

revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 21 N° 3, SEPTIEMBRE DE 2009

EDITORIAL

- Retos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en América Latina. Situación actual en Colombia.....109
Alejandro Londoño V.

ARTÍCULOS ORIGINALES

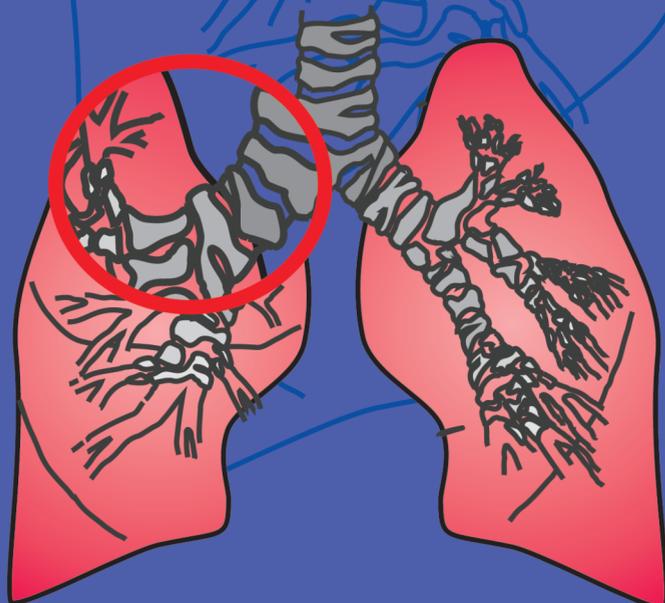
- Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente.....111
Carlos E. Rodríguez Martínez; Mónica P. Sossa Briceño
- Caracterización clínica y radiológica del compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda diseminada en nueve pacientes inmunocompetentes.....136
Jorge Enrique Salinas; Luis Eduardo Pino
- Aplicación del cuestionario de Lake Louise en un grupo de militares con enfermedad inducida por la altura.....143
Alirio Rodrigo Bastidas; Wilson Bautista; Carol Cifuentes

REVISIÓN DE TEMAS

- Proteinosis alveolar pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura.....148
Erika Vergara; Oscar Alberto Sáenz; Paulina Ojeda; Andrés López; Camilo Manrique; Francisco Gonzalez; Nicolas Rocha; Rafael Miranda

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura.....154
Andrés Jiménez Quijano; Diana María Palacios Ortiz; Fidel Camacho Durán
- Neumotórax espontáneo recurrente.....161
Reporte de un caso
Alejandra Cañas Arboleda; Gerardo Andrés Puentes Leal



publicación oficial de la asociación colombiana
de neumología y cirugía de tórax



Iniciamos alianza estratégica octubre 2008

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 21 N° 3, SEPTIEMBRE DE 2009

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 623 18 03 E-mail: neumocito70@etb.net.co
www.neumocito.org.co E-mail editor: robinrada1@hotmail.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 2007 - 2009

PRESIDENTE
Álvaro Morales
VICEPRESIDENTE
Alejandro Londoño
SECRETARIA
Jacqueline Pavía

TESORERO
Luis Fernando Giraldo
FISCAL
Natalia Londoño

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL
Fabio Bolívar
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR
Liliana Fernández
PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE
José Miguel Berdugo
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE
Bernardo Muñoz
PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL
Rubén Darío Contreras
**PRESIDENTE XIII CONGRESO NEUMOLOGÍA Y
IV DE CIRUGÍA DE TÓRAX**
Gustavo A. Hincapié

EDITOR

Robin Alonso Rada Escobar

COMITÉ EDITORIAL

Darío Londoño
Gustavo Hincapie
Carlos Celis
Diego Severiche

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Fidel Camacho D.
Agustín Castillo B.
Gustavo Fernández F.
Gustavo Gómez H.

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

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



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

IMPRESIÓN
LITOCAMARGO

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

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

neumología

VOLUMEN 21 N° 3, SEPTIEMBRE DE 2009

CONTENIDO

EDITORIAL

- Retos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en América Latina. Situación actual en Colombia 109
Alejandro Londoño V.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente 111
Carlos E. Rodríguez Martínez, MD., MSc.; Mónica P. Sossa Briceño, MD., MSc.
- Caracterización clínica y radiológica del compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda diseminada en nueve pacientes inmunocompetentes 136
Jorge Enrique Salinas; Luis Eduardo Pino
- Aplicación del cuestionario de Lake Louise en un grupo de militares con enfermedad inducida por la altura . 143
Alirio Rodrigo Bastidas; Wilson Bautista; Carol Cifuentes

REVISIÓN DE TEMAS

- Proteinosis alveolar pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura 148
Erika Vergara; Oscar Alberto Sáenz; Paulina Ojeda; Andres López; Camilo Manrique; Francisco Gonzalez; Nicolas Rocha; Rafael Miranda

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura 154
Andrés Jiménez Quijano; Diana María Palacios Ortiz; Fidel Camacho Durán
- Neumotórax espontáneo recurrente
Reporte de un caso 161
Alejandra Cañas Arboleda; Gerardo Andrés Puentes Leal

neumología

VOLUMEN 21 N° 3, SEPTIEMBRE DE 2009

CONTENTS

EDITORIAL

- Challenges of the handling of the pulmonary arterial hypertension in Latin America. Present situation in Colombia 109
Alejandro Londoño V.

ORIGINAL ARTICLES

- Cost-utility analysis of available inhaled corticosteroids in Colombia for the treatment of paediatric patients with persistent asthma 111
Carlos E. Rodríguez Martínez, MD., MSc.; Mónica P. Sossa Briceño, MD., MSc.
- Clinical and radiological characterization of the pulmonary commitment for acute toxoplasmosis disseminated in nine immunocompetent patients 136
Jorge Enrique Salinas; Luis Eduardo Pino
- Implementation of the lake Louise questionnaire in a group military with the altitude induced illness 143
Alirio Rodrigo Bastidas; Wilson Bautista; Carol Cifuentes

TOPICS REVIEW

- Alveolar pulmonary proteinosis: case report and literature review 148
Erika Vergara; Oscar Alberto Sáenz; Paulina Ojeda; Andres López; Camilo Manrique; Francisco Gonzalez; Nicolas Rocha; Rafael Miranda

CASE REPORTS

- Pulmonary veno-occlusive disease. Report of case and revision of the literature 154
Andrés Jiménez Quijano; Diana María Palacios Ortiz; Fidel Camacho Durán
- Recurrent spontaneous pneumothorax
Case report 161
Alejandra Cañas Arboleda; Gerardo Andrés Puentes Leal

Retos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en América Latina

Situación actual en Colombia

Como en muchos países alrededor del continente y del mundo entero, en Colombia se ha despertado el interés por la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad que hasta hace pocos años era fatal en el corto plazo de tiempo, menos de tres años para ser más exactos, y que ahora tenemos la oportunidad de modificar su historia natural, para bien de nuestros pacientes y sus familias.

El poder ofrecer una esperanza de mejor calidad y cantidad de vida a pacientes con HAP, hacen que el reto del diagnóstico oportuno y el manejo óptimo de la enfermedad sea una prioridad. La consolidación paulatina de centros de referencia para el manejo integral de la HAP y el interés y fortalecimiento por parte de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax (Asoneumocito), y de su departamento de HAP y Circulación Pulmonar, mediante un esfuerzo bien planeado, en poco tiempo ha mostrado logros importantes.

La mayor cobertura en salud de toda la población colombiana, ha sido de vital importancia para que muchos pacientes con HAP tengan una atención adecuada. Para lograr esta atención han sido de vital importancia por un lado, la figura de la «tutela», por la cual el ciudadano colombiano reclama, amparado en la constitución, el derecho a la salud, y más reciente con la figura del «Comité Técnico Científico» (CTC), mecanismo orientado a aprobar y pagar, por parte del asegurador en salud, determinados procedimientos diagnósticos y los tratamientos ordenados por el médico tratante. Ambas estrategias se han traducido en pacientes bien diagnosticados, en fases más tempranas de su enfermedad y con tratamientos óptimos lo que nos permite comenzar a ver resultados más satisfactorios en lo que se refiere a mejor calidad y cantidad de vida.

Con respecto al ejercicio diagnóstico, contamos con exámenes específicos, utilizados en el estudio y seguimiento de la HAP como lo son los biomarcadores (BNP, ProBNP, Troponina). Su medición ayuda además a establecer el riesgo, pronóstico y facilita el seguimiento de los pacientes con HAP.

Otras pruebas diagnósticas disponibles en el país para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HAP son: AngioTAC (de arterias pulmonares), ecocardiografía, gamagrafía V/Q, resonancia magnética. Esta última nos aporta datos en la valoración de la función ventricular derecha, muy útiles en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Para confirmar el diagnóstico sigue siendo necesario practicar cateterismo derecho, y durante el procedimiento es indispensable evaluar la vasorreactividad del lecho arterial pulmonar, con medicamentos como el óxido nítrico, la adenosina o el iloprost.

En cuanto al tratamiento, contamos en el país con la mayoría de los fármacos disponibles a nivel mundial para el manejo adecuado de la HAP, todos ellos aprobados por el INVIMA (ente regulador en Colombia de la aprobación de los fármacos) sildenafil, bosentán, iloprost y recientemente ambrisentán y epoprostenol.

Desde el punto de vista quirúrgico, existen en el país algunos centros especializados que hacen tromboendarterectomía pulmonar cuando está indicada en el paciente con HAP de origen tromboembólico y la atrioseptostomía, como terapia puente al trasplante pulmonar bilateral o al trasplante en bloque de corazón y pulmón.

En cuestión de educación médica continuada se han adelantado algunas actividades en distintas ciudades del país con el aval de Asoneumocito y su comité de HAP, y se ha participado en distintas reuniones del departamento de circulación pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax – ALAT.

A nivel del comité de HAP de Aseumocito se trabajó en la elaboración de las guías de manejo adaptadas a nuestro medio, las cuales facilitarán el entendimiento de la enfermedad, su diagnóstico precoz y su adecuado tratamiento. Al interior del comité tenemos la certeza que se convertirán en corto plazo en una valiosa herramienta de consulta y de manejo de la HAP en el país y facilitará los trámites ante las aseguradoras, para que los pacientes tengan medicación con la oportunidad que se precisa.

En los centros de referencia se vienen planeando protocolos de investigación y esperamos que sean compartidos entre ellos, de tal manera que la casuística alcanzada sea más significativa. Uno de estos proyectos es una encuesta multicéntrica, (HIAPULCO) orientada a conocer datos demográficos, prevalencia de la enfermedad, cómo se hace el diagnóstico, como se tratan los pacientes y cómo se hace su seguimiento en los distintos sitios participantes.

Tenemos en Colombia, el interés además, de colaborar con el registro Latino Americano de HAP, toda vez que su desarrollo inicial se ha llevado en el país en cabeza del doctor Rubén Dueñas, con el apoyo de los comités de HAP tanto de ALAT como de Aseumocito.

Con respecto a programas dirigidos a pacientes tenemos que decir que la Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar®, ha logrado adelantar no sólo nuevas afiliaciones sino que ha hecho convenios que facilitarán la rehabilitación integral, ocupacional y social del paciente con la enfermedad. A través de esta fundación de pacientes se estudia la posibilidad de que cada uno de ellos, porte un carnet que lo identifique como paciente con HAP. Esto le daría derecho a algunas facilidades por su discapacidad, como por ejemplo, estudio o transporte público. A este respecto, hemos detectado en Medellín la necesidad de que a los pacientes con HAP se les preste el servicio de ascensor cuando se accede al servicio del METRO, pues no son pocos los pacientes que después de subir las escaleras de las estaciones han tenido síncope con riesgo de muerte inclusive.

Otra idea que ha surgido de los grupos de trabajo es que cada paciente porte un resumen electrónico de su propia historia (en una memoria USB), de tal manera que si requiere atención médica de urgencias, el médico tratante de turno, pueda orientar la consulta como es debido.

A futuro se prevé algunos puntos a desarrollar en el comité de HAP de Aseumocito y de ALAT, que ayuden al progreso del manejo de la misma, ellos son: la consolidación del registro latinoamericano, depurar el correcto diagnóstico y clasificación de la HAP basados en la clasificación actual vigente, tratar de fomentar la creación de clínicas especializadas en el diagnóstico y manejo de HAP y difundir e implementar en las diferentes regiones del país, las nuevas guías colombianas de manejo de la HAP.

Por último, quiero mencionar el asunto del alto costo que implica el adecuado manejo de la enfermedad en nuestro medio. La llamada carga de la enfermedad es bastante alta en términos de años de vida saludable perdidos y largas incapacidades. Los costos alrededor del diagnóstico, estudio, hospitalizaciones y tratamientos son demasiado elevados lo que hace preciso que todos los actores implicados y muy especialmente la industria farmacéutica se ponga la mano en el corazón y diseñe programas tendientes a disminuir el costo de los tratamientos en el país.

En el año 2010 tenemos planeado llevar a cabo en Medellín el II Encuentro Colombiano de HAP y desde ya invitamos a los interesados en separar los días 5 y 6 de marzo de 2010, para que asistan al evento, el cual está dirigido tanto a neumólogos, cardiólogos, reumatólogos e internistas de todo el país interesados en el tema de la HAP. Los esperamos en Medellín.

Alejandro Londoño V. , MD
Internista Neumólogo
Clínica Cardiovascular
Medellín, Colombia

Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente

Cost-utility analysis of available inhaled corticosteroids in Colombia for the treatment of paediatric patients with persistent asthma

Primer puesto Trabajo de Investigación Original XIII Congreso Colombiano de Neumología y IV Congreso de Cirugía de Tórax, Bogotá 8 a 11 de octubre de 2009

Carlos E. Rodríguez Martínez, MD., MSc.⁽¹⁾; Mónica P. Sossa Briceño, MD., MSc.⁽²⁾

RESUMEN

Introducción: el asma tiene un considerable impacto económico en los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general, en especial cuando no se logra controlar adecuadamente. La elección entre los distintos esteroides inhalados, medicamentos considerados como el tratamiento controlador de primera elección para el tratamiento del asma, puede tener un alto impacto en los costos derivados de la enfermedad, por lo que los tomadores de decisiones no sólo necesitan escoger el esteroide que tenga la mayor efectividad clínica, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas.

Objetivo: estimar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de tres esteroides inhalados utilizados para el tratamiento de pacientes pediátricos asmáticos, comparados con la beclometasona, que es el único esteroide inhalado incluido en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

Diseño: modelo económico sanitario (MES) de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones).

Materiales y métodos: los datos de efectividad se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura. Los datos de costos se obtuvieron de las tarifas de atención y de adquisición de medicamentos para Empresas Promotoras de Salud. Los participantes fueron una cohorte simulada de 1.000 pacientes menores de 18 años, con asma persistente, tratados durante 12 meses. La perspectiva utilizada fue la del asegurador. El desenlace principal fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se verificó la robustez del modelo mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$314.036), la estrategia fluticasona es la más efectiva (0,9325 años de vida ajustados por calidad, en promedio por paciente, durante los 12 meses). Las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. Al comparar la estrategia fluticasona con la beclometasona, se calculó una RICU promedio de \$58'672.561 por AVAC adicional.

Conclusiones: si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-efectiva, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva.

Palabras clave: asma, pediatría, terapéutica, costo-efectividad.

(1) Neumólogo Pediatra. Magíster en Epidemiología Clínica. Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento (candidato). Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

(2) Médico Internista epidemiólogo. Magíster en Bioestadística. Clínica Colsánitas. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos E. Rodríguez Martínez, Clínica Infantil Colsubsidio, Calle 67 No. 10-67, Fax: (57-1) 2544200. Bogotá, Colombia. E-mail: carlos_rodriguez2671@yahoo.com

Recibido: octubre 13 de 2009. Aceptado: octubre 16 de 2009.

ABSTRACT

Introduction: Bronchial asthma causes a considerable economic burden for patients, health systems, and society in general, especially when adequate control of the disease is not achieved. The choice between different inhaled steroids, medicines regarded as the first choice controller therapy for the treatment of asthma, can have a high impact on the costs of the disease, so that the decision makers not only need to choose the steroids that have the greatest clinical effectiveness, but also need to consider their economic consequences.

Objective: To estimate the incremental cost-utility ratio of 3 inhaled steroids used for the treatment of pediatric asthmatics patients compared with beclomethasone, which is the only inhaled steroid included in the Plan Obligatorio de Salud (Compulsory Health Insurance Plan) of Colombia.

Design: A decision-analysis and cost-utility Markov-type model.

Methods: Effectiveness parameters were obtained from a systematic review of the literature. Cost data were obtained from the hospital charges and from drug acquisition costs of Empresas Promotoras de Salud (Medical Insurance Companies). The participants were a simulated cohort of patients under 18 years old with persistent asthma treated for 12 months, calculating the costs from a third-party payer perspective. The main outcome was the variable «quality-adjusted life-years» (QALY). To determine strength of results a sensitivity analysis was undertaken, with modified cost and effectiveness.

Results: While the beclomethasone strategy is the least expensive (average cost per patient for 12 months: \$314.036), the fluticasone strategy is the most effective (0,9325 quality adjusted life years on average per patient for 12 months). The ciclesonide and budesonide strategies are dominated by the fluticasone strategy, because they are more costly and less effective than the latter. When comparing the fluticasone strategy with beclomethasone, the mean incremental cost-utility ratio calculated was \$58'672.561 per QALY.

Conclusions: If decision-makers are willing to pay more than \$62'500.000 annually per patient per additional QALY, fluticasone would be the most cost-effective strategy, otherwise beclomethasone would be the most cost-effective strategy.

Key words: asthma, pediatrics, therapeutics, cost-effectiveness.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 111-135.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez, con una prevalencia de punto estimada en Colombia alrededor de 10% (1,2), considerándose un problema de salud pública en nuestro país. Los esteroides inhalados se consideran, en la actualidad, el tratamiento controlador de primera elección para el tratamiento del asma persistente de cualquier grado de severidad (3). Estos medicamentos han demostrado mejorar la función pulmonar, disminuir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, la necesidad de medicamentos broncodilatadores y la hiperactividad bronquial (3). Los esteroides inhalados disponibles en la actualidad en Colombia son: beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida. A pesar de la disponibilidad en la actualidad de estos medicamentos controladores altamente efectivos, muchos pacientes asmáticos no alcanzan aún los objetivos terapéuticos debido a un inadecuado manejo de la enfermedad (4). Una importante proporción de hospitalizaciones y consultas al servicio de urgencias por crisis de asma son debidas a un pobre control de la enfermedad, debido a subdiagnóstico, inadecuado tratamiento y mala adherencia terapéutica (4-6).

Los tomadores de decisiones (médicos, formuladores de políticas, empresas promotoras de salud (EPS) y otros aseguradores), no sólo necesitan escoger terapias que sean clínicamente efectivas, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas. El asma es una enfermedad que tiene un considerable impacto económico en los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general (7). Del total de costos producidos por la enfermedad, se ha calculado que aproximadamente 60% es ocasionado por costos médicos directos (8), derivados estos principalmente del tratamiento farmacológico y del excesivo uso de los servicios de salud debido al pobre control de la enfermedad (9). Como resultado de la alta prevalencia del asma y los altos costos asociados con su inadecuado manejo, la elección entre los distintos tratamientos disponibles puede tener un alto impacto en los costos derivados de la enfermedad (10). Para conocer datos de efectividad clínica entre dos o más alternativas, en relación con sus consecuencias económicas, es necesario contar con datos de evaluaciones económicas completas, entre las cuales los análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad son unos de los más utilizados (11).

