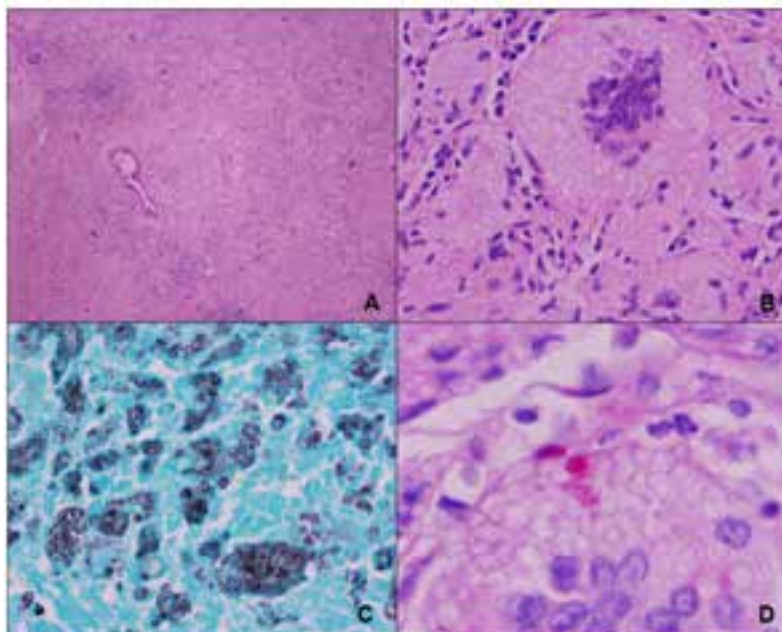


Figura 4. Panel A: Biopsia transbronquial con aumento 4x, donde se observa pérdida de la arquitectura alveolar por infiltrado inflamatorio con presencia de células gigantes. Panel B: Aumento 40x. Se observan células gigantes e infiltrado con linfocitos e histiocitos, así como vacuolas en el citoplasma de las células gigantes que indicaron la presencia de esporas. Panel C: Aumento 40x. Coloración Grocott en la que se resalta la cápsula de las esporas. Panel D: Aumento 40x. Se observa la tinción con Mucicarmina que confirma la presencia del criptococo.

La incidencia promedio anual de criptococosis fue similar en ambos períodos: en la población general fue de 2,4 casos por cada millón de habitantes, mientras en los pacientes con SIDA de 3,0 a 3,3 casos por cada mil individuos. El *C. neoformans* fue la especie más frecuente en pacientes con SIDA o sin éste, no obstante, hubo más casos de *C. gattii* en la población sin SIDA.

Por fuera de Colombia se han presentado brotes en lugares como la Isla de Vancouver, considerado el segundo lugar con mayor incidencia de *C. gattii* en el mundo (después del norte de Australia), y con la mayor mortalidad (9). Este se identificó incluso en nichos diferentes al árbol de Eucalipto (10), lo cual sugiere cambios fenotípicos que podrían aumentar la virulencia del germen. La hipótesis derivada de estas observaciones consiste en que la reproducción entre las formas sexuales del germen y la interacción de este con factores de flora y fauna local, ha producido genotipos hipervirulentos con capacidad de infectar individuos sin alteraciones inmunitarias (11). Al igual que el fluconazol, se ha propuesto que la acción antifúngica de los pesticidas induce la regulación positiva de genes involucrados en la vía del ergosterol y genes relacionados con el metabolismo y la virulencia del Criptococo (12).

En cuanto a los factores del huésped, los estudios van dirigidos a la determinación de la funcionalidad de elementos inmunitarios que podrían ser deficientes en estos individuos aparentemente inmunocompetentes. Entre de los mecanismos implicados se ha descrito la disminución en la respuesta de los linfocitos TH1 ante la estimulación de la IL-12, reflejado en niveles bajos de IFN- γ en comparación con los de la población sana (13).

Respecto al cuadro clínico de la criptococosis pulmonar en inmunocompetentes, a diferencia de los pacientes con VIH, se caracteriza por mayor frecuencia de síntomas respiratorios. Mientras sólo un 2% pacientes con VIH tienen síntomas respiratorios por criptococosis, de 35% hasta 77% de inmunocompetentes infectados por criptococo desarrollan algún grado de síntoma respiratorio (1), generalmente inespecífico. Los más comunes son tos seca,

expectoración, disnea y dolor torácico. Con menor frecuencia presentan pérdida de peso, sudoración nocturna, hemoptisis e incluso falla respiratoria (14). En 2012, se publicaron las características de 76 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico histopatológico de criptococosis sin enfermedad pulmonar preexistente en el Hospital de la Universidad Médica de Guangzhou, China. Estos pacientes fueron diagnosticados en el período de 1995 a 2010, con un promedio de edad de 42.5 años, en su mayoría de sexo masculino (75%). El síntoma predominante fue la tos (62%), seguida de expectoración (38%). En menor proporción se registraron fiebre, dolor torácico y disnea (20-22%). El síntoma menos frecuente fue la emaciación (13%). Los pacientes asintomáticos correspondieron al 24% de los casos (15).

Los nódulos son el hallazgo radiológico más reportado en pacientes inmunocompetentes. Estos pueden ser múltiples, únicos, cavitados, irregulares o de contorno regular (16), y en su distribución confluentes o difusos (17). Según algunos autores, estos hallazgos se presentan con igual frecuencia en pulmón derecho, pulmón izquierdo o en ambos; al parecer existe una tendencia a la ubicación en la periferia y en los lóbulos inferiores (16). También pueden encontrarse consolidaciones, infiltrados reticulares, vidrio esmerilado y adenopatías mediastinales o hiliares (18, 19). Existen múltiples reportes de pacientes inmunocompetentes con masas pulmonares, que realmente eran criptococomas por *C. gattii* (20-22). Otros hallazgos menos frecuentes son la presencia de derrame pleural, cavitación y lesiones endobronquiales. Posterior al tratamiento de la criptococosis pulmonar, puede haber aparición de bronquiectasias, áreas de fibrosis, y nuevamente cavitación (23).

Dada la presentación clínica y los hallazgos inespecíficos de la criptococosis pulmonar, su detección recae sobre la alta sospecha diagnóstica y puede constituir un reto para el clínico.

En el análisis de una pequeña serie de casos (1), se encontró que la criptococosis pulmonar del inmunocompetente puede ser el diagnóstico diferencial en los siguientes contextos:

1. Pacientes con nódulo pulmonar acompañado de adenopatía hilar.
2. Nódulos cavitados.
3. Cuadro de neumonía adquirida en la comunidad con falla terapéutica.
4. Masas pulmonares asintomáticas, detectadas como hallazgo incidental.

El diagnóstico de criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente no es común, y en muchos centros no hay disponibilidad para realizar estudios histopatológicos. La biopsia pulmonar transbronquial o hecha por toracoscopia, es llamativa por la presencia de inflamación granulomatosa no necrotizante, células gigantes multinucleadas y áreas de inflamación crónica; sin embargo, también pueden observarse granulomas necrotizantes. Las tinciones de hematoxilina-eosina, PAS y Grocott, demuestran la presencia de la levadura, y otras tinciones tales como la Mucicarmina de Mayer y la Fontana Masson resaltan la cápsula o la membrana del criptococo (útil en levaduras sin cápsula), respectivamente. En un estudio en pacientes con criptococosis pulmonar sin VIH, realizado en Shanghai, la detección del criptococo fue mayor con el PAS, seguido por Grocott y por último por Mucicarmina; no obstante la mayor detección se hizo con la aplicación de microscopía electrónica de transmisión, por lo cual el grupo recomienda la combinación de estos métodos para lograr un diagnóstico preciso (25).

En la microscopía se puede visualizar el germen con el uso de tinta china, azul de metileno, el azul toluidina o tinción Wright (26). También se pueden emplear otros métodos que son rápidos, como la técnica de aglutinación con partículas de látex y el EIA.

El criptococo puede ser cultivado en medios estándar a 30-35°C de temperatura y en condiciones aeróbicas, con la desventaja de que se puede esperar hasta cuatro semanas para descartar su crecimiento, y adicionalmente, éste puede inhibirse por la coexistencia o contaminación con *Candida*. En este último caso, es útil el uso de medios como el Sabouraud, el agar niger y agar de inositol con

cloranfenicol, con los que, a diferencia de la *Candida*, las colonias de criptococo se observan de color marrón por su habilidad de metabolizar el ácido cafeico a melanina (26).

Técnicas más avanzadas, como las moleculares (PCR) y los medios especiales de cultivo, en este caso, el agar D-prolina y el agar CBG (canavanina-glicina-azul de bromotimol), son los métodos para identificar la especie de criptococo (27).

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la criptococosis pulmonar en inmunocompetentes, en realidad son extrapoladas de pacientes inmunocomprometidos. Las guías IDSA 2010 (28) indican que el compromiso leve a moderado puede ser tratado con fluconazol 400 mg VO día, durante seis a doce meses; en caso de compromiso pulmonar severo, la recomendación es aplicar el tratamiento para la neurocriptococosis. Las alternativas de tratamiento son itraconazol oral 200 mg dos veces al día, voriconazol oral 200 mg dos veces al día y posaconazol oral 400 mg dos veces al día.

El tratamiento de criptococomas múltiples o de gran tamaño causados por *C. gattii* amerita un abordaje más agresivo. Por tanto en estos casos se recomienda manejo con anfotericina B + flucitosina por 4 a 6 semanas, seguido de fluconazol por 6 a 18 meses.

En conclusión, la criptococosis pulmonar es una enfermedad que no sólo afecta a la población inmunosuprimida, y cuya presentación es inespecífica. Sin embargo, la integración de hallazgos clínicos y radiológicos pueden orientar hacia su diagnóstico. En la paciente del caso se destaca la cronicidad de la sintomatología, acompañada de hallazgos radiológicos variables, pasando por consolidación, vidrio esmerilado y cavitación, sin resolución con antibioticoterapia ni con el tratamiento tetraconjugado indicado en el contexto de los síntomas y antecedentes exposicionales. En el proceso diagnóstico, conviene recordar la inclusión de las herramientas adecuadas para detectar la etiología micótica, teniendo en cuenta que el paciente inmunocompetente no está exento de ser infectado por este germen aparentemente oportunista.