Aunque en la literatura se han reportado varios estudios de costo-efectividad en asma (10, 12-17) hasta donde conocemos este tipo de estudios no se ha realizado en pacientes pediátricos con costos derivados de nuestro sistema de salud. Adicionalmente, en la mayoría de estos estudios, al realizar la evaluación económica, no se tomó en cuenta la naturaleza crónica-episódica del asma bronquial, en la cual de manera recurrente se alternan períodos libres de síntomas con períodos con síntomas respiratorios y/o con exacerbaciones agudas de la enfermedad y el hecho de que, en el mundo real, la efectividad clínica de los tratamientos para el asma puede verse comprometida debido a una baja adherencia terapéutica (18).

El objetivo del presente estudio fue estimar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de tres esteroides inhalados no incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia que se pueden utilizar en el manejo farmacológico de pacientes pediátricos asmáticos colombianos: budesonida (Bcort®), fluticasona (Flixotide®) y ciclesonida (Alvesco®), cuando se les compara con el dipropionato de beclometasona (Beclivent®, Becloforte®, Bronconox®, Ciplematazon® y genéricos) que es el único esteroide inhalado incluido en el POS.

MÉTODOS

Diseño: modelo económico sanitario (MES) de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones).

Estructura del modelo de Markov: se desarrolló un modelo económico sanitario (MES) estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones), para representar las diferentes alternativas de manejo enfrentadas y las consecuencias asociadas con cada una de éstas. Debido a la naturaleza crónica-episódica que caracteriza al asma bronquial, se utilizó el MES denominado modelo de Markov. En este modelo se asume que los pacientes se encuentran siempre en uno de un estado finito de estados de salud (denominados estados de Markov), los cuales deben ser exhaustivos y mutuamente excluyentes. Los acontecimientos se modelizan como pasos o transiciones de unos estados a otros, que se producen en períodos uniformes de tiempo (que se denominan ciclos de Markov), y con unas probabilidades de transición que dependen del estado en el que se encuentre el paciente en cada momento (19,20). En el modelo desarrollado para el presente estudio se asumió que los pacientes podían pasar desde y hacia cualquiera de los estados, es decir, se desarrolló un modelo con estados de Markov de tipo no absorbente. Además, debido a que es conocido que en las primeras sema-

nas de tratamiento se presenta un incremento progresivo del grado de efectividad de la terapia controladora (21) y que la adherencia terapéutica disminuye a medida que pasa el tiempo (18), se desarrolló un modelo de Markov tipo procesos de Markov, en el cual las probabilidades de transición varían con el tiempo (19).

En el modelo desarrollado en el estudio, se definieron tres estados de Markov, con base en las implicaciones económicas que pueden tener cada uno de ellos: «sin síntomas», «con síntomas, sin crisis», y «crisis asmática».

- **Sin síntomas:** el asma persistente no controlada produce sintomatología de forma recurrente y variable, consistente en tos, sibilancias, sensación de opresión torácica y disnea, desencadenados principalmente durante la noche, la actividad física y ciertos factores ambientales. Esto condiciona el uso frecuente de medicamentos denominados aliviadores, tales como los beta-2 agonistas de acción corta, dentro de los cuales el salbutamol, administrado mediante inhalador de dosis medida (IDM), es el más ampliamente utilizado. Los diferentes medicamentos controladores han demostrado, en grado variable, entre otros efectos, disminución en la frecuencia y severidad de esta sintomatología, disminuyendo, por lo tanto, el uso de medicamentos aliviadores.

El estado denominado «sin síntomas» se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes no tienen síntomas respiratorios y, por lo tanto, no usan medicamentos aliviadores (salbutamol).

- **Con síntomas, sin crisis:** el asma persistente no controlada, además de producir la sintomatología mencionada en el apartado anterior, puede producir exacerbaciones agudas del grado de obstrucción bronquial o crisis asmáticas. Con el uso de las diferentes terapias controladoras los pacientes pueden aún persistir con un grado variable de síntomas respiratorios, pero no presentar estas exacerbaciones o crisis asmáticas. Estos pacientes, además de requerir el uso de medicamentos aliviadores, generalmente requieren un número mayor de consultas médicas, programadas o no programadas, que los pacientes «sin síntomas».

El estado denominado «con síntomas, sin crisis», se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes presentan sintomatología respiratoria, sin llegar a presentar crisis asmáticas, y requieren, por lo tanto, uso frecuente de medicamentos aliviadores, y consultas médicas, programadas o no programadas, más frecuentes que los pacientes en el estado «sin síntomas».

- **Crisis asmática:** como se mencionó en el apartado anterior, el asma persistente no controlada además de producir la sintomatología respiratoria mencionada, puede producir exacerbaciones agudas del grado de obstrucción bronquial o crisis asmáticas. Estas crisis asmáticas pueden conllevar a un uso aún mayor de medicamentos aliviadores que en los pacientes «con síntomas, sin crisis», al uso de esteroides orales durante períodos variables de tiempo (lo más frecuente es el uso del esteroide oral prednisona durante cinco días), a un número mayor de consultas médicas no programadas que los pacientes «sin síntomas» y que los pacientes «con síntomas, sin crisis», a estancia en los servicios de urgencias y a hospitalizaciones durante períodos variables de tiempo, mientras se logra revertir la obstrucción bronquial. Estos últimos dos eventos tienen una elevada importancia, no sólo desde el punto de vista económico, sino también en la calidad de vida, tanto de los pacientes como de sus cuidadores. Los diferentes medicamentos controladores han demostrado, en grado variable, entre otros efectos, disminución en la frecuencia y severidad de estas crisis asmáticas, disminuyendo, por lo tanto, el uso de medicamentos aliviadores, la necesidad de la administración de esteroides orales, el número de consultas médicas no programadas, el uso de los servicios de urgencias y la necesidad de hospitalización.

El estado denominado «crisis asmática», se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes presentan exacerbaciones agudas o crisis de asma, y requieren por lo tanto consultas médicas no programadas, uso frecuente de medicamentos aliviadores, uso de esteroides orales, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones.

La duración de los ciclos es una consideración importante en los modelos de Markov. La duración de estos ciclos de Markov debe representar, de una manera realista, los períodos de tiempo en los cuales pueden ocurrir cambios importantes en el estado de salud de los pacientes que padecen la enfermedad en cuestión. Aunque para muchas enfermedades crónicas es común y apropiado utilizar ciclos de un año o un mes de duración, debido a la naturaleza crónica-episódica que caracteriza al asma bronquial, pueden ocurrir cambios importantes en el estado de salud de los pacientes en períodos de tiempo más cortos. Por este motivo, y en concordancia con el tiempo utilizado en un estudio realizado con pacientes asmáticos adultos (12), en el presente modelo se definieron ciclos de Markov de una semana de duración. Se consideró que ciclos de mayor duración podrían complicar el análisis, pues en un ciclo podría ocurrir más de un evento importante desde el punto de vista clínico y económico, y ciclos de menor duración podrían no ser apropiados, pues las crisis asmáticas pueden durar varios días en resolverse.

El desenlace principal del estudio fue la variable denominada “años de vida ajustados por calidad” (AVAC).

Otro parámetro clínico que se incluyó en el modelo fue la adherencia de los pacientes a la terapia controladora. Es conocido que esta terapia controladora en asma es susceptible de baja adherencia debido, entre otras razones, a su larga duración, al uso de múltiples medicamentos, a los mitos que existen respecto a los esteroides y al uso prolongado de inhaladores y a los períodos asintomáticos con los que de manera típica cursa la enfermedad (18). Esta baja adherencia desde la perspectiva económica tiene un elevado impacto, debido a que aumenta la probabilidad de que se presenten exacerbaciones de la enfermedad y aumenta la necesidad del uso de los servicios de salud, lo que produce un importante impacto financiero en el sistema (10). Debido a que la baja adherencia terapéutica puede ocasionar una disminución en la efectividad terapéutica, se realizó un ajuste de la efectividad de cada uno de los tratamientos por su respectiva tasa de adherencia. Debido a que la relación entre adherencia y efectividad no ha sido claramente cuantificada en la literatura, para realizar este ajuste se utilizó una fórmula matemática derivada de la percepción de un grupo de expertos (tres neumólogos y dos alergistas), en relación con la efectividad de los tratamientos para el asma a diferentes grados de adherencia terapéutica (Tabla 1) (10). En esta fórmula se asume que la efectividad terapéutica se reduce siguiendo una curva exponencial cuando la adherencia disminuye hasta 30%, después de lo cual disminuye en forma lineal (10). Las consecuencias de esta disminución en la adherencia y en la efectividad terapéutica se incluyeron de forma implícita en el modelo. Es decir, la adherencia no se incluyó en el modelo como un parámetro adicional, sino que se estimó el grado de adherencia para cada uno de los medicamentos incluidos en el modelo y se utilizó la mencionada fórmula matemática para realizar el ajuste entre adherencia y efectividad terapéutica. Además, debido a que la disminución en la adherencia terapéutica tiene repercusiones, no sólo en la efectividad terapéutica sino también en el costo

Tabla 1. Relación entre efectividad y adherencia terapéutica.

<p>† Efectividad = TA*</p> <p>‡ Efectividad = 1 - exp (-5 x (TA - 0,2287))</p>
--

* TA: Tasa de adherencia; † Cuando la tasa de adherencia es ≤ 30%; ‡ Cuando la tasa de adherencia es > 30%.

de los medicamentos, estos se redujeron proporcionalmente de acuerdo con las tasas de adherencia estimadas. La efectividad y los costos de los medicamentos ajustados por las tasas de adherencia se incorporaron posteriormente en el modelo.

Debido a la incertidumbre en los costos que implica el tratamiento de los efectos adversos de los diferentes medicamentos incluidos en el modelo y al hecho de que el tratamiento de los efectos adversos para cualquiera de estos medicamentos es responsable de sólo una pequeña parte de los costos totales del tratamiento del asma (<1% de los costos totales del tratamiento del asma) (26), no se incluyeron los costos asociados con el tratamiento de los efectos adversos en el presente modelo de costo-efectividad.

La representación gráfica como árbol de decisiones del modelo utilizado en el estudio, se presenta sólo para la beclometasona. Esta estructura es la misma para todos los demás esteroides inhalados incluidos en el modelo (Figura 1). La representación gráfica, como diagrama de influencias del modelo de Markov, utilizado en el estudio se presenta en la figura 2.

El árbol de decisiones se generó empleando el programa TreeAge Pro versión 2008® (TreeAge Software, Inc).

Intervenciones: administración de uno de los siguientes esteroides en inhalador de dosis medida (IDM): dipropionato de beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida.

Horizonte de tiempo: 12 meses.

Perspectiva: tercer pagador que en Colombia es, en la mayoría de los casos, una Empresa Promotora de Salud (EPS) o una Administradora de Régimen Subsidiado (ARS).

Población: se definieron aspectos de la población para establecer los criterios de selección de los artículos relevantes, en la búsqueda de la literatura necesaria para calcular las probabilidades transicionales del modelo, y para efectos de describir el grupo de pacientes en quienes se podrán aplicar los modelos económicos desarrollados y a quienes aplican las razones de costo-efectividad y costo-utilidad calculadas.

Con el objeto de identificar estudios potencialmente relevantes para el estudio, se condujeron búsquedas en las bases de datos electrónicas MEDLINE (julio de 1966 hasta marzo de 2008), EMBASE (1974 hasta marzo de 2008), el Registro Cochrane de Experimentos Clínicos (CENTRAL) - Issue 2/2008, y LILACS (1982 hasta marzo de 2008). La búsqueda electrónica en

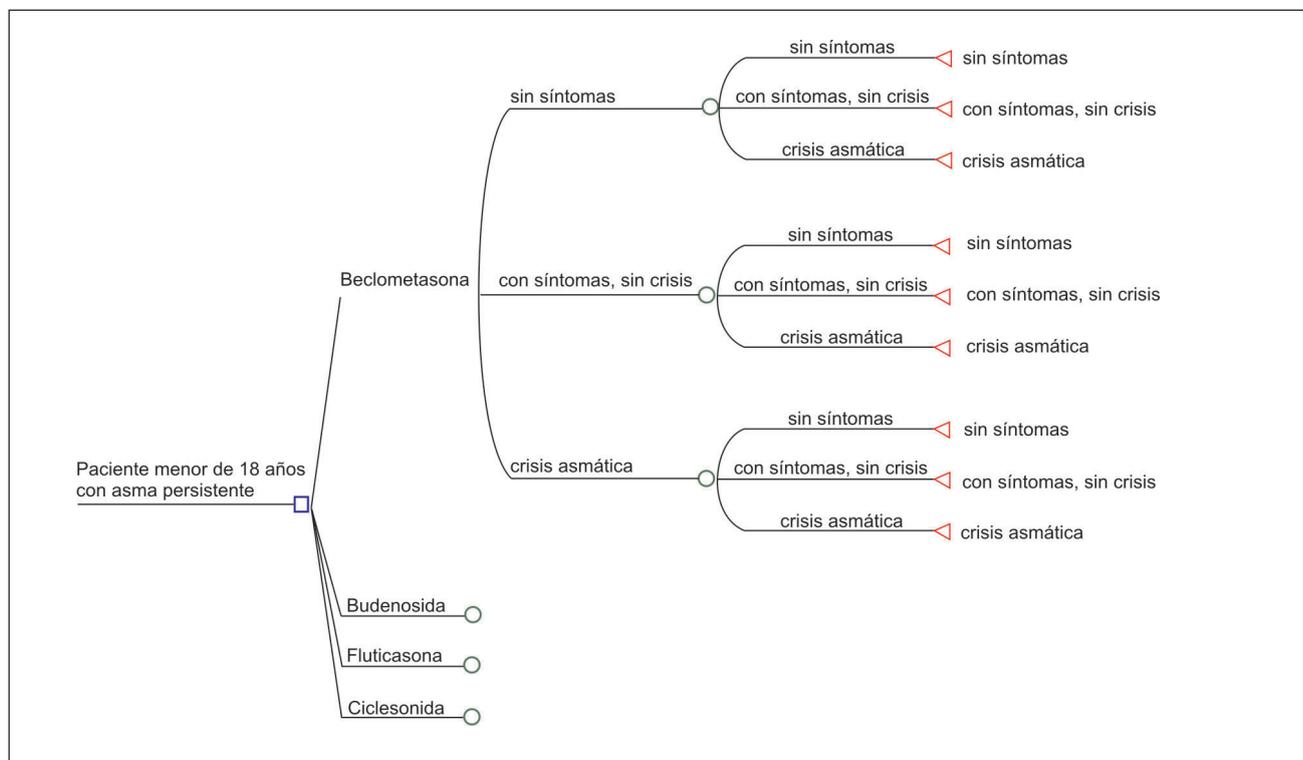


Figura 1. Representación gráfica, como árbol de decisiones, del modelo de Markov utilizado en el estudio.

MEDLINE se realizó utilizando los siguientes términos MeSH y los siguientes conectores: beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR ciclesonide AND asthma, eligiendo sólo estudios realizados en humanos menores de 18 años. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales realizados con pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de asma persistente de cualquier grado de severidad, que comparan la eficacia de uno o más de los medicamentos incluidos en el modelo (comparados entre ellos o con placebo) y que incluyen los desenlaces porcentaje de días libres de síntomas y/o probabilidad de presentar crisis asmáticas. Se excluyeron estudios realizados con pacientes sin claro diagnóstico de asma, pacientes mayores de 18 años, estudios que administran los esteroides como inhaladores de polvo seco, que utilizan budesonida o beclometasona en suspensión para nebulizar, mezclas fijas de esteroides inhalados con beta-2 agonistas de acción corta (por ejemplo beclometasona-salbutamol), o que utilizan hidrofluoroalkano (HFA) como propelente en el IDM de beclometasona (no se encuentra disponible en el país en la actualidad).

Cuando era el caso, los revisores hicieron explícitas las razones para excluir cada uno de los estudios evaluados. En caso de desacuerdo se llegó a consenso mediante la discusión de las razones para su inclusión o exclusión. De la misma forma, la valoración de la calidad metodológica de los estudios seleccionados y la extracción de los datos de los estudios incluidos fueron realizadas de manera independiente por dos evaluadores. Sólo se incluyeron los estudios que se

consideró tenían una alta calidad metodológica. Se midió el grado de acuerdo a lo largo de todo el proceso, mediante el uso del estimativo kappa.

Fuentes de información de utilidad

Probabilidades transicionales del modelo: las probabilidades de transición del modelo se calcularon según el método propuesto por Briggs A y cols. (23). En primer lugar, se calcularon las probabilidades transicionales «basales» para pacientes sin tratamiento controlador o que recibieron placebo. Estas probabilidades basales se derivaron del juicio crítico de la mejor evidencia disponible y de la discusión con expertos locales.

La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «crisis asmática», se derivó del promedio ponderado de la probabilidad de presentar crisis asmáticas que tuvieron los pacientes de la rama placebo de los estudios, que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace. Debido a que estos estudios fueron realizados en períodos de tiempo diferentes y que este tiempo puede tener influencia en la probabilidad de que se presenten crisis asmáticas (a mayor tiempo de duración del estudio, hay un mayor tiempo de observación de los pacientes y una mayor probabilidad acumulada de que presenten crisis asmáticas), se realizó un ajuste para convertir la probabilidades de crisis asmática de cada estudio a probabilidades semanales (debido a que se definieron ciclos de Markov de una semana de duración). Para realizar este ajuste, se calculó el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio:HR) subyacente de cada estudio, y asumiendo que semanal (m) fue constante a lo largo de toda la duración del mismo, se calculó la probabilidad semanal de que se presentaran crisis asmáticas mediante el uso de la siguiente fórmula (20,24):

$$P(t) = 1 - \exp(-\mu t)$$

donde t es el tiempo para el cual se calcula la probabilidad (en este caso t=1 debido a que se calculó la probabilidad para una semana). El valor de m se derivó de la siguiente fórmula:

$$\mu = \frac{-\ln[1 - P(t)]}{t}$$

donde P(t) es la probabilidad de crisis asmática durante el tiempo que duró el estudio y t es el número de semanas de duración del mismo.

Las probabilidades basales del estado «sin síntomas» al estado «sin síntomas», del estado «sin síntomas» al estado «crisis asmática», del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis» y del estado «crisis asmática» al estado «crisis asmática»

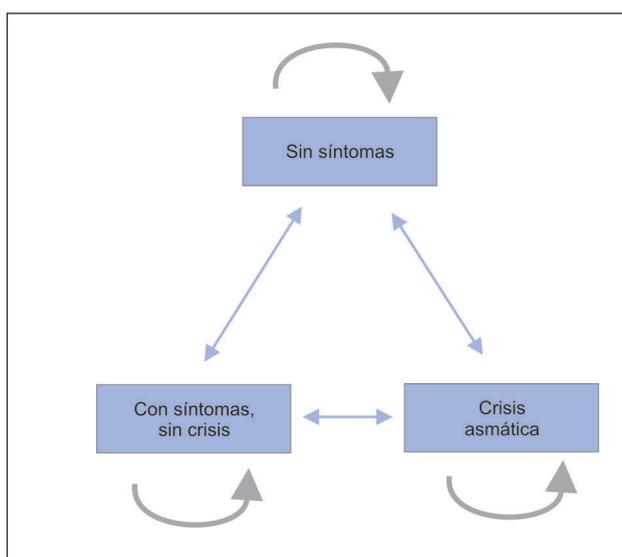


Figura 2. Representación gráfica como diagrama de influencias del modelo de Markov utilizado en el estudio.

se derivaron de estudios observacionales. Finalmente para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales basales, se calculó la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23).