Bibliografía

- Husto SM, Mody, CH. Cryptococcosis: An Emerging Respiratory Mycosis. *Clin Chest Med.* 2009;30:253-64.
- Alves JW, Ribeiro K, Pires F, Ferreira M, Chagas T, Schneider A, et al. How could pulmonary cryptococcosis in immunocompetents be suspected? Report of 6 cases. *Respiratory Medicine Extra.* 2006;2(2):58-63.
- Gugnani HC, Mitchell TG, Litvintseva AP, et al. Isolation of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* from the flowers and bark of eucalyptus trees in India. *Med Mycol.* 2005;43(6):565-9.
- Escandón P, Quintero E, Granados D, Huérfano S, Ruiz A, Castañeda E. Isolation of *Cryptococcus gattii* serotype B from detritus of eucalyptus trees in Colombia. *Biomédica* 2005;25(3):390-7.
- Bui T, Lin X, Malik R, Heitman J, Carter D. Isolates of *Cryptococcus neoformans* from infected animals reveal genetic exchange in unisexual, alpha mating type populations. *Eukaryot Cell.* 2008;7(10):1771-80.
- Shu Shun Li, Mody CH. Cryptococcus. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):186-96.
- Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27(1):94-109.
- Escandón P, Bedout C, Lizarazo J, Agudelo C, Tobón A, Bello S, et al. Criptococosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 2006-2010. *Biomédica* 2012;32(3):389-98.
- Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004;53(9):935-40.
- Kidd SE, Bach PJ, Hingston AO, Mak S, Chow Y, MacDougall L, Kronstad JW, Bartlett KH. *Cryptococcus gattii* dispersal mechanisms, British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):51-7.
- Del Poeta M, Casadeval A. Ten Challenges on *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. *Mycopathologia.* 2012;173:303-10.
- Florio AR, Ferrari S, De Carolis E, Torelli R, Fadda G, Sanguinetti M, et al. Genome-wide expression profiling of the response to short-term exposure to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* serotype A. *BMC Microbiol.* 2011;11(1):97.
- Wang JL, Li SY, Luo YF, Zhai YP, Wei, XQ, et al. Changes of Th1/Th2 cytokines in immunocompetent patients with pulmonary cryptococcosis. *Genetics and molecular research: GMR.* 2013;12(4):5733-42.
- Yu JQ, Tang KJ, Xu BL, Xie CM, Light RW. Pulmonary cryptococcosis in non AIDS patients. *Braz J Infect Dis.* 2016;16(6) 531-9.
- Ye F, Xie JX, Zeng QS, Chen GQ, Zhong SQ, Zhong NS. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung.* 2012;190(3) :339-46.
- Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Resp Med* 2006;100:80-12.
- Qu Y, Liu G, Ghimire P, Liao M, Shi H, Yang G, Xu L, Wang G. Primary pulmonary cryptococcosis: Evaluation of CT characteristics in 26 immunocompetent chinese patients. *Act Radiol.* 2012;53(6):668-74.
- Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT Findings in immunocompetent patients. *Radiol.* 2005;236:326-31.
- Wong M, Loong F, Khong PL, Kwong YL, Leung A. Mediastinal cryptococcosis masquerading as therapy-refractory lymphoma. *Ann of Hematology* May. 2011;90(5):601-2.
- Pisarevsky A, Larriera A, Cean P, Petrucci E. Criptococoma pulmonar con invasión torácica en un varón inmunocompetente. *Medicina.* 2010;70:166-8.
- Kebede T, Reda N. Pulmonary cryptococcoma mimicking pulmonary malignancy in an immunocompetent adult: A case report. *Ethiopian Med J* 2012;50(3):275-8.
- Gazzoni F, Severo LC, Marchiroi E, Iרון K, Guimaraes M, Godoy Myrna, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses.* 2013;57(4):197-208.
- Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, Watharananan SP, Incharoen P. Clinic and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(6):438-46.
- Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease, an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:667-90.
- Zeng Y, Wu X, Yi X, Luo B, Zhu M, Rui W, et al. Clinicopathologic and ultrastructural study of non-HIV-related primary pulmonary cryptococcosis in China: report of 43 cases. *Ultrastruct Pathol* 2011;35(1):19-25.
- Viviani M, Tortorano AM. Cryptococcus. In: Anaissie EJ, Mc Ginnins MR, Pfaller M. *Clinical Mycology, Second Edition.* Elsevier Inc., 2009. p. 231-249.
- Klein KR, Hall L, Deml SM, Rysavy JM, Wohlfiel SL, Wengenack NL. Identification of *Cryptococcus gattii* by use of L-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3669-72.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.* *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322.

Aspergilosis invasiva con compromiso de tráquea

Invasive aspergillosis with tracheal involvement

CAROL SALCEDO⁽¹⁾; FREDY RIVERA SOTTO⁽¹⁾; GIOVANI LASTRA⁽²⁾

Resumen

La aspergilosis invasiva es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos que cursan con neutropenia o han sido sometidos a trasplante de médula ósea o de órgano sólido. Se expone el caso de un paciente de género masculino, de 23 años de edad, con diagnóstico previo de VIH, sin tratamiento antirretroviral, con cuadro clínico de síntomas constitucionales y respiratorios en quien se documentó aspergilosis en tráquea por hallazgos en fibrobroncoscopia y estudios de patología.

Palabras clave: aspergilosis, VIH.

Abstract

Invasive aspergillosis is an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially in those with neutropenia or those who have undergone transplantation of bone marrow or solid organs. We present the case of a 23-year-old male patient, previously diagnosed with HIV infection, without antiretroviral treatment, with a clinical picture of constitutional and respiratory symptoms, in whom aspergillosis of the trachea was documented by fibrobronchoscopy and histopathological examination.

Keywords: aspergillosis, HIV.

Introducción

Desde la aparición del VIH se ha encontrado una estrecha relación entre la enfermedad y las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas (1). En la década de los noventa cuando se empezó a utilizar la terapia antirretroviral combinada se observó un descenso marcado en la presentación de dichas infecciones, modificándose la mortalidad de pacientes en estadio de SIDA que era del 80 al 20% (2). De 1996 a 2012, el tratamiento antirretroviral evitó 6,6 millones de muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo, entre ellas 5,5 millones de muertes en países de ingresos bajos y medios (3).

A pesar de la disponibilidad del tratamiento antirretroviral, algunos pacientes no se adhieren a la terapia debido a factores psicosociales, económicos o mala tolerancia a la medicación, de ahí que persista la morbilidad de algunas patologías infecciosas como la tuberculosis, la neumonía bacteriana y la aspergilosis (4).

En la actualidad, las infecciones micóticas siguen siendo uno de los principales problemas que afrontan los pacientes con VIH; entre éstas, la

⁽¹⁾Residente de Medicina Interna III año, Hospital Universitario de Neiva.