Posteriormente, se calcularon las probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, mediante el ajuste de las probabilidades transicionales basales. Para realizar este ajuste, en primer lugar se multiplicó la probabilidad basal de presentar crisis asmáticas por la razón de posibilidades (odds ratio: OR) calculado para este mismo desenlace en cada uno de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas Cochrane que comparan cada uno de los esteroides inhalados con placebo. En segundo lugar, para determinar las probabilidades transicionales hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó el promedio ponderado del porcentaje de días libres de síntomas, de los estudios que reportaron este desenlace en esta forma. Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23).

Hay situaciones en las cuales los valores de las probabilidades de ciertas variables pueden variar a través del tiempo o con los diferentes ciclos de Markov (variables tiempo-dependientes). En el modelo desarrollado en el presente estudio, se incorporaron dos de estas variables tiempo-dependientes. En primer lugar, hay estudios que han reportado un similar grado de control global de síntomas cuando comparan diferentes esteroides inhalados, pero este grado de control se alcanza más rápidamente con ciertos esteroides inhalados que con otros. En segundo lugar, se ha demostrado que la adherencia terapéutica a los esteroides inhalados, disminuye a lo largo del tiempo después de que se indica su uso. Por lo tanto, las probabilidades hacia el estado «sin síntomas» y el grado estimado de adherencia terapéutica para cada uno de los esteroides inhalados, se incluyeron en el modelo como variables tiempo-dependientes.

Los datos de utilidad para cada uno de los estados del modelo, se derivaron de las utilidades reportadas por Chiou CF y cols con el uso del *Pediatric Asthma Health Outcome Measure* (PAHOM) (25). Mediante la valoración de cada uno de los tres dominios que evalúa este instrumento (síntomas, emociones y actividad), y tomando como base el dominio de los síntomas, se calcularon las siguientes utilidades promedio para cada uno de los estados del modelo: sin síntomas (1) con síntomas, sin crisis (0,7), y crisis asmática (0,27).

Costos: Los precios de los medicamentos se obtuvieron de los valores en pesos de adquisición de las diferentes presentaciones de los esteroides inhalados patentados (beclometasona - Beclovent®, Becloforte®, budesonida -Bcort®, fluticasona -Flixotide®, y ciclesonida -Alvesco®), y de los rangos de precios de las beclometasonas genéricas, obtenidos de las principales farmacias de la ciudad que tienen convenios con las EPS. El costo promedio diario de las dosis apropiadas para tratar pacientes con asma persistente, de cualquier grado de severidad, fue calculado de acuerdo con las guías de manejo establecidas (3) y según el concepto de los asesores de este análisis. Para la beclometasona se definieron dosis entre 100 y 1.000 mcg al día, para la budesonida dosis entre 100 y 1.000 mcg al día, para la fluticasona dosis entre 100 y 500 mcg al día y para la ciclesonida dosis entre 80 y 320 mcg al día.

Para determinar los costos del uso de los servicios de salud por asma, tales como consultas médicas no programadas, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones debidas a crisis asmáticas, se obtuvieron las tarifas vigentes para el año 2007 de la Clínica Infantil Colsubsidio en la ciudad de Bogotá, las cuales fueron evaluadas por el grupo de expertos consultados. Para este propósito, se utilizó la infraestructura de los departamentos de estadística, facturación y sistemas de la Clínica, y se revisaron las facturas de los pacientes menores de 18 años, que requirieron estancia en el servicio de urgencias u hospitalización por crisis de asma, en el período comprendido entre enero y junio de 2007.

Con el objeto de establecer los costos asociados con estancia en el servicio de urgencias y con hospitalizaciones por crisis agudas de asma, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

1. Internación: comprende los siguientes servicios básicos:
 - Médico hospitalario de piso.
 - Enfermera.
 - Auxiliar de enfermería.
 - Uso de la infraestructura física y de la dotación propia del servicio (bomba de infusión, menaje, mobiliario, etc.).
 - Dotación básica de elementos de enfermería necesarios para la realización de las actividades relacionadas con la higiene, control de signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial), valoración de talla y peso, administración de medicamentos por vía tópica u oral y elementos de protección personal, necesarios para el manejo de pacientes de cuidado especial.

- Material de curación y soluciones desinfectantes.
 - Registro de pulsooximetría.
 - Determinación de régimen nutricional adecuado para el estado del paciente.
 - Suministro de ropa de cama.
 - Aseo.
 - Servicios públicos.
 - Servicios y recursos de la entidad hospitalaria para comodidad del paciente (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, etc).
2. Consultas
 3. Medicamentos
 4. Insumos
 5. Imágenes diagnósticas
 6. Laboratorio clínico
 7. Procedimientos de enfermería
 8. Procedimientos médicos quirúrgicos y no quirúrgicos
 9. Apoyo terapéutico
 10. Ambulancia
 11. Otros apoyos diagnósticos

Para el presente estudio se consideró el punto de vista del pagador, bajo la definición del gasto generado por la IPS (Institución Prestadora de Salud) a la EPS (Empresa Promotora de Salud) derivada de la atención al usuario que consulta por asma, es decir, el valor que es pagado a la IPS por la EPS según la factura y cuenta de cobro generados.

Los costos no incluyeron tasa de descuento, teniendo en cuenta que el horizonte temporal elegido fue de 12 meses.

Todos los costos fueron medidos en pesos colombianos de 2007-2008 (un dólar: \$1.800 pesos colombianos).

Análisis de sensibilidad: La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Para el análisis de sensibilidad determinístico se realizaron análisis de sensibilidad de una vía, para cada una de las variables incorporadas, en el modelo. De esta forma se pudieron determinar las variables críticas, es decir, cuáles tienen un rango de valores que, al modificarse, afectan los resultados globales del modelo. Este análisis se realizó para los costos y para los parámetros de efectividad clínica. Como regla general, y para darle amplitud al análisis de sensibilidad, como límites bajo y alto de las probabilidades transicionales

se tomaron la mitad y el doble, respectivamente, de estas probabilidades.

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2º orden. Para este análisis se especificaron las distribuciones de los parámetros, de acuerdo con el tipo de parámetro en cuestión y con su variabilidad (distribución *a priori*). Posteriormente, para cada simulación de Montecarlo se tomaron valores aleatorios de estas distribuciones y se generaron análisis de costo-utilidad basados en estos valores. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos asignados a cada una de las cuatro opciones terapéuticas. Estos resultados se utilizaron para obtener el plano de costo-efectividad y la curva de aceptabilidad. El primero consiste en la representación en un plano del costo incremental y de la efectividad (utilidad) incremental de cada simulación (26). La curva de aceptabilidad se basa en el cálculo del porcentaje de simulaciones en las que la(s) alternativa(s) estudiada(s) tiene(n) una razón de costo-efectividad incremental inferior al umbral para diferentes valores de éste. Este porcentaje también se refiere a la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos una estrategia (y rechazamos otra). La curva de aceptabilidad se obtiene al graficar este cálculo en función del valor del umbral (27).

El beneficio neto incremental (BNI) es una medida derivada de la decisión de costo-efectividad (28,29):

$$BNI = (U \times E_i) - C_i$$

donde U es el umbral, E_i la efectividad incremental (expresada en AVAC) y C_i el costo incremental. La estrategia preferida es la que tiene el mayor beneficio neto medio, en el conjunto de todas las simulaciones.

A partir del beneficio neto se calcula el valor esperado de la información perfecta (VEIP) (30). Como se mencionó, la curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos una estrategia (y rechazamos otra). En consecuencia, más información reduciría la posibilidad de un error y, por lo tanto, aumentaría el beneficio a la sociedad, siempre y cuando los costos de obtener dicha información sean menores que los beneficios. El valor de la información perfecta (VEIP) es el valor máximo que el decisor debería pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión. El VEIP también da una medida de la pérdida de oportunidad. Esta es la diferencia entre el máximo beneficio neto alcanzable (con información perfecta) y el beneficio neto asociado a la estrategia favorita. La pérdida de oportunidad se calcula, para cada simulación, como la diferencia entre el beneficio máximo alcanzable en esa simulación y el beneficio neto de la estrategia favorita. Posteriormente, se calcula el VEIP

por paciente que corresponde a la pérdida de oportunidad media de todas las simulaciones. Finalmente, el valor del VEIP total se obtiene de multiplicar el VEIP por paciente y el número de personas que se beneficiarán de la estrategia (prevalencia de la entidad a estudio). El VEIP total equivale al límite máximo del costo de adquisición de más información. Si el VEIP es grande, es una señal para que el decisor busque otra alternativa que no se haya considerado (31).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Clínica Infantil Colsubsidio.

RESULTADOS

Posterior a la realización de la búsqueda electrónica, se identificaron 1.570 referencias bibliográficas. Los títulos y resúmenes identificados mediante la búsqueda electrónica fueron valorados de manera independiente por dos revisores para determinar su elegibilidad para ser revisados en texto completo, de acuerdo con los criterios previamente expuestos. Esto permitió excluir 1.515 títulos. Se revisaron los 55 estudios restantes en texto completo, para su posible inclusión. Finalmente, debido a que los demás estudios revisados en texto completo no cumplieron con los criterios de

elegibilidad previamente expuestos, se incluyeron 29 estudios de los cuales 24 se utilizaron para el cálculo de las probabilidades transicionales (32-55), tres para la estimación del grado de adherencia (56,57,59), y tres estudios para la estimación del momento en que se alcanza el máximo control de síntomas con cada uno de los medicamentos incluidos en el modelo (45,60,61) (uno de estos últimos también se utilizó para el cálculo de las probabilidades transicionales). El valor mínimo del estimativo kappa, para medir el grado de acuerdo entre los dos revisores a lo largo de todo el proceso de selección de la evidencia, fue de 0,8.

Para determinar las probabilidades transicionales de cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, en primer lugar se calcularon las probabilidades transicionales basales o para pacientes con placebo o sin tratamiento. La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «sin síntomas» (0,314), se derivó del promedio ponderado de la probabilidad de presentar días libres de síntomas que tuvieron los pacientes de la rama placebo, de los estudios que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace (32-35). La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «crisis asmática» (0,025) se derivó

Tabla 2. Probabilidades transicionales basales, con beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida para pacientes pediátricos con asma persistente.

Transición de:	Transición a		
	sin síntomas	con síntomas, sin crisis	crisis asmática
Sin síntomas			
Basal	0,417	0,569	0,013
Beclometasona	0,899	0,097	0,004
Budesonida	0,769	0,227	0,003
Fluticasona	0,910	0,087	0,002
Ciclesonida	0,776	0,221	0,002
Con síntomas, sin crisis			
Basal	0,314	0,660	0,025
Beclometasona	0,817	0,175	0,007
Budesonida	0,699	0,294	0,006
Fluticasona	0,828	0,168	0,004
Ciclesonida	0,705	0,291	0,004
Crisis asmática			
Basal	0,105	0,724	0,170
Beclometasona	0,274	0,674	0,051
Budesonida	0,234	0,723	0,041
Fluticasona	0,278	0,694	0,027
Ciclesonida	0,237	0,729	0,034

del promedio ponderado de la probabilidad de presentar crisis asmáticas que tuvieron los pacientes de la rama placebo, de los estudios que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace (32-34,36-38). Las probabilidades basales del estado «sin síntomas» al estado «sin síntomas», del estado «sin síntomas» al estado «crisis asmática», del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis» y del estado «crisis asmática» al estado «crisis asmática» se derivaron de dos estudios observacionales que analizaron estos desenlaces en períodos de una a dos semanas (39,40). Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales basales, las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» al estado «con síntomas, sin crisis», del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «con síntomas sin crisis», y del estado «crisis asmática» al estado «sin síntomas», se calcularon como la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23) (Tabla 2).

Posteriormente, se calcularon las probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, mediante el ajuste de las probabilidades transicionales basales. Para realizar este ajuste, en primer lugar se multiplicó la probabilidad basal de presentar crisis asmáticas por la razón de posibilidades (odds ratio: OR) calculado para este mismo desenlace en cada uno de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas Cochrane, que comparan cada uno de los esteroides inhalados con placebo (41-43). Debido a que la revisión sistemática de Cochrane que compara a la ciclesonida con placebo no resume cuantitativamente este desenlace (44), para determinar la probabilidad de presentar crisis asmática para la ciclesonida se ajustó el OR del metaanálisis que compara fluticasona con placebo (43), con base en la probabilidad de crisis asmáticas en un estudio que comparó este desenlace en pacientes a los que se les administró fluticasona con pacientes a los que se les administró ciclesonida (45).

En segundo lugar, para determinar las probabilidades transicionales hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó el promedio ponderado del porcentaje de días libres de síntomas, de los estudios que reportaron este desenlace en esta forma. Se calculó una probabilidad de presentar días libres de síntomas de 81,7% para la beclometasona (46-51), de 71,5% para la budesonida (32-34,48,52-54), de 82,8% para la fluticasona (45,46,50,55), y de 70,5% para la ciclesonida (35,45,53,54). Para el cálculo de las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» hacia el estado «sin síntomas», se asumieron probabilidades 10% mayores que las probabilidades del estado «con sínto-

mas, sin crisis» hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados. Este porcentaje de mayor probabilidad se discutió con expertos locales y fue sometido, al igual que las demás probabilidades transicionales, a un amplio análisis de sensibilidad.

Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales de cada uno de los esteroides inhalados, las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» al estado «con síntomas, sin crisis», del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «con síntomas sin crisis», y del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis», se calcularon como la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23) (Tabla 2).

Otro parámetro clínico que se incluyó en el modelo fue la adherencia de los pacientes a la terapia controladora. Esta adherencia no se incluyó en el modelo como un parámetro adicional, sino que se estimó el grado de adherencia para cada uno de los esteroides inhalados y se realizó un ajuste entre la adherencia, la efectividad terapéutica y los costos de cada uno de las alternativas terapéuticas analizadas, mediante las fórmulas presentadas en la tabla 1. Para estimar este grado de adherencia se utilizaron los datos de los primeros 12 meses del estudio de Johansson G y cols, en el que se midió la adherencia al uso de budesonida o placebo durante 27 meses (56). Además, se tuvo en cuenta que uno de los factores que mejora la adherencia a las terapias es la simplificación de los regímenes terapéuticos, habiéndose demostrado una mejor adherencia terapéutica a los esteroides inhalados cuando se administran en una sola dosis diaria que cuando se administran en dos dosis al día (56). Por este motivo, y conociendo que mientras la budesonida y la ciclesonida se pueden administrar una sola vez al día, y la beclometasona y la fluticasona deben administrarse en dos dosis diarias (58), se asumió un grado de adherencia 15% menor para los dos últimos medicamentos respecto a los dos primeros, con base en los datos de un estudio de Mallol J y cols, en el que se comparó el grado de adherencia al uso de budesonida administrada una o dos veces al día en pacientes pediátricos asmáticos (59). Se asumieron por lo tanto en el modelo porcentajes de adherencia de 77%, 54% y 53% para los meses 3, 9 y 12 de tratamiento con beclometasona y fluticasona, y de 88%, 62% y 61% en los mismos períodos de tiempo para el tratamiento con budesonida y ciclesonida.

Además del grado de adherencia a través del tiempo, el momento en el que se alcanza el máximo nivel de control de síntomas con cada uno de los esteroides inhalados, también se incluyó en el modelo como una variable tiempo-dependiente. Con base en los estudios

que reportaron el desenlace en esta forma, se asumió un máximo nivel de control de síntomas para la fluticasona a las cuatro semanas (60), para la beclometasona a las seis semanas (61) y para la budesonida a las siete semanas (60). Para la ciclosonida no se encontró este desenlace reportado en esta forma, por lo que se asumió un tiempo de cuatro semanas, igual al de la fluticasona, basado en un estudio de equivalencia, el cual mostró que los dos medicamentos tienen un grado de control de síntomas similar (45).

Para establecer el consumo aproximado de recursos de cada una de los estados definidos en el modelo, en primer lugar se identificaron todos los pacientes menores de 18 años que requirieron estancia en el servicio de urgencias u hospitalización en la Clínica Infantil Colsubsidio en la ciudad de Bogotá, en el período de tiempo comprendido entre enero y junio de 2007, con diagnóstico presuntivo de crisis aguda de asma bronquial. Se revisaron las facturas de un total de 512 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de egreso de asma bronquial [con código internacional de enfermedades (CIE-10): J450, J451, J458, J459, J46X].

La edad promedio de los pacientes de las historias clínicas revisadas fue de $5,8 \pm 3,9$ años. Los costos generados por pacientes que requirieron atención hospitalaria hasta por un período máximo de 24 horas, se consideraron dentro del grupo de estancia en el servi-

cio de urgencias, y los que requirieron atención por un período de tiempo mayor, se consideraron dentro del grupo hospitalización. Del total de historias clínicas revisadas, 91 (17,8%) correspondieron a estancias en el servicio de urgencias, y 421 (82,2%) a hospitalizaciones. La duración promedio de las hospitalizaciones fue de $3,1 \pm 2,2$ días, con un rango de 1 a 16 días. Debido a la forma de distribución y a la variabilidad de la variable costos, se consideró más adecuado el uso de la mediana y el rango intercuartílico (RIC) como medidas de tendencia central y de dispersión. La mediana (RIC) del costo del grupo de pacientes que requirió estadía en el servicio de urgencias fue de \$247.606 (199.098 - 293.008), y la del grupo que requirió hospitalización fue de \$536.325 (387.837,5 - 903.879). Del total de pacientes, 5 (1%) requirieron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos; la mediana y el rango de los costos generados por este grupo de pacientes fue de \$7'162.281, con un rango de \$2'526.305 a \$30'652.758.

Los costos unitarios de los medicamentos y servicios, con sus respectivos límites superior e inferior, se presentan en la tabla 3.

Los porcentajes de participación de consumos de cada uno de los rubros considerados en el análisis de costos, para los dos grupos de pacientes, se presentan en la tabla 4.

Tabla 3. Costos unitarios de los medicamentos y servicios.

Medicamentos o servicio	Costo unitario	Valor inferior	Valor superior
Medicamentos controladores*			
Beclometasona	\$226/día	\$72/día	\$380/día
Budesonida	\$2099/día	\$398/día	\$3800/día
Fluticasona	\$1702/día	\$707/día	\$2697/día
Ciclesonida	\$1941/día	\$1099/día	\$2783/día
Medicamentos para crisis asmáticas			
Salbutamol IDM	\$17,2/descarga	\$12/descarga	\$22.5/descarga
Prednisona oral x 5 mg	\$258/tableta	\$237/tableta	\$280/tableta
Consulta médica no programada	\$13.956	\$11.920	\$15.993
Estancia en el servicio de urgencias	\$247.606	\$80.814	\$522.957
Hospitalización por crisis asmática	\$536.325	\$188.974	\$30'652.758

*Para el cálculo del costo diario promedio de cada medicamento controlador, se consideraron dosis diarias de beclometasona de 100 a 1.000 mcg/día, de budesonida de 100 a 1.000 mcg/día, de fluticasona de 100 a 500 mcg/día y de ciclosonida de 80 a 320 mcg/día. Para el cálculo de las dosis menores se consideraron los costos de las presentaciones de menor concentración (beclometasona 50 mcg, budesonida 50 mcg, fluticasona 50 mcg y ciclosonida 80 mcg por descarga) y para el cálculo de las dosis mayores se consideraron los costos de las presentaciones de mayor concentración (beclometasona 250 mcg, budesonida 200 mcg, fluticasona 250 mcg y ciclosonida 160 mcg por descarga).