⁽²⁾Docente Universidad surcolombiana. Unidad de Neumología. Hospital Universitario de Neiva.

Correspondencia: Giovanni Lastra, correo electrónico: giovanilastra@yahoo.com

Recibido: 16/01/14. Aprobado: 20/02/14.

aspergillosis invasiva es la segunda micosis con mayor frecuencia de identificación, con una mortalidad del 40% y generalmente diagnosticada en 88% de los casos en los estudios postmortem (5). El objetivo de esta revisión es exponer el caso de un paciente con diagnóstico de VIH positivo, quien desarrolló aspergilosis invasiva con compromiso en tráquea.

Caso clínico

Paciente masculino, de 23 años de edad, con antecedente de infección por VIH, sin tratamiento antirretroviral por falta de adherencia a este, quien ingresó al servicio de urgencias por cuadro de inicio tres meses atrás de fiebre, pérdida de peso, aparición de lesiones blanquecinas en cavidad oral, disfagia y odinofagia. Tres días previos al ingreso presentó incremento de los síntomas, acompañándose de deposiciones diarreas y emesis. En la exploración física se observaron aftas en la cavidad oral, asociadas a lesiones violáceas y blanquecinas en faringe, adenopatías cervicales, axilares e inguinales duras y estertores pulmonares bilaterales, sin tirajes. Cursó con inestabilidad hemodinámica que requirió reanimación con líquidos endovenosos e inicio de soporte vasopresor. Posteriormente se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, donde se inició manejo empírico con antibióticos de amplio espectro. Se tomó radiografía de tórax (figura 1), la cual mostró infiltrados intersticiales bilaterales. Los estudios de laboratorio documentaron compromiso hematológico dado por presencia de células inmaduras en sangre periférica, anisocitosis, dacriocitos, esquistocitos, poiquilocitosis y reticulocitopenia. Ante sospecha de tuberculosis pulmonar, se inició tratamiento para esta patología. Durante su evolución sufrió deterioro ventilatorio y requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Se realizó fibrobroncoscopia que evidenció lesiones blanquecinas en la tráquea y los bronquios (figura 2), de las cuales se tomaron biopsias, cuya patología reportó aspergilosis pulmonar, iniciándose tratamiento con voriconazol. Luego se obtuvieron hemocultivos positivos para *Aspergillus* (figura 3), además de reportes de patología que confirmaron dichos hallazgos (figuras 4 y 5).

Se practicó tomografía pulmonar en la que se evidenciaron infiltrados intersticiales bilaterales con escaso derrame pleural (figura 6).

La radiografía de tórax de control mostró empeoramiento de los infiltrados a pesar de administrarse esquema completo de tratamiento con voriconazol. El paciente evolucionó de manera tórpida y finalmente falleció.

Discusión

La aspergilosis invasiva aguda es una enfermedad rápidamente progresiva, frecuentemente fatal (6). Los pacientes que están en riesgo de aspergilosis invasiva incluyen aquellos con neutropenia prolongada, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas o trasplantes de órganos sólidos y aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzada o enfermedad granulomatosa crónica (6).

Generalmente la aspergilosis se presenta como un cuadro insidioso, con signos clínicos inespecíficos y en concurrencia con otras infecciones respiratorias que pueden hacer difícil el diagnóstico temprano, como ocurrió en el paciente del caso. Se han descrito tasas de mortalidad hasta del 40% (5), que confirman que las infecciones micóticas siguen

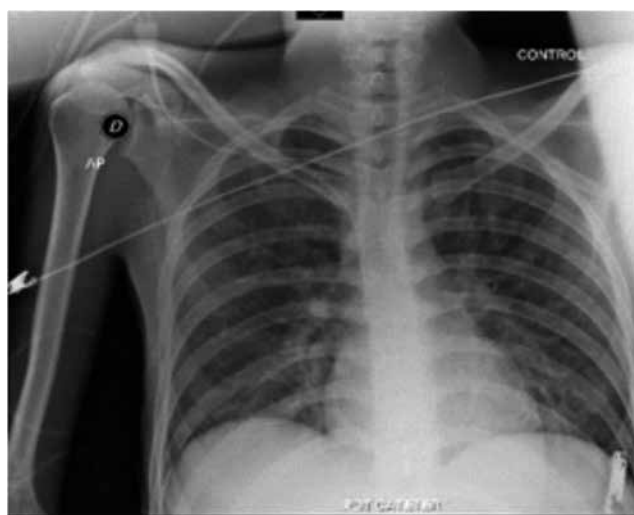


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección PA, que evidencia infiltrados intersticiales bilaterales.

siendo uno de los principales problemas que afrontan los pacientes inmunodeprimidos.

El *Aspergillus fumigatus* es la especie más común en los casos de aspergilosis invasiva aunque

también se pueden encontrar *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus* (7). Puede causar afecciones que se definen clásicamente como invasivas, saprófitas o alérgicas (7). Las enfermedades oportunistas incluyen las infecciones