Tabla 4. Porcentajes de participación de consumos de los rubros considerados en el análisis de costos, en el grupo de pacientes que requirió estancia en el servicio de urgencias y el que requirió hospitalización por asma.

Concepto	Participación grupo estancia en urgencias	Participación grupo hospitalización
Internación	25,21%	34,07%
Consultas	22,07%	13,04%
Medicamentos	34,20%	28,96%
Insumos	8,80%	6,47%
Imagenología	2,67%	1,91%
Laboratorio clínico	0,68%	1,98%
Procedimientos de enfermería	5,33%	12,41%
Procedimientos médicos	0%	0,03%
*Apoyo terapéutico	0,19%	0,65%
Ambulancia	0,76%	0,36%
Otros apoyos diagnósticos	0,07%	0,10%

* Procedimientos médicos quirúrgicos y no quirúrgicos.

El uso de recursos y costos semanales asociados con cada uno de los estados de salud del modelo se presenta en la tabla 5. Para determinar el costo generado por uso de servicios de salud en el estado «crisis asmática», se calculó el promedio ponderado del costo de la estancia en el servicio de urgencias, de hospitalización en pisos y de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, basado en el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización en pisos (81,2%), estancia en el Servicio de Urgencias (17,8%) y hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (1%), de las historias clínicas revisadas. Para el cálculo de la dosis diaria de prednisona necesaria para el tratamiento en el estado «crisis asmática», se tomó como caso base la edad promedio de los pacientes de las historias clínicas revisadas (5,8 ± 3,9 años) (Tabla 5).

ANÁLISIS DEL CASO BASE

Se tomó como caso base para la evaluación económica el escenario con los parámetros descritos, usando un horizonte temporal de año. Al realizar el análisis de costo-utilidad, se evidenció que mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$314.036), la estrategia budesonida es la más costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$914.809), y que mientras que la estrategia más efectiva es la fluticasona (0,9325 años de vida ajustados por calidad en promedio por paciente durante los 12 meses), la estrategia menos efectiva es la budesonida (0,8999 años de vida ajustados por calidad en promedio por paciente durante los 12 meses) (Tabla 6). Al determinar las razo-

nes incrementales de costo-utilidad (RICU) tomando como base la estrategia menos costosa (beclometasona), las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última estrategia (Figura 3). Al excluir a las estrategias dominadas, queda la estrategia fluticasona, la cual es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona. Al comparar la estrategia fluticasona con la estrategia beclometasona, se calculó una razón incremental de costo-utilidad (RICU) promedio de \$58'672.561 por AVAC (Tabla 6).

La influencia de la incertidumbre de los datos sobre los resultados del modelo se evaluó mediante la realización de análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Para el análisis de sensibilidad determinístico se realizó un número importante de pruebas de una vía con los diferentes valores de probabilidades transicionales, cantidad de uso y costos de los medicamentos para tratar las crisis asmáticas y los costos derivados del uso de los servicios de salud. Para efectos del análisis de sensibilidad se ingresaron al mismo tiempo los valores máximos y mínimos de cada variable.

Adicionalmente, se condujeron análisis de dos vías que permitieron medir la influencia de la incertidumbre de los datos de dos variables al mismo tiempo sobre los resultados del modelo.

Al realizar un análisis de sensibilidad de tornado, incluyendo todas las variables al mismo tiempo en el

Tabla 5. Uso de recursos y costos semanales asociados con los diferentes estados de salud del modelo.

Estado de salud	Recursos incluidos	Costo semanal por paciente			
		Beclometasona	Budesonida	Fluticasona	Ciclesonida
Sin síntomas	Medicamento controlador	\$ 1.582	\$ 14.693	\$ 11.914	\$ 13.587
Con síntomas, sin crisis *	Medicamento controlador, medicamento aliviador, consulta médica no programada	\$ 4.290	\$ 17.400	\$ 14.622	\$ 16.295
Crisis asmática †	Medicamento controlador, consulta médica no programada, medicamento aliviador, esteroide sistémico, estadía en urgencias, hospitalización.	\$ 767.177	\$ 780.288	\$ 777.509	\$ 779.182

* Para el estado «con síntomas, sin crisis» se asumió un uso de salbutamol de dos descargas, cada seis horas, durante toda la semana y una consulta médica no programada cada dos meses.

† Para el estado «crisis asmática» se asumió un uso de salbutamol en «esquema de crisis» (dos descargas cada 20 minutos durante una hora, luego dos descargas cada hora durante dos horas, luego dos descargas cada dos horas durante seis horas, luego dos descargas cada cuatro horas durante 48 horas y finalmente dos descargas cada seis horas durante el resto de la semana) y un uso de prednisona de 1 mg/kg/día durante cinco días.

Tabla 6. Análisis de costo-utilidad.

Estrategia	Costo	Costo incremental	Utilidad*	Utilidad incremental	C/U †	RICU ‡
Beclometasona	\$314.036		0,9262		\$339.043	
Fluticasona	\$683.866	\$369.830	0,9325	0,0063	\$733.332	\$58'672.561
Ciclesonida	\$799.105	\$115.238	0,9051	-0,0274	\$882.850	(Dominada)
Budesonida	\$914.809	\$230.943	0,8999	-0,0326	\$1'016.545	(Dominada)
Sin estrategias dominadas (simples o extendidas)						
Beclometasona	\$314.036		0,9262		\$39.043	
Fluticasona	\$683.866	\$369.830	0,9325	0,0063	\$733.332	\$58'672.561

* Utilidad medida como años de vida ajustados por calidad (AVAC). † Razón promedio de costo-utilidad. ‡ Razón incremental de costo-utilidad.

análisis de sensibilidad, se determinó que las variables que más tienen influencia en los resultados del modelo son el costo de la crisis asmática, la probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona, y el precio de la beclometasona (Figura 4).

Al analizar el rango del costo de la crisis asmática en un análisis de sensibilidad de una vía, se evidencia que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona, disminuye a medida que aumenta el

costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona (Figura 5). El análisis de sensibilidad de una vía de las demás variables mostró consistentemente a la estrategia fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, y a las estrategias ciclesonida y budesonida dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. En la tabla 7 se presentan los resultados de los

análisis de sensibilidad de una vía de las variables costo de la crisis asmática, probabilidad de crisis asmática con la beclometasona y costo de la beclometasona. En las figura 6 se presenta el análisis de sensibilidad de una vía de la variable probabilidad de crisis asmática con beclometasona.

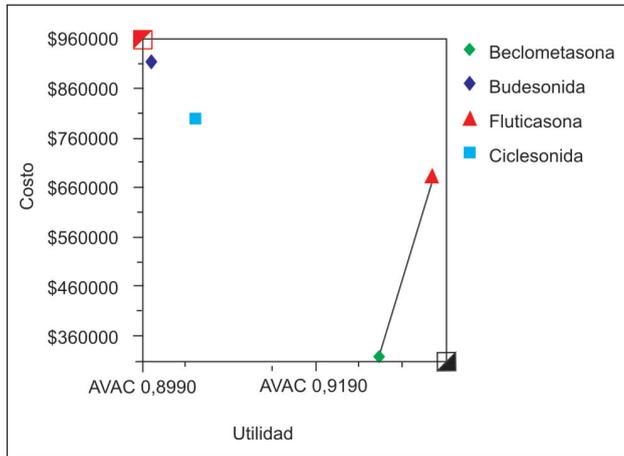


Figura 3. Análisis de costo-utilidad*.
 * AVAC: Años de vida ajustados por calidad.
 Se observa que tomando como base la estrategia beclometasona, las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. La estrategia fluticasona es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona.

Los análisis de sensibilidad de dos vías también mostraron consistentemente a las estrategias ciclesonida y budesonida como estrategias dominadas, y a la fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, excepto cuando una de las dos variables analizadas fue el costo de la crisis asmática. En la figura 7 se presenta en análisis de sensibilidad de dos vías para las variables costo de la crisis asmática y probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona.

Para realizar el análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2º orden. Para realizar este análisis, en primer lugar se especificaron las distribuciones de los parámetros del modelo de acuerdo con el tipo de parámetro en cuestión y a su variabilidad. Se asignó una distribución beta a las probabilidades transicionales; una distribución logarítmica normal al costo de las crisis asmáticas, y a los odds ratios (ORs) y riesgos relativos (RRs) de la probabilidad de crisis asmática con cada una de las cuatro opciones terapéuticas analizadas; una distribución gamma a las utilidades de cada uno de los estados del modelo; y una distribución uniforme a la frecuencia de las consultas médicas no programadas. En la tabla 8 se muestran las distribuciones de los parámetros utilizados en el modelo probabilístico.

En segundo lugar, para cada simulación de Montecarlo se tomaron valores aleatorios de las distri-

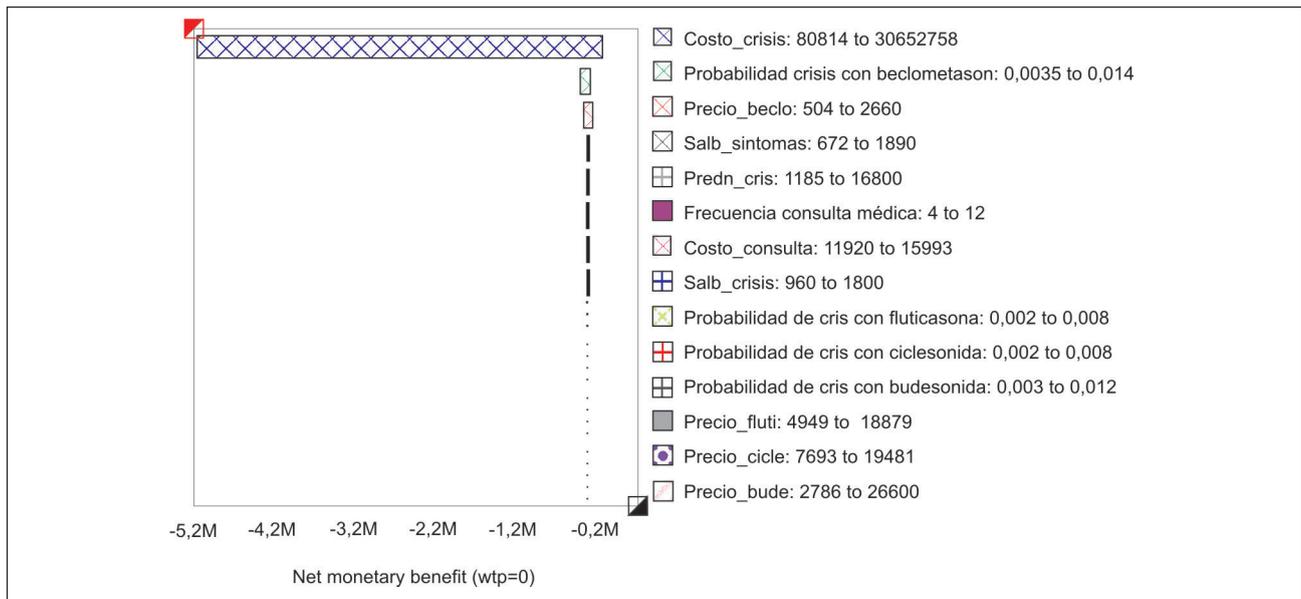


Figura 4. Diagrama de tornado.
 Al incluir todas las variables al mismo tiempo en un análisis de sensibilidad de tornado, se aprecia que las variables que más tienen influencia en los resultados del modelo son el costo de la crisis asmática, la probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona, y el precio de la beclometasona.

buciones de cada uno de los parámetros, y se evaluaron los resultados del modelo con esta combinación de valores de los parámetros. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos para obtener un rango representativo de los costos y los efectos de cada una de las cuatro opciones terapéutica y, por lo tanto, una distribución de los costos y los efectos incrementales, con sus respectivos intervalos de incertidumbre de 95%. Con base en estas simulaciones, se determinó que el intervalo de incertidumbre de 95% del costo de la estrate-

gia beclometasona es de \$ 101.065,1 a \$ 1'064.452,3, el de la efectividad de la estrategia beclometasona es de 0,8934 a 0,9581 años de vida ajustados por calidad (AVAC), el del costo de la estrategia fluticasona es de \$ 412.238,6 a \$ 1'137.056,7, el de la efectividad para la estrategia fluticasona es de 0,9016 a 0,9624 AVAC, y el intervalo de incertidumbre del 95% de la razón incremental de costo-utilidad (RICU) al comparar la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona es de \$ -184'437.000 a \$ 487'527.000 por AVAC adicional. Las simulacio-

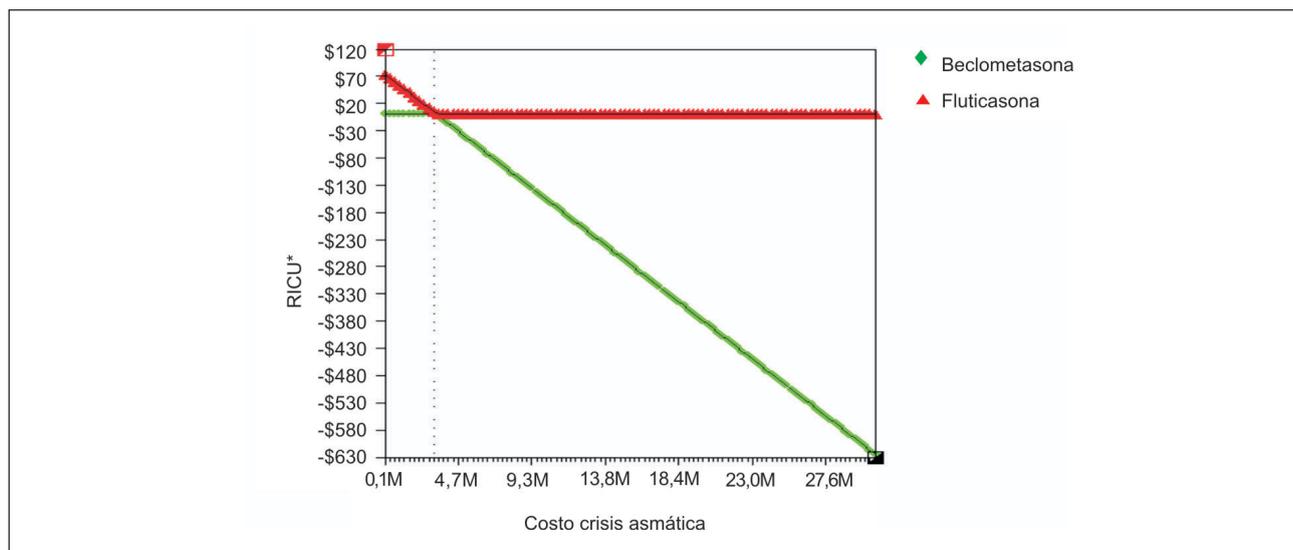


Figura 5. Análisis de sensibilidad de una vía.

* RICU: Razón incremental de costo-utilidad.

Se observa que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona disminuye a medida que aumenta el costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona.

Tabla 7. Análisis de sensibilidad de una vía.

Variable analizada	Beclometasona RICU*	Fluticasona RICU	Budesonida RICU	Ciclesonida RICU
1. Costo crisis asmática				
a. \$ 80.814	-	\$ 74'035.818	Dominada	Dominada
b. \$ 30'652.758	Dominada	-	Dominada	Dominada
2. Probabilidad crisis asmática con beclometasona				
a. 0.0035	-	\$ 71'660.478	Dominada	Dominada
b. 0.014	-	\$ 38'810.368	Dominada	Dominada
3. Costo de la beclometasona				
a. \$ 504	-	\$ 66'630.199	Dominada	Dominada
b. \$ 2.660	-	\$ 50'714.923	Dominada	Dominada

* Razón incremental de costo-utilidad

nes se presentan gráficamente como nubes de dispersión (*scatterplot*) para cada una de las estrategias analizadas en la figura 8. En la figura 9, se muestra el plano de costo-efectividad en el que se grafican el costo incremental y la efectividad incremental de cada simulación, que compara la estrategia fluticasona con

beclometasona. El porcentaje de simulaciones en el que la estrategia fluticasona es costo-efectiva (más efectiva que la beclometasona y menos costosa que \$29.000.000, cantidad que corresponde aproximadamente a tres veces al valor producto interno bruto per cápita en Colombia, es de 12,9%) (Figura 9).

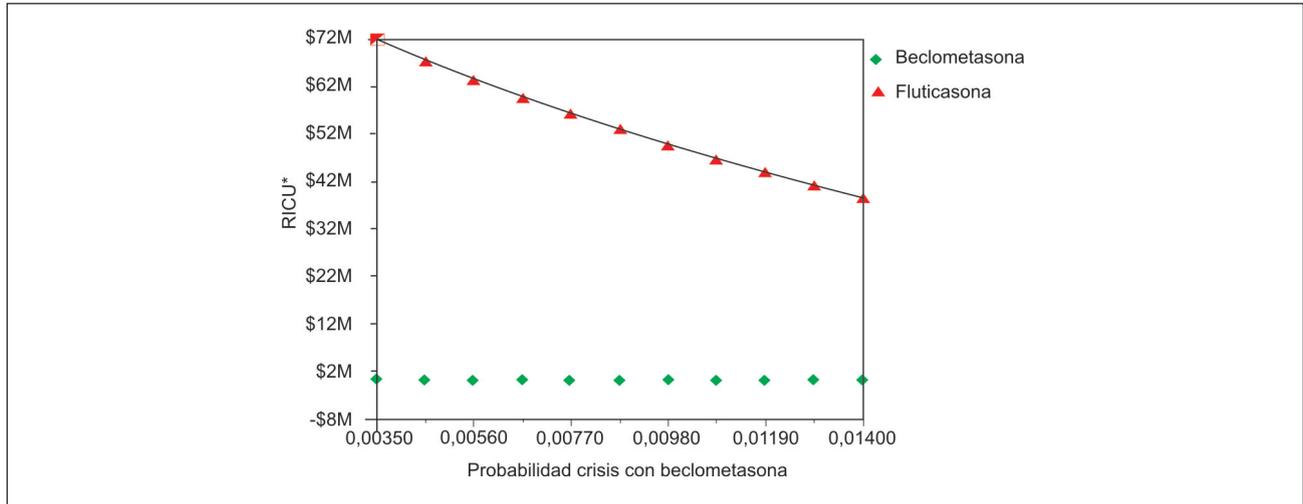


Figura 6. Análisis de sensibilidad de una vía.

* Razón incremental de costo-utilidad.

Se observa que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona disminuye a medida que aumenta la probabilidad de crisis asmática con la estrategia beclometasona.