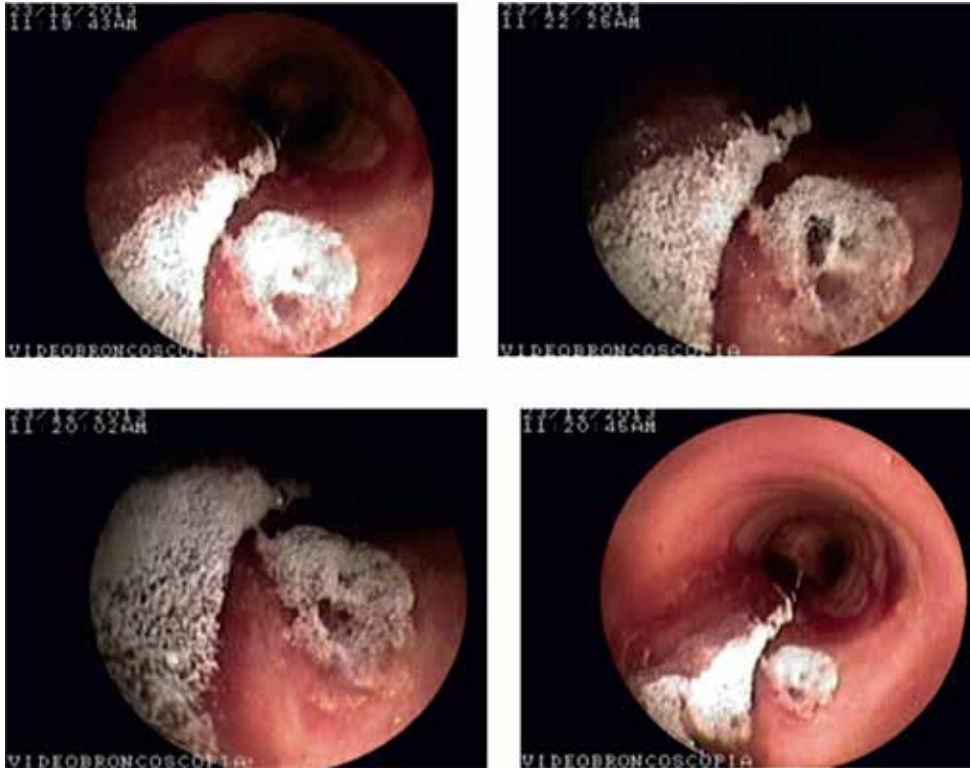


Figura 2. Imágenes de fibrobroncoscopia en la que se observan lesiones blanquecinas algodonosas que comprometen la tráquea y los bronquios.



Figura 3. Hemocultivos con presencia de aspergilosis.

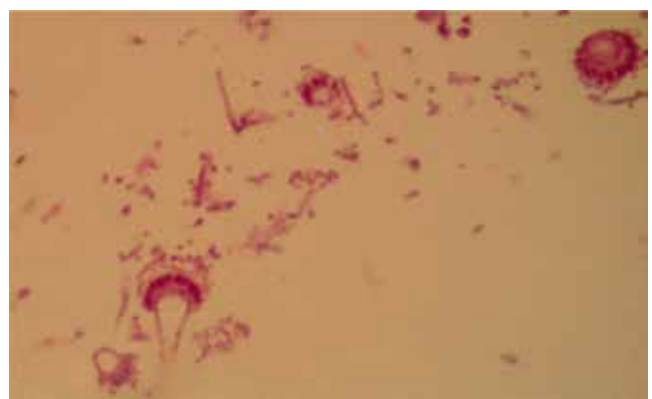


Figura 4. Biopsia traqueal con tinción de PAS. Se observan blastoconidias de *Aspergillus* y algunas hifas alrededor.

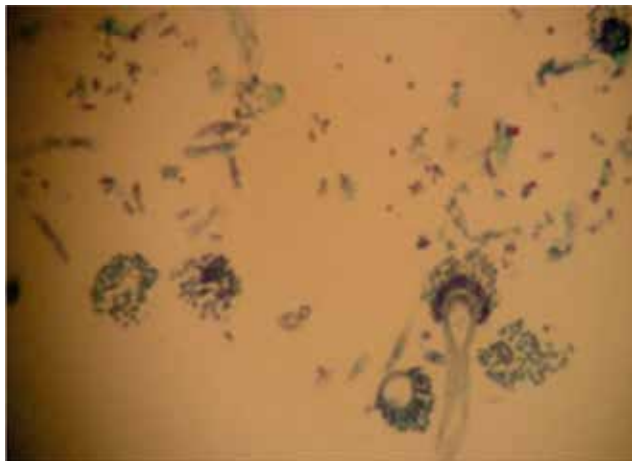


Figura 5. Biopsia traqueal. Tinción de Ziehl-Neelsen. Se observan múltiples blastoconidias de *Aspergillus* e hifas.

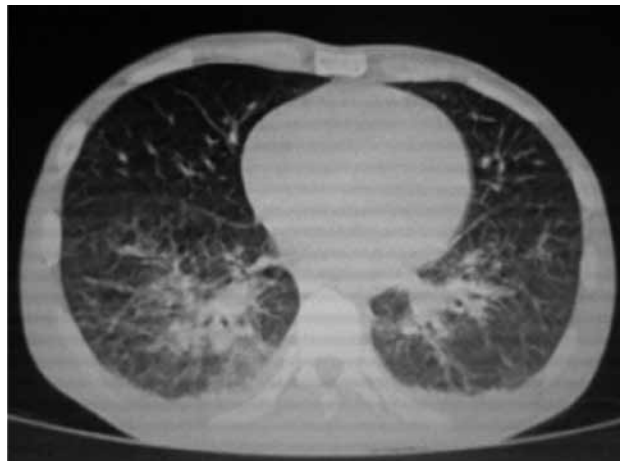


Figura 6. Tomografía de tórax de alta resolución, que muestra infiltrado mixto bilateral con derrame pleural bilateral.

del tracto respiratorio inferior, senos paranasales y la piel como puertas de entrada (8). El sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden estar infectados como resultado de la diseminación hematógena o extensión directa de los focos contiguos de la infección (8). La colonización del tracto respiratorio es producto de la inhalación de las conidias del *Aspergillus*, y las esporas llevan a desencadenar diversos síndromes clínicos, como probablemente ocurrió en este caso.

La traqueobronquitis por *Aspergillus* es una forma rara pero severa de la aspergilosis pulmonar invasiva, con 150 casos publicados hasta el momento en la literatura, de los cuales, al alrededor de 75% han sido reportados en pacientes inmunocomprometidos y 45% en receptores de transplante de órgano sólido (9).

Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis pulmonar invasiva aguda pueden ser variadas y algunos pacientes no pueden reconocer los síntomas o signos de la infección (10). Los síntomas clínicos suelen ser tos por lo general no productiva, disnea, fiebre, dolor torácico y hemoptisis (11). La progresión a neumonía con hipoxemia y disnea puede ocurrir extremadamente rápido. El dolor pleurítico y la hemoptisis sugieren infartos pulmonares y pueden ser otro tipo de patología (10). En pacien-

tes infectados con VIH se presenta comúnmente como neumonía (11).

En la aspergilosis traqueobronquial se han descrito tres formas clínicas: la obstructiva, la ulcerosa y la pseudomembranosa (11). En el caso que se reporta, los hallazgos por fibrobroncoscopia fueron compatibles con aspergilosis pseudomembranosa. Esta forma invasiva de la enfermedad puede llevar a falla respiratoria, sepsis, perforación de la vía aérea y hemorragia fatal por fístula broncovascular (12).

Existen tres categorías de aproximación diagnóstica: infección comprobada, infección probable o infección posible, las cuales se establecen tras analizar las características de los pacientes, la patología de base, la presentación clínica, incluyendo la imagen radiológica y la documentación microbiológica o histológica (13). La evidencia histopatológica de invasión tisular por hifas y aislamiento en cultivo de *Aspergillus* hacen el diagnóstico de la aspergilosis invasiva comprobada. El galactomanano en suero y lavado broncoalveolar (BAL) pueden avalar el diagnóstico probable de la infección (14).

El lavado broncoalveolar, la aspiración percutánea transtorácica o la biopsia por toracoscopia son

procedimientos estándar para establecer el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva (15). En la broncoscopia la apariencia es la de una traqueo-bronquitis severa que progresa a úlceras múltiples en el sitio de anastomosis. Las secuelas incluyen aspergilosis pulmonar invasiva aguda, estenosis bronquial severa y necrosis bronquial con formación de fistulas broncoarteriales. Algunos pacientes desarrollan abundantes pseudomenbranas que pueden llegar a ocluir el lumen de la vía aérea (10). En el paciente del caso se realizó fibrobroncoscopia en la que se observaron lesiones algodonosas que comprometían la tráquea y los bronquios. Las muestras de tejido y líquido obtenidas mostraron características de hifas tabicadas con dicotomía angular al examen microscópico directo y *Aspergillus* en los cultivos.

Con relación al tratamiento, el agente antifúngico primario para la aspergilosis invasiva es el voriconazol (16). El paciente reportado fue tratado con este medicamento pero no respondió y falleció. También se emplean las formulaciones lipídicas de anfotericina B (16). El tratamiento puede interrumpirse cuando desaparezcan los síntomas clínicos o exista resolución tanto en las imágenes radiológicas como en el estado del paciente y el recuento de células CD4 se mantenga por encima de 200 células/ μ L (17).

Conclusiones

La infección por VIH-SIDA es un problema de salud pública que genera gran comorbilidad dado el mayor riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas. En el caso reportado se documentó aspergilosis traqueo-bronquial, relacionada con la inmunosupresión. Aunque el manejo fue apropiado y siguió los lineamientos de la literatura, el pronóstico general de los cuadros de aspergilosis invasiva es ominoso en pacientes con inmunosupresión avanzada y en ausencia de terapia antirretroviral, como sucedió en el caso.

Bibliografía

- Hoffmann, Rockstroh, Kamps. HIV Medicine 2007. 15th Edition. Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal.

- Murray J. Epidemiology of human immunodeficiency virus associated pulmonary disease. *Clinic Chest Med.* 2013;34:165-179.
- ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_es.pdf. Fecha de acceso 2/Enero/14.
- Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. 2014. Fecha de acceso 2/Enero/14.
- Randuz S, Kirchner C, Treckmann J, Paul A, Saner F. Aspergillus tracheobronquitis causing subtotal tracheal stenosis in a liver transplant recipient. *Case Reports in Transplantation.* 2013;9:282-9.
- Segal B. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870-84.
- Limper A, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:96-128.
- Pupaibool J. Other HIV associated pneumonia. *Clin Chest Med.* 2013;34(2):243-54.
- Jesús F, Yolanda M, Gema F, Santiago. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:201-208.
- Sarosi G. Fungal diseases of the lung. *Aspergillus*. 3rd Edition. 1999. p. 132-133.
- Gonzalez M, Ma Tooh M, Krueger T, Ris HB, Letovanec I, Wang Y, Lovis A. Repair of tracheal aspergillosis perforation causing tension pneumothorax. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:2256-8.
- Wheat J. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med.* 2009;30:367-77.
- Ran Y, et al. Primary laryngeal aspergillosis related to oral sex? A case report and review of the literature. *Medical Mycology Case Reports.* 2013;2:1-3.
- Lee HY, Kang HH, Kang JY, Kim SK, Lee SH, Chung YY, Kang HS, Kwon HS, Moon HS, Lee SH. A Case of tracheo-bronchial aspergillosis resolved spontaneously in an immunocompetent host. *Tuberc Resp Dis.* 2012;73:278-81.
- Arteaga E. Aspergilosis pulmonar invasora en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:211-5.
- Tochigi N, Okubo Y, Ando T, Wakayama M, Shinozaki M, Gocho K, et al. Histopathological implications of Aspergillus infection in lung. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:809798.
- Hoffmann R. HIV medicine. 15th Edition.– Paris, Cagliari, Wuppertal: Flying Publisher; 2007.