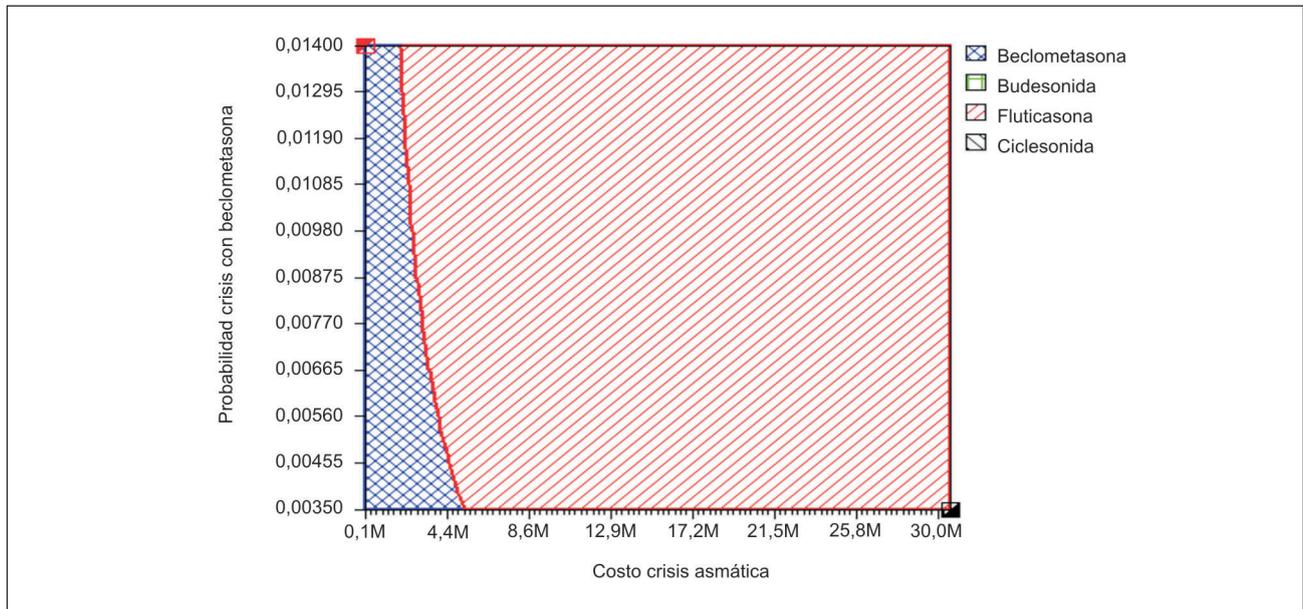


Figura 7. Análisis de sensibilidad de dos vías.

Se observa que la beclometasona es la estrategia dominante para todo el rango de probabilidades de crisis asmática con beclometasona, independiente del costo de la crisis asmática y que la estrategia fluticasona es la estrategia dominante a valores más bajos de crisis asmática, entre mayor es la probabilidad de crisis asmática con beclometasona.

En la figura 10 se presenta la curva de aceptabilidad, en la que se observa que si la máxima voluntad de pago (*willingness to pay*) de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000

anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-efectiva, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva.

Tabla 8. Distribuciones de los parámetros del modelo probabilístico.

Tipo de distribución	Parámetros	
Distribución beta	Alfa	Beta
Probabilidad días libres de síntomas		
- Beclometasona	352	431
- Budesonida	298	417
- Fluticasona	817	987
- Ciclesonida	1025	1454
Distribución logarítmica normal	Media Ln (x)	Desviación estándar Ln (x)
Costo crisis asmática	13.0256	1.0068
Probabilidad crisis asmática		
- Beclometasona, RR	-1.204	0.444
- Budesonida, RR	-1.406	0.277
- Fluticasona, OR	- 1.832	0.385
- Ciclesonida, OR	- 1.832	0.385
Distribución gamma	Alfa	Lambda
Utilidades		
- Estado «con síntomas, sin crisis»	100	7428.57
- Estado «crisis asmática»	100	19259.26
Distribución uniforme	Valor mínimo	Valor máximo
Frecuencia de consultas médicas no programadas	4 al año	12 al año

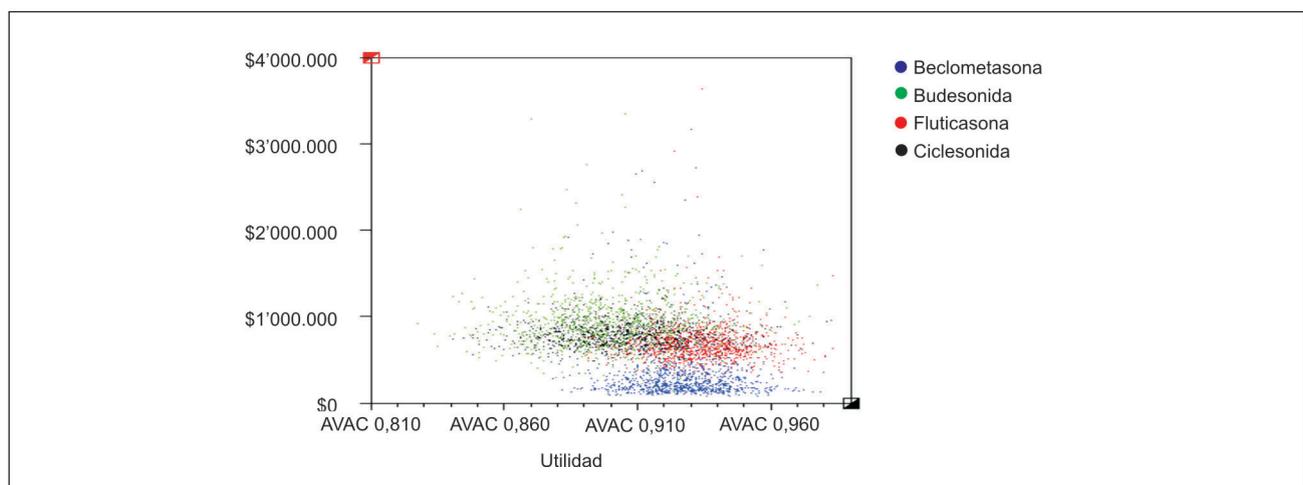


Figura 8. Representación gráfica mediante nubes de dispersión de los efectos y costos de cada una de las opciones terapéuticas resultantes de una simulación de Montecarlo de segundo orden. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos para obtener un rango representativo de los costos y los efectos de cada una de las cuatro opciones terapéuticas incluidas en el modelo.

La figura 11 muestra el VEIP global para un rango de umbrales de disposición a pagar. Para un umbral de \$29'000.000/AVAC se determinó un valor de VEIP global de \$36.846/persona. Este valor aumenta hasta llegar a un valor máximo de \$119.249,48/persona en el umbral de costo-efectividad medio. Este valor máximo se reduce rápidamente a medida que aumenta el umbral hasta llegar a un valor de \$63.572/persona para un

umbral de \$100'000.000/AVAC y un valor de \$36.896/persona para un umbral de \$200'000.000/AVAC (Figura 8). Con base en estos valores, y en el ámbito de la población colombiana, el valor total es de \$170.833.000.000 con un umbral de \$29'000.000/AVAC, y de \$ 552.889.000.000 en el umbral de costo-efectividad medio.

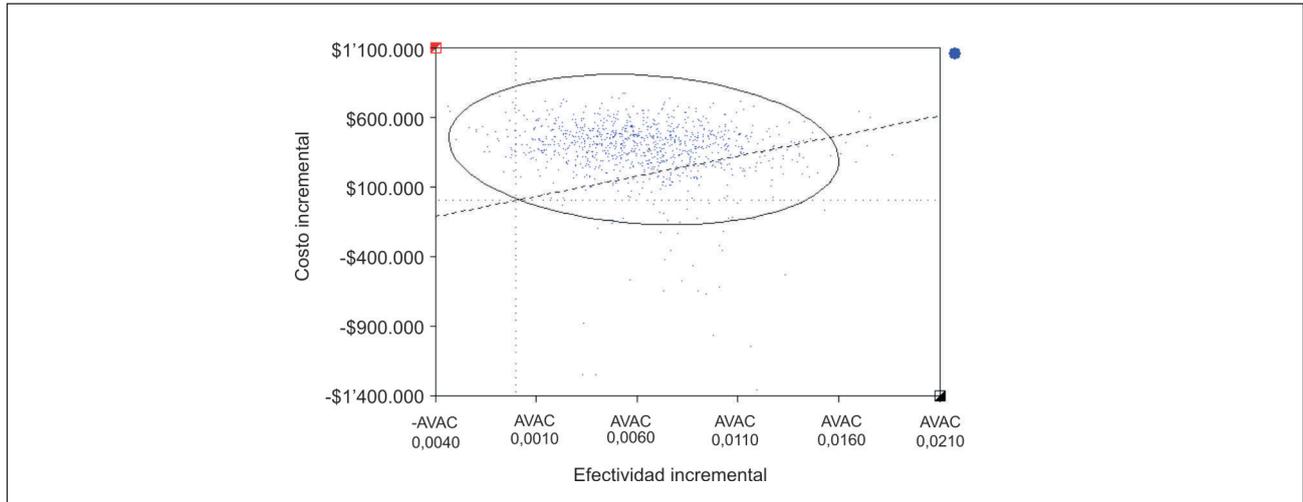


Figura 9. Plano de costo-efectividad. Fluticasona vs. beclometasona. Representación en un plano del costo incremental y de la efectividad incremental de cada simulación, con su respectiva elipse de confianza. La proporción de replicaciones del modelo en las que la estrategia fluticasona es más costosa y más efectiva que la beclometasona es el 92.8%. La proporción de replicaciones del modelo en las que la estrategia fluticasona es más efectiva que la beclometasona y menos costosa que 29'000.000 es el 12.9%

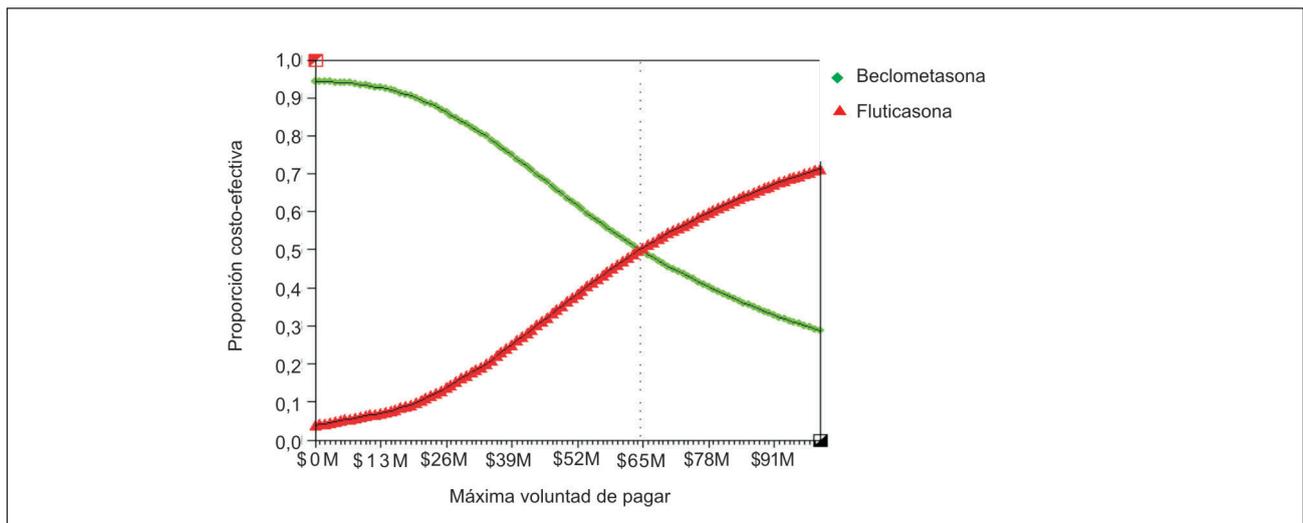


Figura 10. Curva de aceptabilidad. * En la curva de aceptabilidad se observa que si la máxima voluntad de pagar (willingness to pay) de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-útil

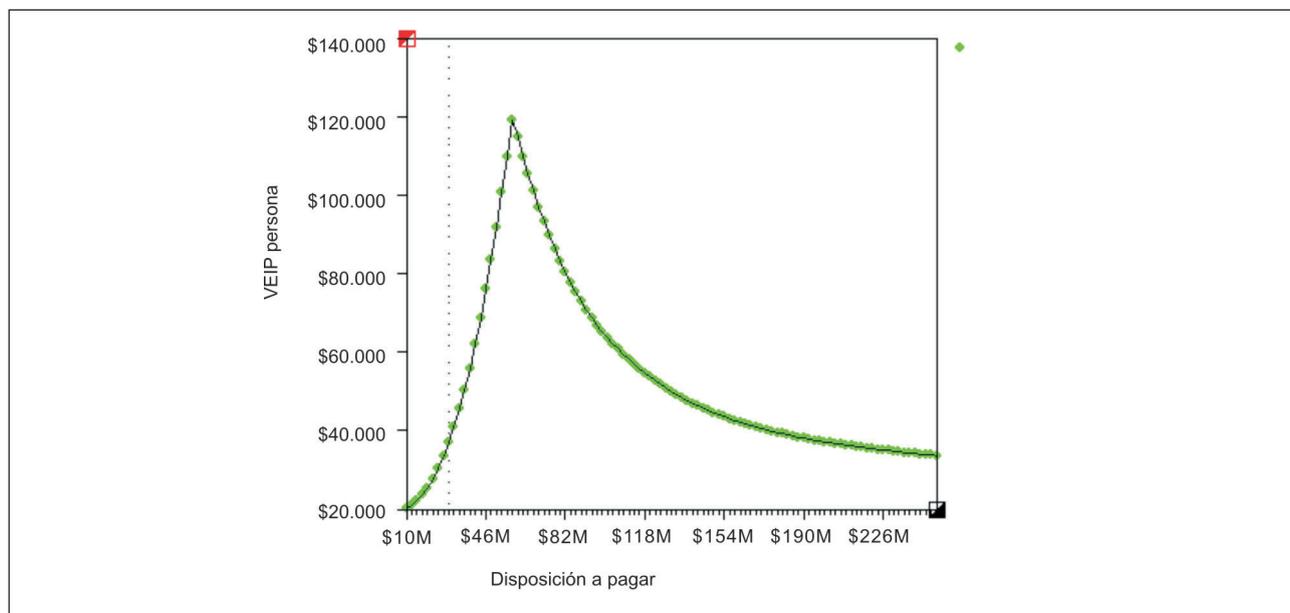


Figura 11. Valor esperado de la información perfecta

El valor esperado de la información perfecta (VEIP) global para un rango de umbrales de disposición a pagar. Para un umbral de \$29'000.000/AVAC se determinó un valor de VEIP global de \$36.846/persona. Este valor aumenta hasta llegar a un valor máximo de \$119.249,48/persona en el umbral de costo-efectividad medio. Este valor máximo se reduce rápidamente a medida que aumenta el umbral hasta llegar a un valor de \$63.572/persona para un umbral de \$100'000.000/AVAC y un valor de \$36.896/persona para un umbral de \$200'000.000/AVAC.

DISCUSIÓN

En los últimos años en los países desarrollados se ha presentado un aumento proporcionalmente mayor del gasto sanitario respecto al aumento del producto interno bruto (PIB), debido entre otros factores al envejecimiento poblacional, al aumento en la expectativa de vida de pacientes con enfermedades crónicas que antes eran letales, al incremento de las demandas y expectativas de atención sanitaria de la población, y a la limitación de recursos económicos en los sistemas sanitarios (62). Otro factor adicional decisivo en este aumento en el gasto sanitario ha sido la aparición e introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, las cuales aunque generalmente son más eficaces y seguras, suelen ser también más costosas que las medicinas y tecnologías a las cuales pretenden reemplazar (24). Esta introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, tales como un nuevo medicamento con menos efectos secundarios, una intervención quirúrgica menos invasiva, o un nuevo método diagnóstico más sensible para detectar una determinada enfermedad, es necesaria para mejorar la salud de la población, mejorando tanto la calidad como la expectativa de vida de los pacientes. Sin embargo, debido al problema de escasez al que se enfrentan a diario todas las sociedades, en especial las de países de bajos y medianos ingresos

como el nuestro, es de absoluta importancia asegurar el uso más eficiente de una limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, tales como estas nuevas tecnologías sanitarias y las tecnologías que pretenden reemplazar, para de esta manera lograr que los beneficios lleguen a toda la población y se alcance el mayor bienestar posible (63). Una forma de intentar asegurar el uso más eficiente de esta limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, es realizar un proceso de "filtrado" que separe los medicamentos y tecnologías que son valorados por la sociedad, de aquellos que no lo son o, al menos, que no lo son tanto como para justificar su producción dado sus costos. Para realizar este proceso de "filtrado", los tomadores de decisiones (médicos, formuladores de políticas, empresas promotoras de salud (EPS) y otros aseguradores), no sólo necesitan escoger terapias que sean clínicamente efectivas, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas. Las técnicas de evaluación económica, mediante el criterio empleado, el de eficiencia, ayudan a priorizar al utilizar la teoría económica para facilitar la elección entre usos alternativos. En el ámbito sanitario, se es eficiente cuando se logra el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. También se es eficiente cuando, comparando opciones que producen el mismo resultado, se elige la menos costosa (24).

Ante el aumento exponencial en el número de acciones de tutela instauradas para reclamo de medicamentos, especialmente de medicamentos no incluidos en el POS de los regímenes contributivo y subsidiado, la Corte Constitucional con sus Sentencias C-463 de mayo de 2008 y T-760 de julio de 2008, demanda que se cumpla el mandato de la Constitución y la Ley, de garantizar el suministro oportuno de medicamentos, en condiciones de oportunidad, eficiencia, integralidad y calidad (64). Ante estas dos sentencias de la Corte Constitucional, el Ministerio de Protección Social tiene ahora la tarea, similar a la emprendida en 1994 luego de la expedición de la Ley 100, de buscar, revisar y seleccionar el paquete de medicamentos que será incluido dentro del nuevo plan de beneficios PLUS (Plan Limitado único de Salud), que sustituirá y actualizará el listado de los hoy incluidos en el POS. Para lograr este propósito de una manera transparente, y con la menor influencia posible de intereses políticos y económicos, el Ministerio de Protección Social, junto con la comunidad médica, los aseguradores, la academia y los prestadores, se encuentra en la actualidad en una primera fase de desarrollo de una Guía Metodológica que orientará la elaboración posterior, en una segunda fase, de Guías de Práctica Clínica junto con evaluación económica de las intervenciones contenidas en estas guías.

Por todas las razones anteriormente expuestas, por la alta prevalencia del asma en la población pediátrica de nuestro país y por los altos costos derivados de la enfermedad, se consideró imperativo realizar una evaluación económica entre las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento controlador del asma en pacientes pediátricos, en nuestro medio.

El presente estudio al comparar los cuatro esteroides inhalados disponibles en la actualidad en Colombia para el tratamiento del asma bronquial, muestra que mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa, la estrategia budesonida es la más costosa, y que mientras que la estrategia más efectiva es la fluticasona, la estrategia menos efectiva es la budesonida. Al determinar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU), tomando como base a la estrategia menos costosa (beclometasona), las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última estrategia. Estos hallazgos están de acuerdo con estudios previos, realizados con pacientes adultos y pediátricos, que han mostrado que el tratamiento con fluticasona es más efectivo y menos costoso que el tratamiento con budesonida (17,65). Al excluir a las estrategias dominadas queda la estrategia fluticasona, la cual es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona.

La consistencia de estos hallazgos se verificó mediante análisis de sensibilidad determinístico de una vía y de dos vías, los cuales mostraron consistentemente a las estrategias ciclesonida y budesonida como estrategias dominadas y a la fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, excepto cuando la variable incluida en el análisis de sensibilidad fue el costo de la crisis asmática. Estos hallazgos sugieren que la estrategia más costo-útil para el tratamiento del asma persistente en pacientes asmáticos menores de 18 años es beclometasona o fluticasona, dependiendo de la máxima voluntad de pago (*willingness to pay*) de los tomadores de decisiones. Al realizar el análisis de sensibilidad probabilístico con las simulaciones de Montecarlo de 2º orden y las curvas de aceptabilidad de costo-efectividad, se determina que si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-útil. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto la diferencia en efectividad como la diferencia en costos entre la beclometasona y la fluticasona pueden ser debidas a imprecisión en la estimación, pues sus intervalos de incertidumbre de 95% se superponen.