Signo del aire creciente

Air crescent sign

ANA CRISTINA MANZANO, MD.⁽¹⁾, PABLO RAMÓN GIL TORRES, MD.⁽²⁾,
CARLOS ANDRÉS CELIS PRECIADO, MD.⁽³⁾

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

⁽²⁾Residente de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

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

Correspondencia: Ana Cristina Manzano, correo electrónico: crispetamanzano@gmail.com

Recibido: 29/11/13, Aprobado: 20/02/14.

La Sociedad Fleischner define en su Glosario de Términos de Radiología Torácica a este hallazgo como una colección de aire en forma de luna creciente que separa la pared de una cavidad, de una masa interna, que puede observarse en la radiografía y la tomografía de tórax (1). La forma de dicha colección puede variar desde forma de medialuna hasta encapsular totalmente la lesión. El signo del aire creciente también se ha descrito como “signo del menisco pulmonar” o “signo de la media luna” (2).

La causa más común de este signo es la aspergilosis angioinvasiva en la cual las hifas del hongo

invaden las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares generando hemorragia, trombosis arterial y finalmente infarto pulmonar, el cual se presenta como una zona de consolidación. Con el tiempo el centro infartado se retrae y es reabsorbido por los leucocitos formando un área de tejido desvitalizado que se desprende del resto de la consolidación y “cae” a la región dependiente del infarto. El aire localizado entre el tejido desvitalizado y el parénquima consolidado que lo rodea, resulta en la forma de media luna o del aire creciente. La formación de este signo es tardía y depende de la función de los neutrófilos, de

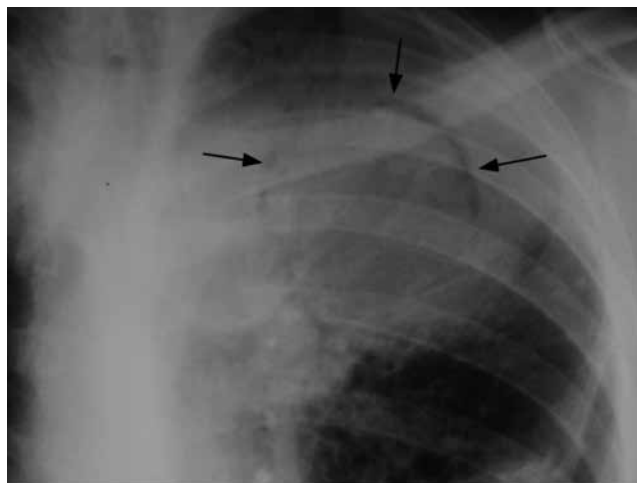


Figura 1. Signo del aire creciente. Obsérvese (flechas) el aire en forma de creciente, que define una zona de desprendimiento de parénquima infartado, en un paciente con Aspergilosis angioinvasiva

ahí que generalmente se observe en pacientes inmunosuprimidos (p. ej. en quimioterapia) durante el período de recuperación celular (3). Es especialmente frecuente en pacientes en quimioterapia para linfoma o leucemia.

Algunos autores hacen énfasis en diferenciarlo del signo de Monad del micetoma (3). En este último una bola de hongos, la cual está formada por hifas condensadas enmarañadas junto con moco, fibrina y restos celulares, es la que invade un espacio creado por una enfermedad fibrocavitaria previa (p. ej. tuberculosis o sarcoidosis). A diferencia del signo del aire creciente, la apariencia radiográfica es la de una masa que cambia con la posición del paciente dentro de una cavidad preexistente.

El signo del aire creciente también ha sido descrito en infección por otros hongos (4), quiste hidatídico (5), neumonía estafilocócica (6), infección por *Nocardia*, aneurisma de Rasmussen en una cavidad tuberculosa (2), hematoma (7), gangrena (8), carcinoma escamocelular (9) y adenocarcinoma (10).

Bibliografía

1. Fleishner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;46: 697-722.
2. Fred HL, Gardiner CL. The air crescent sign: causes and characteristics. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:264-5.
3. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology*. 2001;218:230-2.
4. Tonelli AR, Khalife WT, Cao M, Young VB. Spherules, hyphae, and air-crescent sign. *Am J Med Sci* 2008; 335: 504-6.
5. Zidi A, Ben Miled-Mrad K, Hantous-Zannad S, Fathallah B, Mestiri I, Baccouche I, Djilani H. Computed tomography of complicated pulmonary hydatid cyst by rupture in the bronchi. *J Radiol*. 2007;88:59-64.
6. Gold W, Vellend H, Brunton J. The air crescent sign caused by *Staphylococcus aureus* lung infection in a neutropenic patient with leukemia. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 910-1.
7. Bard R, Hassani N. Crescent sign in pulmonary hematoma. *Respiration*. 1975;32:247-51.
8. Reich JM. Pulmonary gangrene and the air crescent sign. *Thorax*. 1993;48:70-4.
9. Lee KL, Liang HH, Chung CL, Hsiao SH, Shih CH. Pulmonary air crescent sign. *JAMA Surg*. 2014;149:97-8.
10. Wang LF, Chu H, Chen YM, Perng RP. Adenocarcinoma of the lung presenting as a mycetoma with an air crescent sign. *Chest*. 2007;131:1239-42.

Simvastatina para la prevención de exacerbaciones en EPOC moderada a grave

Simvastatin for the prevention of exacerbations of moderate-to-severe COPD

KAREN NAVARRO PÉREZ, MD.⁽¹⁾; CARLOS CELIS PRECIADO, MD.⁽²⁾

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

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

Correspondencia: Karen Navarro Pérez, correo electrónico: kren97@hotmail.com
Recibido: 12/02/14, Aprobado: 20/02/14.

Referencia

Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. COPD Clinical Research Network and the Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the Prevention of Exacerbation in Moderate to severe COPD. *N Engl J Med.* 2014;370:2201-10.

Pregunta

¿Disminuye la simvastatina administrada diariamente la tasa de exacerbaciones anuales en pacientes con EPOC moderada a grave en comparación con placebo?

Diseño

Estudio prospectivo, aleatorizado, grupo paralelo, controlado con placebo. STATCOPE (del Inglés Statins in COPD Exacerbations).

Periodo de seguimiento

12, 24 y 36 meses. 641 días en promedio en el grupo de simvastatina y 639 en el grupo placebo.

Lugar

45 centros médicos, 29 en los Estados Unidos y 16 en Canadá.

Pacientes

885 pacientes entre 40 y 80 años de edad con diagnóstico de EPOC (VEF₁ menor del 80%, relación VEF₁/CVF menor del 70%) e his-

toria de tabaquismo de más de 10 paquetes/año que requirieron en el año previo a la aleatorización, al menos uno de los siguientes: uso de oxígeno suplementario, tratamiento con glucocorticoides o antibióticos, visita al departamento de urgencias u hospitalización por exacerbación.

Se excluyeron pacientes en tratamiento con estatinas, quienes recibieran medicamentos que contraindicaran el uso concomitante de estatinas, aquellos con enfermedad hepática activa, alcoholismo o alergia al medicamento.

Se incluyeron 430 pacientes en el grupo de simvastatina y 447 en el placebo.

Intervención

- Simvastatina 40 mg/día vs. placebo.

Resultados

- Tras el inicio del estudio, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en Inglés) expidió una alerta respecto al uso concomitante de amlodipino o altas dosis de verapamilo con simvastatina; por tanto se excluyeron 16 pacientes del grupo de simvastatina y 20 del placebo, y adicionalmente, 28 (14 en cada grupo) por diabetes.

- Durante el estudio se reportaron en total 1.982 exacerbaciones, 965 en el grupo de simvastatina y 1.017 en el placebo (tasa de 1,36 vs. 1,39 exacerbaciones por persona/año respectivamente ($p=0,54$).
- En cuanto al número de días para la primera exacerbación: 223 en el grupo de simvastatina en comparación con 231 días en el grupo placebo ($p=0,34$).
- 296 pacientes tuvieron más de tres exacerbaciones: 155 en el grupo placebo, 141 en el de simvastatina.
- No hubo diferencia en función pulmonar ni calidad de vida, así como tampoco en eventos adversos no fatales, excepto aquellos con compromiso del tracto gastrointestinal que fueron más frecuentes en el grupo de simvastatina (30 vs. 17 pacientes en el grupo placebo) (tabla 1).

Conclusión

La simvastatina en dosis de 40 mg/día no reduce las tasas de exacerbación ni prolonga el tiempo para la primera exacerbación en pacientes con EPOC moderada a grave ni tiene efecto en la función pulmonar ni en la calidad de vida. Las tasas de eventos adversos fueron bajas y similares en los grupos de estudio.

Comentario

Antes de la publicación de este estudio, al menos tres revisiones sistemáticas de estudios observacionales, dos de ellas con metaanálisis, habían reportado que el empleo de estatinas en pacientes con en-

fermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asociaba con menor riesgo de mortalidad por todas las causas y respiratoria, menor frecuencia de exacerbaciones y de intubaciones relacionadas, y mejor función pulmonar y de capacidad de ejercicio (1-3).

El trabajo de Criner y cols. (4-5), es el primer estudio de asignación aleatoria diseñado para evaluar el efecto de una estatina (rosuvastatina) en el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad. Entre las razones por las cuales el estudio no mostró un resultado concordante con la información previa se señala:

- Inclusión de pacientes con EPOC con bajo riesgo cardiovascular (mortalidad en el grupo placebo de 6%, la mitad a la observada en el estudio TORCH, y reducción de las cifras de LDL tan solo del 23%, menos del 36%-40% esperados con la dosis utilizada).
- Uso de esteroides inhalados en el 73% de los pacientes (en comparación con un 7% en promedio en los estudios observacionales).
- Falta de información acerca de la proporción de pacientes originalmente asignados a placebo y que recibieron estatina a lo largo del seguimiento.
- Falta de estratificación de los pacientes según cifras de proteína C reactiva (PCR), teniendo en cuenta que trabajos como el estudio JUPITER han reportado que el efecto de las estatinas podría estar relacionado con el grado de inflamación basal del paciente.

Por tanto, se necesita evidencia reciente acerca del empleo de estatinas como tratamiento adjunto

Tabla 1. Desenlaces en los grupos de terapia con simvastatina y placebo.

Desenlace	Simvastatina	Placebo	p
Número de exacerbaciones	965	1017	
Tasa de exacerbaciones (persona/año)	1,36 ± 1,61	1,39 ± 1,73	0,54
Días para la primera exacerbación	223	231	0,34
Más de tres exacerbaciones	141	155	
Eventos adversos no fatales (número de eventos serios persona/año)	0,63	0,62	>0,20
Muertes	28	30	0,89

en pacientes con EPOC, antes de concluir que dicha estrategia no es benéfica en los pacientes sin indicación cardiovascular del medicamento (4-5).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009;9:32.
2. Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136:734-43.
3. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Ueda A, Kaneko T. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Respir Res.* 2014;15:80.
4. Young RP, Hopkins RJ, Agusti A. Statins as adjunct therapy in COPD: how do we cope after STATCOPE? *Thorax.* 2014;69: 891-4.
5. Mancini GB, Road J. Are Statins out in the COLD? The STATCOPE Trial. *Can J Cardiol.* 2015;31:970-3.