El análisis de sensibilidad de tornado mostró que la variable que más tiene influencia en las conclusiones del estudio es el costo de la crisis asmática. Al analizar el rango del costo de la crisis asmática, en un análisis de sensibilidad de una vía, se determinó que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona, respecto a la estrategia beclometasona, disminuye a medida que aumenta el costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona. Se evidencia, entonces, que modificaciones en el costo del tratamiento de las crisis asmáticas, en especial en el costo de las hospitalizaciones (principal fuente de costos del tratamiento de las crisis asmáticas), pueden alterar de manera importante los resultados de la presente evaluación económica. Esto es importante porque los costos del tratamiento de las crisis asmáticas del estudio se derivaron de las tarifas de una sola institución, que tiene convenio principalmente con una EPS, y estas tarifas pueden variar de una institución a otra dentro del mismo país y aún dentro de la misma ciudad. Específicamente, en el sitio donde se realizó el estudio, en la Clínica Infantil Colsubsidio, los pacientes asmáticos tienen la posibilidad de ser atendidos por un neumólogo pediatra y de asistir a un programa educativo en asma, lo que puede favorecer que tengan una

mayor adherencia terapéutica, estancias hospitalarias por crisis asmáticas más cortas y, por tanto, menores costos derivados del tratamiento de estas crisis asmáticas que instituciones de salud que no cuentan con estos recursos (66,67). En estas instituciones de salud que no cuentan con neumólogo pediatra y/o programas educativos en asma, es posible que el costo derivado del tratamiento de las crisis asmáticas sea mayor al calculado en el presente estudio, lo que podría modificar las conclusiones del estudio, disminuyendo la RICU de la fluticasona respecto a la beclometasona, o incluso favoreciendo que esta última estrategia sea dominada por la fluticasona.

El valor esperado de la información perfecta (VEIP) total calculado representa un límite para la inversión en futuras investigaciones. Si es posible disminuir la incertidumbre de los parámetros que determinan el beneficio neto incremental por menos de este valor, se justificaría la realización de estas investigaciones.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se analizaron los efectos secundarios de los esteroides inhalados incluidos en el modelo. Estos efectos secundarios, aunque se pueden presentar con cualquiera de los esteroides inhalados, pueden presentarse con mayor frecuencia con la administración de beclometasona, debido principalmente a que la fracción oral del medicamento, absorbida a través del sistema porta, tiene un grado menor de metabolismo hepático (metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450, o metabolismo de «primer paso»), lo que puede ocasionar que haya una mayor biodisponibilidad sistémica del medicamento (68). Los principales de estos efectos secundarios son la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteración del metabolismo óseo y disminución de la velocidad de crecimiento (58). Sin embargo, a pesar de estos efectos secundarios, los beneficios de los esteroides inhalados superan ampliamente a sus riesgos, pues se ha reportado que aunque dosis moderadas a altas de esteroides inhalados pueden inhibir al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el riesgo de insuficiencia adrenal es muy bajo (69), que no hay evidencia de que el tratamiento a largo plazo con esteroides inhalados se asocie con reducción en la densidad mineral ósea o aumente el riesgo de osteoporosis o fracturas en niños (68) y que aunque los esteroides inhalados pueden disminuir en forma aguda la velocidad de crecimiento en niños, se trata de un efecto temporal, que no afecta la talla adulta final (70). Adicionalmente, se ha reportado que el tratamiento de los efectos adversos para cualquiera de los esteroides inhalados es responsable de sólo una pequeña parte de los costos totales del tratamiento del asma (<1% de los costos totales del tratamiento del asma) (22).

En segundo lugar, dos de los tres estados definidos en el modelo («sin síntomas» y «con síntomas, sin crisis»), están basados exclusivamente en la presencia o ausencia de síntomas respiratorios. Se ha descrito que para determinar si los pacientes presentan o no un adecuado control de asma, la sola evaluación de la presencia o ausencia de síntomas respiratorios es inadecuada, pudiendo de esta forma sobreestimarse el verdadero grado de control de la enfermedad (71). Por este motivo, para determinar si el asma está adecuadamente controlada, se recomienda evaluar varios parámetros al mismo tiempo: síntomas diurnos, síntomas nocturnos, exacerbaciones de la enfermedad, consultas al servicio de urgencias, presencia de efectos adversos, uso de medicamento de rescate y porcentaje predicho del flujo espiratorio pico (FEP) (3). Sin embargo, la definición de los dos primeros estados del modelo del presente estudio («sin síntomas» y «con síntomas, sin crisis»), se basó principalmente en la sintomatología respiratoria (diurna y nocturna) debido a que se consideró que esta sintomatología es la que tiene la mayor repercusión económica de cada uno de estos estados, pues es la que determina el uso de medicamentos aliviadores (salbutamol) y el uso de los servicios de salud (por ejemplo el nivel de función pulmonar, como el FEP, no es causante *per se* de un mayor uso de medicamento aliviador o un mayor uso de los servicios de salud, a menos que esté acompañado de sintomatología respiratoria, lo cual no siempre ocurre) (72).

En tercer lugar, en la práctica clínica diaria el manejo del asma se realiza de una manera escalonada de acuerdo con grado de control del asma, de forma que si por ejemplo un paciente no presenta un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento con dosis bajas de esteroides inhalados, se recomienda adicionar un segundo medicamento al manejo (un beta-2 agonista de acción prolongada, un antileucotrieno o una teofilina de liberación sostenida) o aumentar las dosis de los esteroides inhalados a dosis medias o altas. De la misma manera, si por ejemplo un paciente tiene un adecuado control del asma con dosis medias a altas de esteroides inhalados, se recomienda realizar una reducción de 50% de la dosis cada tres meses (3). Aunque esta forma de terapia escalonada no se tuvo en cuenta en el modelo desarrollado en el presente estudio, esto se hizo para determinar los costos, la efectividad y las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de cada uno de los esteroides inhalados de manera individual y para simplificar el modelo.

Por último, para el análisis de los costos derivados del uso de los servicios de salud por exacerbaciones del asma (consultas médicas no programadas, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones), se

analizaron las tarifas y se revisaron las historias clínicas de una sola institución que tiene convenio principalmente con una EPS, lo cual podría no ser representativo de las tarifas de todas las instituciones de salud o todas las EPS, y como se mencionó anteriormente, podría haber subestimado el valor promedio del costo derivado del uso de los servicios de salud por crisis asmáticas, en nuestro medio.

El presente estudio también tiene varias fortalezas. En primer lugar, al utilizar un modelo de Markov, y no un árbol de decisiones simple, se representa de una forma más realista la forma como se comporta el asma bronquial a través del tiempo, en la que se alternan períodos de tiempo sin síntomas, con períodos de tiempo sintomáticos, pudiendo los pacientes presentar crisis asmáticas estando en cualquiera de estos dos períodos de tiempo, y quedando nuevamente con o sin síntomas respiratorios después de presentar las crisis asmáticas. En segundo lugar, al conocerse que la baja adherencia terapéutica es un problema frecuente en el manejo del asma bronquial, y el impacto económico que puede tener esta baja adherencia, el modelo representa de una forma más real los costos y la efectividad de cada uno de los esteroides inhalados, al realizar un ajuste de los mismos por el grado estimado de adherencia terapéutica. En tercer lugar, al incorporar las probabilidades de control de síntomas como variables tiempo-dependientes, también se representa de una manera más real la probabilidad diferencial de controlar los síntomas que ocurre con cada uno de los esteroides inhalados a través del tiempo. Por último, el horizonte temporal de 12 meses permite evaluar aspectos del asma que ocurren a través del tiempo y que no se podrían evaluar adecuadamente con horizontes de tiempo más cortos, tales como la disminución progresiva de la adherencia terapéutica que ocurre con el transcurso de los meses de terapia.

Al ser este estudio, hasta donde conocemos, la primera evaluación económica realizada para analizar las diferentes opciones terapéuticas disponibles en nuestro medio para la administración de terapia controladora de pacientes pediátricos asmáticos, se espera que sus resultados y conclusiones sean incluidos en políticas de asignación de recursos y guías de manejo locales, para de esta manera racionalizar y optimizar el gasto, e intentar que la asignación de recursos se haga de una manera que permita que los beneficios lleguen a toda la población y se alcance el mayor bienestar posible.

En conclusión, el presente modelo económico sanitario de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones), realizado con una cohorte simulada de 1.000 pacientes asmáticos menores de 18 años, bajo

la perspectiva del tercer pagador y con un horizonte temporal de 12 meses, mostró que si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por año ajustado por calidad (AVAC) adicional, la fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia terapéutica más costo-útil.

El costo incremental por AVAC adicional ganado con la estrategia fluticasona, respecto a la estrategia beclometasona, es mayor que tres veces el producto interno bruto per cápita en Colombia (aproximadamente 29 millones de pesos, 2008 est.), que es el valor que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las intervenciones costo-efectivas en países en vía de desarrollo (73,74) por lo que en principio, con base en este criterio, no se recomendaría su inclusión en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia, aunque para determinar esto de manera conclusiva, se necesitan futuros estudios en el tema. Estos estudios deben incluir los efectos secundarios de cada uno de los esteroides inhalados, incluir una definición de control de asma no basada exclusivamente en la presencia o ausencia de síntomas respiratorios, incluir cambios escalonados en la terapia de acuerdo al grado de control del asma que se logre, incluir tarifas de servicios de salud por crisis de asma de varias instituciones de salud y realizar los análisis, no sólo bajo la perspectiva del tercer pagador, sino también bajo la perspectiva de la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Carlos Crespo, profesor del Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona y Oblikue Consulting, a José Manuel Rodríguez Barrios, del Departamento de Economía de la Salud y Reembolso Medtronic Ibérica SA, Madrid España, al Dr. Darío Londoño jefe del Servicio de Neumología del Hospital San Ignacio y docente de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá (Colombia), y al Dr. Federico Augustovski, director del Área de Evaluaciones Económicas y Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en Buenos Aires (Argentina), por sus valiosos aportes para el desarrollo del estudio. De la misma manera agradecen a los doctores Gustavo Aristizábal y José Castro-Rodríguez por sus valiosos y oportunos comentarios del estudio.

A María Fernanda Santacruz, jefe de atención al cliente y responsable del consolidado estadístico de la Clínica Infantil Colsubsidio, y a la Dra. Natalia Sossa por su colaboración para lograr determinar el costo derivado del uso de servicios de salud en pacientes con crisis de asma.

Los autores ofrecen a Manuela, Santiago y a nuestras familias el tiempo y esfuerzo dedicados a este estudio.

POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés relacionado con los medicamentos analizados en el presente estudio o con las compañías farmacéuticas que los comercializan.

La financiación del presente estudio se realizó con recursos propios de los investigadores.

REFERENCIAS

- Dennis R, Caraballo L, García E, y cols. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 568-574
- García E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodríguez-Martínez CE, Sarmiento OL, Satizabal C. Prevalence and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 307-314
- Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Maryland, USA: US Department of Health and Human Services, 2007.
- Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano JB. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:191-197.
- Hoskins G, McCowan C, Neville RG, et al. Risk factors and cost associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24
- Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, et al. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1095-1099
- Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 323: 862-866.
- Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis: I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 3-8
- Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993;4:14-30
- Tina Shih YC, Mauskopf J, Borker R. A cost-effectiveness analysis of first-line controller therapies for persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 577-590
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press, 2006.
- Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 183-194
- O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 815-825
- Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 695-708
- Sheth K, Borker R, Emmett A, Rickard K, Dorinsky P. Cost-effectiveness comparison of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 909-918.
- Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100mg vs. fluticasone propionate 100mg in adults and adolescents with asthma. III: Results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 Suppl 2: 15-21
- Stempel DA, Stanford RH, Thwaites RMA, Price MJ. Cost-efficacy comparison of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma. *Clin Ther* 2000; 22: 1562-1574
- Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S69-S76
- Rubio-Terrés C, Echevarría A. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2006; 3: 71-78
- Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409
- Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004; 59: 26-30
- Stempel DA, Mauskopf J, McLaughlin T, et al. Comparison of asthma costs in patients starting fluticasone propionate compared to patients starting montelukast. *Respir Med* 2001; 95: 227-234.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press, 2006
- Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2006
- Chiou CF, Weaver MR, Bell MA, Lee TA, Krieger JW. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *Int J Qual Health Care* 2005; 17: 23-30.
- O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* 1994;32: 150-163
- Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien B. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002; 22: 290-308
- Luce BR, Tina Shih Y, Claxton C. Introduction: Bayesian approaches to technology assessment and decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 1-5
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998; 18 Supl 2: 68-80
- Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC. Bayesian value-of-information analysis: an application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 38-55
- Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gac Sanit* 2006; 20: 47-53

32. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69: 351-355
33. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2 to 5 year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1500-1506
34. Lonnkvist K, Hellman C, Lundhal J, Hallden G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 812-817
35. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377-381
36. Katz Y, Lebas FX, Medley HK, Robson R. Fluticasone propionate 50mcg BID versus 100mcg BID in the treatment of children with persistent asthma. *Clin Ther* 1998; 20: 424-437
37. Gleeson JGA, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the Nebuhaler in preschool children with asthma. *BMJ* 1988; 297: 163-166
38. Boner AL, Piacentini GL, Bonizzato C, Dattoli V, Sette L. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children during maximal allergen exposure. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 2-5
39. Benito-Fernández J, Onis-González E, Alvarez-Pitti J, Capapé-Zache S, Vásquez-Ronci MA, Mintegi-Raso S. Factors associated with short-term clinical outcomes after acute treatment of asthma in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 123-128
40. Kattan M, Mitchell H, Eggleston P, Gergen P, Crain E, Redline S, y cols. Characteristics of inner-city children with asthma: The National Cooperative Inner-City Study. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 253-262.
41. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002738. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
42. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274
43. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003135. DOI: 10.1002/14651858.CD003135.pub3.
44. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006217. DOI: 10.1002/14651858.CD006217.pub2
45. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra AI, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160mcg/day and fluticasone propionate 176 mcg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 954-961
46. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993;69: 206-211.
47. Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet EEM et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109(6).
48. Springer C, Avital A, Maayan CH, Rosler A, Godfrey S. Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 815-819.
49. Szeffler SJ, Warner J, Staab D, Wahn U, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet EEM et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: A 6-month, open-label randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 45-50.
50. Yiallourous PK, Milner AD, Conway E, Honour JH. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child* 1997; 76: 405- 410
51. Francis RS. Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 1976; 31: 309-314.
52. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-920.
53. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2182-2191.
54. Von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia MLG, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160mcg once daily vs. budesonide 400mcg once daily in children with asthma. *Pediatric Allergy Immunol* 2007;18: 391-400.
55. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14-year-old patients with mild asthma: The MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116:360-369.
56. Johansson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000; 83: 330-333.
57. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice- daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004; 9: 528-534.
58. Ricciardolo FLM. The treatment of asthma in children: Inhaled corticosteroids. *Pulm Pharmacol Therap* 2007; 20: 473-482.
59. Mallo J, Aguirre V. Once versus twice daily budesonide metered-dose inhaler in children with mild to moderate asthma: effect on symptoms and bronchial responsiveness. *Allergol Immunopathol* 2007;35: 25-31.
60. Hoekx JCM, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 mg/day. *Eur Respir J* 1996; 9: 2263-2272.
61. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Laag HVD, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
62. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp (Madrid)* 2004; 28: 231-242
63. Evaluación económica en salud: tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. Observatorio de la Seguridad Social. Grupo de Economía de la Salud - GES. 2006 No. 14. ISSN 1657-5415.

64. Que no nos falten los “remedios”. El Pulso. Periódico para el Sector Salud. <http://www.periodicoelpulso.com.co/html/0902feb/editorial/editorial.htm> (consulta: mayo 29 de 2009).
65. Barnes NC, Thwaites RMA, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med* 1999; 93: 402-407.
66. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S69-S76.
67. Hand CH, Bradley C. Health beliefs of adults with asthma: Toward an understanding of the difference between symptomatic and preventive use of inhaler treatment. *J Asthma* 1996; 33: 331-338.
68. Alvarez Sintes R, Alvarez Sintes R, Alvarez MR. Corticoides inhalados en el asma. *Resumed* 1999; 12: 212-222.
69. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-220.
70. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
71. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Can Respir J* 2002; 9: 417-42371.
72. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebjin KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54: 103-107.
73. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
74. Commission on Macroeconomics and Health, World Health Organization (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Geneva: World Health Organization, 2001.

Caracterización clínica y radiológica del compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda diseminada en nueve pacientes inmunocompetentes

Clinical and radiological characterization of the pulmonary commitment for acute toxoplasmosis disseminated in nine immunocompetents patients

Jorge Enrique Salinas⁽¹⁾; Luis Eduardo Pino⁽²⁾

RESUMEN

La toxoplasmosis aguda en el individuo inmunocompetente generalmente tiene un comportamiento benigno y autolimitado. Sin embargo, en pacientes provenientes de área selvática se han presentado casos severos de compromiso visceral, el más frecuente de ellos, el pulmonar. Se realizó la descripción clínica y radiológica de nueve individuos miembros de las fuerzas militares de Colombia, con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar. El 55% de los casos presentó disnea clase funcional II/IV; 33% clase funcional III/IV y tan sólo 1/9 pacientes presentó clase funcional IV/IV. La imagen radiológica más común fue la consolidación pulmonar unifocal o multifocal (66%), y en menor frecuencia la presencia de infiltrados reticulares, reticulonodulares y derrame pleural. La totalidad de los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria, dos de ellos con necesidad de soporte con ventilación mecánica no invasiva.

Palabras clave: toxoplasmosis aguda, inmunocompetente, *Toxoplasma gondii*, compromiso pulmonar, pirimetamina/sulfadoxina.

ABSTRACT

The acute toxoplasmosis in the immunocompetent individual generally has a benign and autoregressive course. However, in patient coming from wild area severe cases of visceral commitment, the most frequent in them, the pulmonary commitment has been reported. The clinical and radiological description of nine individuals members of the military forces of Colombia, with acute toxoplasmosis and pulmonary commitment was carried. 55% of the cases presented disnea functional class II/IV; 33% functional class III/IV and only 1/9 patients presented functional class IV/IV. The most common radiological image was the unifocal or multifocal consolidation pulmonary (66%), and in smaller frequency the presence of having infiltrated reticular, reticulonodulares and pleural effusion. The entirety of the patients evolved in satisfactory form, two of them with support with noninvasive ventilation.

Keywords: acute toxoplasmosis, immunocompetent, *Toxoplasma gondii*, pulmonary commitment, pyrimethamine/sulfadoxine.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 136-142.

(1) Médico Residente II año de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada, Servicio de Medicina Interna Hospital Militar Central de Bogotá D.C. E-mail: jorgesalinas37@hotmail.com.

(2) Especialista en Medicina Interna, Capitán del Ejército de Colombia, Servicio de Medicina Interna Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Profesor asistente Universidad Militar Nueva Granada. E-mail: docpino2@gmail.com.

Correspondencia: Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Central. Trans. 5 No. 49-00. Piso 6, Bogotá-Colombia. Correo electrónico: jorgesalinas37@hotmail.com

Recibido: 4 de agosto de 2009. Aceptado: 14 de agosto de 2009.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una infección endémica, de distribución mundial, causada por el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado del orden *Coccidia*, phylum *Apicomplexa*. Este parásito se halla en muchas especies animales, siendo los felinos los huéspedes definitivos. Se distinguen tres formas del parásito: el trofozoito, o taquizoito, el cual es el responsable de la infección aguda; el quiste, responsable de la infección latente en múltiples órganos, principalmente cerebro, miocardio y músculo esquelético; y el oocisto, que es producido exclusivamente en el intestino de los felinos (1,2).

Existen tres mecanismos para la infección humana: (1) por la ingestión de oocistos que se encuentran en las heces de gato y de algunos felinos salvajes; (2) por la ingesta de carne contaminada mal cocida; y (3) por infección congénita in útero.

La encefalitis por *Toxoplasma gondii* es la infección oportunista del sistema nervioso central más frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con una mortalidad cercana al 100% de los casos cuando no se recibe tratamiento durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, en los individuos inmunocompetentes, adultos o niños, sólo el 10 – 20% de los casos son sintomáticos, con un comportamiento generalmente benigno y autolimitado (2).

Clásicamente, en inmunocompetentes se presenta un cuadro febril con mialgias, artralgias, cefalea y adenomegalias generalizadas no supurativas, sin compromiso visceral. No obstante, en la última década se han descrito presentaciones agudas de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes, incluyendo casos severos con compromiso pulmonar, cardíaco, hepático y del sistema nervioso central, con tasas variables de mortalidad (3-16).

En Suramérica, la Guyana francesa ha reportado la mayor cantidad de casos, la última serie publicada por Carmé y colaboradores en abril de 2009 (3), con una recopilación de 44 pacientes atendidos entre 1998 a 2006, demostró que el compromiso pulmonar es la afección más frecuente. En Colombia, la primera descripción de caso con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar en un individuo inmunocompetente se efectuó en 2008 (4), destacando la aparición de una entidad clínica emergente en nuestro país. Pero este no fue un caso aislado, ya que para junio de 2009 se reportaron 17 casos adicionales de toxoplasmosis aguda con compromiso visceral (pulmonar, miopericárdico, ocular, gastrointestinal) en población militar proveniente de área selvática de La Macarena, Meta, en condiciones muy similares a las reportadas en los casos de la Guyana (5).

En el presente artículo se describen las características clínicas y radiológicas encontradas en nueve individuos inmunocompetentes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Para la definición de los términos radiológicos se utilizó el último glosario de la sociedad Fleischner, publicado en 2008 (17). A continuación se describen los principales hallazgos semiológicos en imágenes de radiografía de tórax y tomografía computada que se observan en pacientes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar.

Broncograma aéreo: Patrón radiológico donde el bronquio, lleno de aire (baja atenuación), se observa en un transfondo de parénquima pulmonar con ausencia de aire, ya sea porque este último haya sido reabsorbido (atelectasia), remplazado (neumonía) o una combinación de ambas.

Atelectasia: Reducción del volumen pulmonar, acompañado de un aumento de la opacidad o la atenuación de la parte afectada. Generalmente asociada al desplazamiento anormal de la cisuras, los bronquios o el mediastino. Puede ser lobar, segmentaria y subsegmentaria.

Consolidación: Atenuación homogénea del parénquima pulmonar que borra las márgenes de los vasos sanguíneos y las paredes de la vía aérea. El broncograma aéreo puede estar presente.

Infiltrado: Usado como un término para describir una zona de opacificación pulmonar causada por enfermedad intersticial o del espacio aéreo. Este término no es recomendado por el glosario de términos de la sociedad Fleischner y ha sido remplazado por «opacidades», de ocupación alveolar ó intersticial.

Micronódulo: Opacidad focal menor a 3 mm de diámetro, redondeada, pequeña y discreta.

Patrón reticular: En la radiografía de tórax, el patrón reticular es una colección de innumerables opacidades lineales, pequeñas, que en conjunto dan la apariencia de malla. Este patrón es más evidente en la tomografía multicorte donde se observa engrosamiento septal interlobular, líneas intralobares.

Patrón reticulonodular: Usualmente es el resultado de la sumatoria de puntos de intersección de innumerables líneas, creando el efecto en la radiografía de tórax de micronódulos superpuestos. El tamaño de los nódulos está determinado por el tamaño y el número de los elementos lineales y curvilíneos.

Signo de la silueta: Pérdida de la definición de un borde anatómico que resulta de la yuxtaposición de estructuras con atenuación radiográfica similar. Es causada por atelectasias, consolidaciones, grandes masas o líquido pleural.

Inmunocompetente: individuo con capacidad para producir una respuesta inmunitaria normal.

Toxoplasmosis aguda: Infección aguda por *Toxoplasma gondii* diagnosticada a través de pruebas serológicas que sugieren una infección reciente (aumento rápido y significativo de la IgG, asociado a IgM específica, de dos tomas diferentes separadas por dos semanas entre la toma de la primera y la segunda muestra; o por pruebas específicas de IgG de avidéz o inmunofluorescencia indirecta; o por amplificación genómica a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Disnea: Estado en el que un paciente se torna consciente del esfuerzo o de la dificultad para respirar, acompañado de una sensación de no poder inspirar suficiente cantidad de aire y de un deseo de respirar con más fuerza.

Clasificación de la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA): Designa cuatro clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente. **Clase I:** No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga ni disnea. **Clase II:** ligera limitación de la actividad física, mejoría en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga o disnea. **Clase III:** marcada limitación de la actividad física, mejoría en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga o disnea. **Clase IV:** incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física por presencia de disnea. La disnea puede estar presente aún en reposo.

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES

A los nueve sujetos se les aplicó un formato estandarizado de recolección de datos clínicos y de laboratorio, previa firma de consentimiento informado. Los exámenes microbiológicos fueron realizados en el Hospital Militar y en el laboratorio de referencia de enfermedades infecciosas de la Dirección de Sanidad, descartando inmunosupresión y otros procesos infecciosos que pudieran cursar con sintomatología similar.

A todos los individuos se les tomó muestra de sangre, los sueros fueron conservados hasta su análisis a -20°C y posteriormente fueron procesados en el laboratorio de parasitología de la Facultad de Medicina de

la Universidad Nacional de Colombia para la realización de la técnica serológica. Se utilizó la prueba de IFI para estudiar la frecuencia de IgG anti-*Toxoplasma* según los métodos del Instituto Nacional de Salud. Taquizoitos de *Toxoplasma gondii* fueron obtenidos del exudado peritoneal de ratones y fijados con formaldehído sobre láminas de vidrio. Se hicieron diluciones al doble del suero, las cuales se incubaron durante una hora y se lavaron dos veces con solución de fosfato salina 100 mM (pH 7,2) y luego se incubaron con el conjugado de isotiocianato de fluoresceína (Fluoline H, Biomérieux) diluido 1:800. El resultado de una prueba por IFI-IgG fue considerado reactivo cuando aparecía una fluorescencia que rodeaba por entero el parásito a partir de una dilución del suero en 1:16.

Todos los individuos incluidos eran de sexo masculino, con un promedio de edad de 27 años, originarios de distintas regiones de Colombia y sin antecedentes médicos de importancia. El cuadro clínico inició aproximadamente 13 a 17 días después de la exposición, siendo la presencia de fiebre por un tiempo superior a 10 días el síntoma predominante en todos los casos. Las características clínicas de los individuos afectados se detallan en la tabla 1.

La sintomatología clínica inicial se manifestó como un cuadro infeccioso inespecífico, con la presentación simultánea de fiebre, adenomegalias cervicales o generalizadas, cefalea, mialgias, artralgias y malestar general. Típicamente, la fiebre era elevada, intermitente y prolongada.

Se encontró que los nueve militares habían consumido agua estancada de una fuente común dentro del área selvática, en malas condiciones de salubridad; mientras que sólo uno de los pacientes presentó consumo de carne con pobre cocción de animales silvestres de la zona.

La disnea apareció entre el día 8 y 10 del cuadro febril, con un inicio insidioso, progresivo y severo, que en dos de los casos cumplió criterios de injuria pulmonar aguda, requiriendo soporte ventilatorio no invasivo en unidad de cuidado intensivo. Según la clasificación de severidad de la NYHA, se estimó que un 55% de los casos presentó disnea clase funcional II/IV; 33% clase funcional III/IV y tan solo 1/9 pacientes presentó clase funcional IV/IV.

El gram de esputo fue negativo para gérmenes comunes, y la fibrobroncoscopia, realizada en dos de los pacientes afectados, no arrojó datos adicionales al diagnóstico, aunque es muy importante destacar que no se contaba con PCR para *Toxoplasma gondii*. Las pruebas serológicas específicas confirmaron la presencia de toxoplasmosis aguda, como se observa en la tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas de los individuos con compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda.

Característica clínica	Caso								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad (años)	23	31	24	21	31	21	33	21	33
Duración: Inicio de la enfermedad-consulta al hospital*	22	12	13	25	30	32	28	9	15
Duración: Exposición-inicio de los síntomas*	13	14	13	17	13	11	17	13	17
Estancia hospitalaria*	21	22	21	14	10	10	3	2	2
Lugar de hospitalización	UCI/ pisos	Pisos	UCI/ Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos
Consumo de agua no potable	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Consumo de carne de animales silvestres con pobre cocción	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
Sintomatología									
Fiebre									
Duración antes de realizar el diagnóstico de toxoplasmosis*.	25	20	18	16	26	24	18	10	10
Duración tras iniciar el tto*.	2	13	11	4	4	6	5	5	6
Otra sintomatología general:	Mialgias astralgias cefalea	Cefalea mialgias diaforesis	Cefalea astenia	Cefalea mialgias	Cefalea mialgias artralgias	Cefalea astenia	Cefalea mialgias	Mialgias hiporexia	Cefalea rash dolor abd.
Compromiso pulmonar:									
Severidad de la disnea ^Y	III	III	IV	II	III	II	II	II	II
Necesidad de VMNI	CPAP	...	CPAP
Primer grupo ganglionar afectado.	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical
Otros grupos comprometidos:	Inguinal	Sub-maxilar	Generalizado	Inguinal	Axilar, inguinal submaxilar	Axilar inguinal	Axilar inguinal	Inguinal	Ninguno

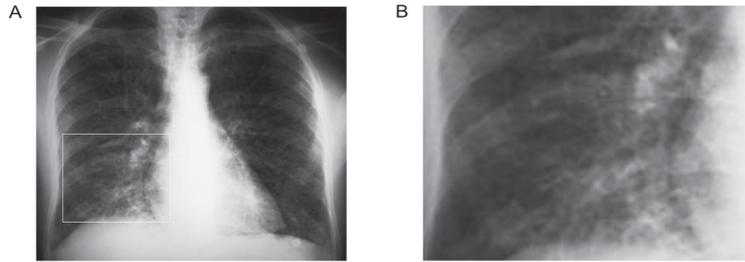
(*): Intervalo de tiempo medido en días.(y): Examen realizado por Oftalmólogo.(Y): Clasificación de la disnea según la NYHA. VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva.

Las imágenes del tórax presentaron un amplio espectro radiográfico que varió desde una placa de tórax normal, hasta la presencia de opacidades de ocupación alveolar multifocal y derrame pleural, que recuerdan la imagen de la neumonía multilobar. En la figura 1 se observan los distintos patrones radiológicos observados en la radiografía de tórax de los pacientes con afección pulmonar por toxoplasmosis aguda. En nuestra serie de casos, la imagen radiológica más común fue la consolidación pulmonar unifocal o multifocal (66%), y en menor frecuencia la presencia de infiltrados reticulares, reticulonodulares y derrame pleural, con un 33, 22 y 11%, respectivamente. La severidad del

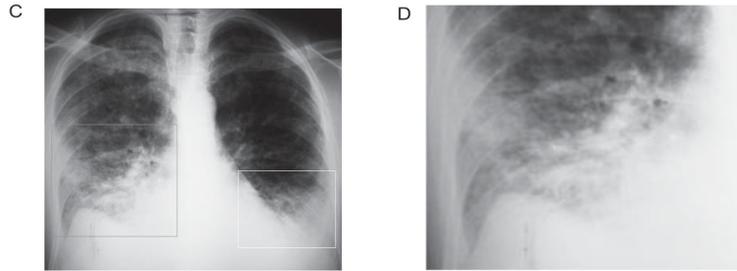
compromiso pulmonar fue directamente proporcional al retardo del inicio de la terapia con pirimetamina, sin embargo, la totalidad de los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria, con una estancia hospitalaria promedio de diez días.

DISCUSIÓN

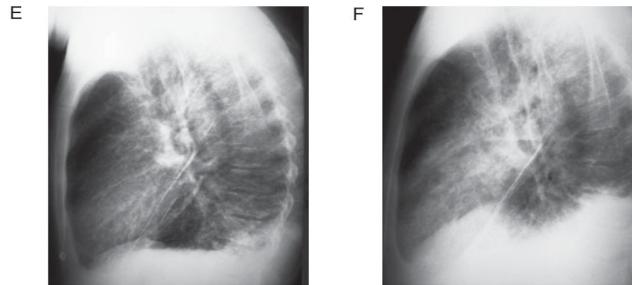
La toxoplasmosis aguda en el paciente inmunocompetente se caracteriza por un síndrome febril inespecífico con síntomas constitucionales sin compromiso visceral, generalmente con un curso benigno y autolimitado (1, 2). No obstante, en la última década



Radiografía de tórax en proyección postero-anterior en donde se destaca en la figura 1A dentro del rectángulo la presencia de opacidades con patrón reticular y reticulonodular en la base pulmonar derecha, que en la figura 1B, ampliación, se pueden diferenciarse claramente cada una por separado.



Radiografía de tórax en proyección postero-anterior en donde se resalta en la figura 1C dentro del rectángulo gris la presencia de opacidades de ocupación alveolar, consolidación pulmonar y signo de la silueta en la base pulmonar derecha, con borramiento del ángulo costofrénico contralateral por presencia de derrame pleural (rectángulo blanco). 1D. ampliación rectángulo gris figura 1C.



Radiografías de tórax en proyección lateral en donde se observa la presencia de derrame pleural dada por el borramiento del ángulo costofrénico y el engrosamiento de las cisuras, con signo de la silueta con el hemidiafragma afectado.

Figura 1. Hallazgos semiológicos en la radiografía de tórax en pacientes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar

se han reportado cada vez más casos de compromiso visceral severo por cepas silvestres de *Toxoplasma gondii* en pacientes inmunocompetentes (3-16), con altas tasas de mortalidad (hasta 27% de los casos) en una de las últimas series publicadas (10).

Al igual que otros casos descritos en la literatura mundial (3-16), los nueve casos recopilados en nuestra serie provienen de áreas selváticas, inhóspitas, sin intervención por el hombre, con presencia de animales silvestres y sin posibilidad de acceso a agua potable; siendo este último, el principal factor de riesgo para presentar infección por *Toxoplasma gondii* a través de

la ingesta de ooquistes por consumo de agua contaminada, probablemente por heces de felinos.

En los últimos años, por intermedio de estudios de biología molecular de pacientes con toxoplasmosis aguda diseminada (7,15), se ha establecido la presencia de cepas silvestres de *T. gondii* altamente virulentas, responsables del compromiso pulmonar, con grados variables de severidad, que pudiera estar en relación con el tiempo de inicio del tratamiento; observándose una menor severidad y más rápida respuesta clínica, entre más precoz sea el tratamiento.

Tabla 2. Resultados serológicos para toxoplasma.

Caso	IgM	IgG	IFI* (IgG anti-toxoplasma)
1	7,452*	3,213 ^Y	1:2048
2	8,187*	218,6 [§]	1:1024
3	9,677*	154,3 [§]	1:2048
4	7,814*	>700 [§]	1:4096
5	6,961*	1140,9 [§]	1:4096
6	9,159*	282 [§]	1:2048
7	74,21 ^Y	1399 ^{II}	1:4096
8	0,848 ^Y	1064 ^{II}	1:4096
9	7,20 ^Y	>3000 ^{II}	1:4096

(*) IgM negativo < 0,5 UI/mL. (Y) IgM negativo < 0.8 UI/mL, indeterminado 0.8 – 1.0 UI/mL y positivo >1.0 UI/mL.

(Y) IgG negativo < 2.0 UI/mL. (§) IgG negativo < 70 UI/mL. (II) IgG negativo < 4UI/mL; dudoso 4-8UI/mL; positivo >8 UI/mL.

(**) Positivo com títulos >1:16. ND: No determinado

El cuadro clínico observado en el compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda de individuos inmunocompetentes provenientes de áreas selváticas, tales como los descritos en la Guyana francesa y en nuestras selvas colombianas (3-6), se ha caracterizado por una presentación clínica severa, de inicio insidioso, progresivo y con buena respuesta clínica tras el inicio de pirimetamina.

Es importante que reconozcamos que nos encontramos ante una nueva expresión de la enfermedad en el paciente inmunocompetente proveniente de la selva tropical colombiana, lo que obliga al personal de salud a sospechar un compromiso pulmonar por *Toxoplasma gondii* ante la presencia de un síndrome febril prolongado, linfadenopatías y hallazgos clínicos y radiológicos que sugieran un cuadro neumónico (aunque se debe destacar que se puede también presentar afectación miopericárdica, hepática, gastrointestinal), en algunos casos con criterios de severidad y necesidad de soporte ventilatorio no invasivo.

REFERENCIAS

- Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect. 2002; 8: 634-640.
- Mandell G, Benett J. Enfermedades Infecciosas: principios y prácticas. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 3171-3193.
- Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé M. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. Emerging Infectious Diseases. 2009; 15:4. p. 656-658.
- Salinas J, Pino L, López C. Compromiso pulmonar severo en paciente inmunocompetente con toxoplasmosis aguda diseminada: reporte de un caso. Revista Colombiana de Neumología. 2008; 20: 115-118.
- Pino LE, Salinas JE, López MC. Descripción de un brote epidémico de toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes miembros de las fuerzas militares de Colombia durante operaciones de selva. Infectio, 2009; 13:2. p. 83-91.
- Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. J. Clin. Microb. 2002. 40: 4037 – 4044.
- Dardé M, Villena I, Pinon J, Beguinot I. Severe toxoplasmosis caused by a *Toxoplasma gondii* strain with a new isoenzyme type acquired in French Guiana. J. Clin. Microb. 1998; 36: 324-328.
- Bossi P, Caumes E, Paris L, Dardé M, Bricaire F. *Toxoplasma gondii* associated Guillain-Barre syndrome in a immunocompetent patient. J. Clin Microb. 1998; 36: 3724-25.
- Debord P, Eono P, Rey J, Roué R. Les risques infectieux chez les militaires en operation. Med. Mal. Infec. 1996 ; 24: 402-407.
- Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, et al. Fatal Outbreak of Human Toxoplasmosis along the Maroni River: Epidemiological, Clinical and Parasitological Aspects. Clinical Infectious Diseases. 2007; 45: e88-95.
- García C, Rada R, Burgos E. Disfunción multiorgánica por toxoplasmosis adquirida diseminada aguda en paciente inmunocompetente. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2008; 8(3): 178-185.
- Dogan N, Kabukçuoğlu S, Vardareli E. Toxoplasmic Hepatitis in an Immunocompetent Patient. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2007. 31 (4): 260-263.

13. Eudes F, Cavazzana C, Andrade H, Jimenez A, Silva J, Georges E. *Toxoplasma gondii* Pneumonia in Immunocompetent Subjects: Case Report and Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: e62–e66.
14. De Salvador-Guillouët F, Ajzenberg D, Chaillou-Opitz S, Saint-Paul MC, Dunais B, Dellamonica P, et al. Severe pneumonia during primary infection with an atypical strain of *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent young man. *J Infect*. 2006; 53(2): e47-50.
15. Fuentes I, Rubio J, Ramirez C, Alvar J. Genotypic Characterization of *Toxoplasma gondii* Strains Associated with Human Toxoplasmosis in Spain: Direct Analysis from Clinical Samples. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2001; 39(4): 1566–1570.
16. Hansell DM, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Muller J, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008. 246:3. p. 697-722.

Aplicación del cuestionario de Lake Louise en un grupo de militares con enfermedad inducida por la altura

Implementation of the lake louise questionnaire in a group military with the altitude induced illness

Alirio Rodrigo Bastidas⁽¹⁾; Wilson Bautista⁽²⁾; Carol Cifuentes⁽³⁾

RESUMEN

El cuestionario de Lake Louise fue validado para el diagnóstico de las enfermedades inducidas por la altitud y puede ser útil según el puntaje obtenido para valorar la severidad. Sin embargo, el desarrollo del cuestionario implica una valoración simultánea en el tiempo, siendo difícil obtener puntajes iniciales de los pacientes que desarrollan estas enfermedades, por lo cual se ha querido describir la aplicación de esta escala en un grupo de pacientes con enfermedad inducida por la altura aplicada en tiempo presente y retrospectivo al ingreso del paciente a urgencias.

Objetivo: Describir los datos obtenidos a partir de la aplicación del cuestionario de Lake Louise para el diagnóstico y severidad de enfermedad inducida por la altitud en un grupo de militares atendidos en el servicio de urgencias en Bogotá.

Material y método: Serie de casos de nueve pacientes diagnosticados con enfermedad inducida por la altura a quienes se les aplicó el cuestionario de Lake Louise a su ingreso a urgencias, evaluando su condición en la altitud retrospectivamente y su modificación al momento actual. Llevado a cabo en septiembre de 2008 en el Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Se realizó seguimiento de cada paciente durante la estancia hospitalaria.

Resultados: nueve pacientes de sexo masculino con edad promedio de 19 años fueron diagnosticados con enfermedad inducida por la altura, el ascenso lo realizaron en un promedio de 16 horas desde el nivel del mar hasta 3.705 metros, permaneciendo en altitud 106 horas.

La aplicación de la escala de manera retrospectiva mostró un rango de puntaje entre 2 a 15 puntos con la disnea como síntoma principal en todos los pacientes, al aplicar la escala a la situación actual el rango de puntaje fue de 2 a 14 puntos, persistiendo la disnea como síntoma más frecuente en ocho pacientes.

Dos pacientes requirieron ventilación mecánica, los mismos que presentaron los puntajes más altos al aplicar la escala.

Conclusión: La aplicación del cuestionario de Lake Louise puede ser utilizada en el servicio de urgencias en pacientes con enfermedad inducida por la altura teniendo en cuenta que su puntuación y variación puede orientar acerca de la severidad de la enfermedad. Sin embargo, los resultados del estudio deben ser valorados con precaución debido al número limitado de pacientes.

Palabras clave: enfermedades por altitud, severidad, índice de enfermedad.

(1) Médico Internista, Neumólogo Hospital Militar Central, Clínica Universitaria - Universidad de la Sabana, Bogotá.

(2) Residente de Medicina Interna III año, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

(3) Residente de Medicina Interna III año, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

Correspondencia: aliriorodrigo@yahoo.com

Recibido: 19 de octubre de 2009. Aceptado: 26 de octubre de 2009.

ABSTRACT

Lake Louise questionnaire was validated for diagnosis of diseases induced by altitude and can be useful as the score to assess the severity. However, the development of the questionnaire implies a simultaneous assessment in time, is difficult to obtain initial scores of patients develop these diseases, because us have wanted to describe the application of this scale in a group of patients with disease induced by high applied retrospectively and to time present at to arrive a emergency room.

Objective: To describe the data obtained from the implementation of the Lake Louise questionnaire for the diagnosis and severity of altitude illness induced by a group of soldiers treated at the emergency department in Bogota.

Materials and methods: Case series of nine patients diagnosed with height induced was applied, the Lake Louise questionnaire on admission to the emergency, assess its condition at altitude retrospectively and its amendment to the current time. Conducted in September 2008 in the Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Were followed for each patient during hospital stay.

Results: Nine male patients with mean age 19 years were diagnosed with altitude-induced illness, the rise was carried out in an average of 16 hours from sea level up to 3705 meters, remaining 106 hours at altitude.

The application of the scale retrospectively score showed a range from 2 to 15 points with dyspnea as the main symptom in all patients, to apply the scale to the current range of scores was 2 to 14 points, persisting dyspnea and most common symptom in eight patients.

Two patients required mechanical ventilation, those who presented the highest scores when applying scale.

Conclusion: The implementation of the Lake Louise questionnaire can be used in the emergency department in patients with induced high considering that their score and variation can guide about the severity of the disease. However, the study results should be evaluated with caution due to the limited number of patients.

Key words: Altitude Sickness, severity of illness index.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 143-147.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inducida por la altura se presenta entre un 0,01% y 0,1% en turistas generales a una altura de 2.500 msnm y hasta 2% y 6% en montañistas a los 4.000 msnm (1, 2); su diagnóstico se basa en por lo menos dos síntomas (disnea en reposo, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor torácico o congestión) y por lo menos dos signos (crépitos, estertores, cianosis central, taquipnea o taquicardia) (3). Lo anterior se suma a una relación temporal y espacial con un cambio de altitud además de la exclusión de otras causas de edema pulmonar de origen infeccioso, cardiogénico, neurogénico o tóxico (4).

El cuestionario de Lake Louise fue validado para el diagnóstico y severidad de las enfermedades inducidas por la altitud (EIA) (5). El desarrollo del cuestionario implica una valoración simultánea en el tiempo, siendo difícil obtener puntajes iniciales. Se ha querido describir la aplicación de esta escala en un grupo de pacientes con EIA aplicada en tiempo presente y retrospectivo al ingreso del paciente a urgencias.

METODOLOGÍA

Serie de casos de nueve pacientes diagnosticados con enfermedad inducida por la altura a quienes se les aplicó el cuestionario de Lake Louise (Figura 1) a su ingreso a urgencias, evaluando su condición en la altitud retrospectivamente y su modificación al momento actual. Llevado a cabo en septiembre de 2008 en el Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia.

Para el manejo de datos se realizó una ficha de recolección de información donde además del cuestionario de Lake Louise se incluía la edad, el lugar de nacimiento, el lugar donde vivió en los últimos tres meses antes del ascenso, tiempo de ascenso, altura máxima alcanzada, tiempo de inicio de síntomas en horas, tos, ortopnea, dolor torácico, signos vitales al ingreso a urgencias de presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno, anormalidades en la auscultación del tórax, resultado de cuadro hemático, gases arteriales y hallazgos en la radiografía de tórax.

Figura 1. Cuestionario de Lake Louise.

<i>Mal agudo de montaña (MAM) score de «Lake Louise» (International Hypoxia Symposium, 1991, Chateau Lake Louise Canadá).</i>	
Síntomas	Puntaje
Cuestionario de Autoevaluación para MAM	
Cefalea	0 Ausente 1 Leve 2 Moderada 3 Severa
Síntomas gastrointestinales	0 Buen apetito 1 Poco apetito o náuseas 2 Náuseas moderadas o vómito 3 Náuseas o vómitos severos o incapacitantes
Fatiga y/o debilidad	0 Ausencia de cansancio 1 Fatiga o debilidad leve 2 Fatiga o debilidad moderada 3 Fatiga o debilidad severa o incapacitante
Vértigo mareos	0 Ausentes 1 Vértigo leve 2 Vértigo moderado 3 Vértigo severo o incapacitante
Alteraciones del sueño	0 Duerme como habitualmente lo hace 1 No duerme como habitualmente lo hace 2 Se despierta muchas veces, sueño nocturno escaso 3 No puede dormir
Puntaje obtenido: _____	
Datos clínicos para MAM	
Alteraciones mentales	0 Ausentes 1 letargo 2 Desorientado/confuso 3 Estupor/semiconciencia 4 Coma
Ataxia (caminar sobre una línea haciendo coincidir punta talón)	0 Marcha normal 1 Marcha tambaleante 2 Pisadas fuera de la línea 3 Caídas al suelo 4 Incapacidad para pararse
Edemas periféricos	0 Ausentes 1 En una extremidad 2 Dos o más extremidades
Puntaje obtenido: _____	
Puntaje total: _____	
Calificación	
MAM leve 1 a 3 puntos	
MAM moderado 4 a 6 puntos	
MAM severo 7 o más puntos	

El cuestionario fue desarrollado dentro de las primeras 24 horas de ingreso a urgencias, y se realizó posteriormente un seguimiento de cada paciente durante la estancia hospitalaria hasta su salida, evaluando su estado final y la necesidad o no de ventilación mecánica.

Los datos obtenidos fueron transcritos de la ficha de recolección a la base de datos en Excel y posteriormente el análisis para la descripción de los casos se realizó a través de SPSS-15. Debido a la baja frecuencia de eventos, sólo se describieron los datos obtenidos.

RESULTADOS

En el mes de septiembre de 2008 se realizó un ascenso de 35 soldados en el contexto de operaciones militares del nivel del mar hasta una altura promedio de 3.705 msnm. De los cuales nueve (25,7%) requirieron manejo en el Hospital Militar por presentar síntomas de enfermedad inducida por las alturas.

Datos epidemiológicos

Todos eran hombres con una edad promedio de 19 años (DE 1,4), ninguno tenía antecedentes de ascensos previos a alturas superiores de 3.500 msnm, cuatro tenían una residencia habitual por encima de 2.500 msnm y 5 por debajo de 1.500 msnm. Y todos se encontraban en entrenamiento hacía tres meses a nivel del mar.

Datos de ascenso

El tiempo promedio de ascenso realizado por vehículo motorizado fue 16,8 horas (DE 2,2) con un tiempo mínimo de 15 y máximo de 21 horas. Dos (22,2%) pacientes refirieron inicio de síntomas a la hora de la llegada, dos (22,2%) en las primeras 24 horas, 1 (11,1%) a las 48 horas, tres (33,3%) a las 72 horas y uno (11,1%) a las 96 horas.

Aplicación de cuestionario

En la aplicación del cuestionario de manera retrospectiva: nueve (100%) refirió haber presentado disnea, ocho (88,8%) mareo, ocho (88,8%) alteraciones en el sueño, 6 (66,6%) alteraciones del tracto gastrointestinal, tres (33,3%) cefalea, tres (33,3%) ataxia y ninguno edema de extremidades, con un puntaje total del score que varió de 2 a 15 con un rango posible de 0 a 21 puntos.

En la aplicación del cuestionario a la situación a la llegada al hospital: ocho (88,8%) refería disnea, siete (77,7%) mareo, seis (66,6%) cefalea, 5 (55,5%)

síntomas gastrointestinales, tres (33,3%) alteraciones en el sueño, dos (22,2%) alteración en estado de conciencia, dos (22,2%) ataxia y ninguno presentaba edemas. Con un puntaje total del score que varió entre 2 y 14 puntos.

Hallazgos al examen físico

Entre los síntomas asociados todos refirieron tos, ortopnea y dolor torácico en algún momento de su evolución, en los hallazgos al examen físico la presión arterial sistólica se encontró en promedio en 127 mmHg (DE 8,03), la diastólica en 88,3 mmHg (DE 6,7), la frecuencia cardíaca fue en promedio 88,3 (DE 24,6) mediana de 80 y rango de 60 a 120 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria fue en promedio 23,1 (DE 6,9) mediana 22 y rango de 18 a 40 respiraciones por minuto. La temperatura fue de 36 a 37 grados centígrados, seis (66%) presentaban alteraciones en la auscultación torácica con estertores y uno (11,1%) enfisema subcutáneo.

Hallazgos paraclínicos

En los hallazgos paraclínicos, dos (22,2%) sujetos presentaron leucocitosis por encima de 20000 con neutrofilia asociado a Hb mayor de 18 y hematocrito mayor de 50, el nivel de plaquetas fue normal en todos. Dos (55,5%) pacientes presentaron alcalosis respiratoria dos de los cuales tenían hipoxemia asociada, tres (33,3%) tenían equilibrio acido-base y uno (11,1%) acidosis respiratoria, en la evaluación radiológica en un paciente se evidenció neumotórax con neumomediastino e infiltrados de ocupación alveolar y otro paciente con neumomediastino siendo el resto de las evaluaciones radiológicas normales.

Evolución y requerimiento de ventilación mecánica

Dos (22,2%) de los pacientes requirieron ventilación mecánica, uno de manera invasiva y el otro no invasiva.

En cuanto a la observación en la evolución individual de los dos pacientes que requirieron ventilación mecánica, la valoración de la escala inicial estuvo por encima de 12 y posteriormente no disminuyó por debajo de 9, encontrándose en estos mismos la presencia de leucocitosis, hipoxemia y alteraciones radiográficas. Ningún paciente falleció durante su hospitalización.

DISCUSIÓN

El porcentaje de pacientes con EIA encontrada en este grupo de pacientes es similar a la encontrada en otros estudios a esta altitud (6), debido posiblemente a la rápida tasa de ascenso y poca aclimatación (7,8).

Las características epidemiológicas, hallazgos al interrogatorio, examen físico y resultados paraclínicos son similares a los obtenidos en otras series de pacientes que desarrollan EIA (9,11).

Al aplicar el cuestionario se obtuvieron datos de manera retrospectiva, los cuales se pudieron comparar con el estado a la llegada a urgencias de cada paciente, pudiéndose considerar que la utilización del cuestionario es relativamente fácil y podría ser utilizada para una valoración más completa en estos pacientes (12). Los síntomas más frecuentes encontrados con el cuestionario, entre ellos disnea, mareo, cefalea, alteraciones en el sueño y síntomas gastrointestinales, se relacionan de manera similar a lo encontrado en otras series, aplicando el mismo cuestionario y otras escalas afines, tanto en niños como en adultos (13-17).

En los pacientes que requirieron ventilación mecánica el puntaje obtenido a través del cuestionario fue mayor o aumentó al momento de la evaluación, hecho que relaciona que a mayor puntaje obtenido mayor severidad de la enfermedad y necesidad de un mayor cuidado (18,19).

CONCLUSIÓN

La aplicación del cuestionario de Lake Louise puede ser utilizada en el servicio de urgencias en pacientes con enfermedad inducida por la altura, teniendo en cuenta que su puntuación y variación puede orientar acerca de la severidad de la enfermedad. Sin embargo, los resultados del estudio deben ser valorados con precaución debido al número limitado de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maggiorini M et al. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 1990;301:853-5.
2. Vardy J, Vardy J, Judge K. Acute mountain sickness and ascent rates in trekkers above 2500 m in the Nepali Himalaya. *Aviat.Space Environ.Med.* 2006;77:742-4.
3. Reynolds SE. The illness of ascent: acute mountain sickness. *J.Am.Acad.Nurse Pract.* 1997;9:527-31.
4. Murdoch DR. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat.Space Environ.Med.* 1995;66:148-51.

5. Savourey G et al. Evaluation of the Lake Louise acute mountain sickness scoring system in a hypobaric chamber. *Aviat.Space Environ.Med.* 1995;66:963-7.
6. Vargas M et al. [Acute mountain sickness at 3500 and 4250 m. A study of symptom, incidence and severity]. *Rev.Med.Chil.* 2001;129:166-72.
7. Schneider M et al. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2002;34:1886-91.
8. Lyons TP et al. The effect of altitude pre-acclimatization on acute mountain sickness during reexposure. *Aviat.Space Environ.Med.* 1995;66:957-62.
9. Norboo T et al. Mini review of high altitude health problems in Ladakh. *Biomed.Pharmacother.* 2004;58:220-5.
10. Shah MB et al. Changes in metabolic and hematologic laboratory values with ascent to altitude and the development of acute mountain sickness in Nepalese pilgrims. *Wilderness.Environ.Med.* 2006;17:171-7.
11. Fletcher RF et al. The clinical assessment of acute mountain sickness. *Q.J.Med.* 1985;54:91-100.
12. Leon-Velarde F et al. Proposal for scoring severity in chronic mountain sickness (CMS). Background and conclusions of the CMS Working Group. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2003;543:339-54.
13. Kobrick JL, Sampson JB. New inventory for the assessment of symptom occurrence and severity at high altitude. *Aviat.Space Environ.Med.* 1979;50:925-9.
14. Sampson JB, Kobrick JL. The environmental symptoms questionnaire: revisions and new field data. *Aviat.Space Environ.Med.* 1980;51:872-7.
15. Shukitt BL, Banderet LE, Sampson JB. The Environmental Symptoms Questionnaire: corrected computational procedures for the alertness factor. *Aviat.Space Environ.Med.* 1990;61:77-8.
16. Wright AD et al. The Environmental Symptoms Questionnaire in acute mountain sickness. *Aviat.Space Environ.Med.* 1985;56:572-5.
17. Theis MK et al. Acute mountain sickness in children at 2835 meters. *Am.J.Dis.Child* 1993;147:143-5.
18. Vargas M et al. [Acute mountain sickness at 3500 and 4250 m. A study of symptom, incidence and severity]. *Rev.Med.Chil.* 2001;129:166-72.
19. Savourey G et al. Evaluation of the Lake Louise acute mountain sickness scoring system in a hypobaric chamber. *Aviat.Space Environ.Med.* 1995;66:963-7.

Proteinosis alveolar pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura

Alveolar pulmonary proteinosis: case report and literature review

Erika Vergara⁽¹⁾; Oscar Alberto Sáenz⁽¹⁾; Paulina Ojeda⁽¹⁾; Andrés López⁽¹⁾; Camilo Manrique⁽¹⁾; Francisco Gonzalez⁽¹⁾; Nicolas Rocha⁽¹⁾; Rafael Miranda⁽¹⁾

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer joven con proteinosis alveolar primaria, con cuadro clínico poco frecuente dado la corta duración de la sintomatología, sin factores de riesgo para la entidad, con su evolución clínica y algunas complicaciones relacionadas con el tratamiento. Se realiza además una breve revisión de la literatura sobre la entidad.

Palabras claves: proteinosis alveolar, infiltrados pulmonares, lavado pulmonar, surfactante.

ABSTRACT

We describe the case of a young women with primary alveolar proteinosis, with a short period of symptoms that are uncommon for this disease, without risk factors for the entity, the clinical evolution of the patient and some complications with the treatment. We review the literature for this entity.

Key words: alveolar proteinosis, pulmonary infiltrates, pulmonary lavage, surfactant.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 148-153.

CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años, secretaria, quien consulta al servicio de urgencias de la institución por presentar cuadro clínico de tres días de evolución, consistente en tos seca, disnea clase funcional II/IV, fiebre no cuantificada. En la revisión por sistemas no refería síntomas constitucionales. No hay antecedentes de patologías previas, consumo de medicamentos o antecedentes tóxicos o exposicionales. Al examen físico de ingreso se encuentra con signos vitales normales, sin signos de dificultad respiratoria, pero con pulsioximetría del 80% con FIO₂ 21%. El examen cardiopulmonar no muestra anormalidades, no hay evidencia de adenomegalias, visceromegalias ni alteraciones dermatológicas.

El hemograma evidenciaba ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos, sin otras alteraciones en la líneas celulares. El uroanálisis es normal, al igual que los niveles de electrolitos, pruebas de función hepática

y renal. Los niveles de lactato deshidrogenasa se encontraban en límites superiores (547).

En la placa de tórax se describe la presencia de infiltrados de ocupación alveolar, que no borran marcas vasculares, así como algunos infiltrados intersticiales de predominio micronodular (Figura 1).

La tomografía computarizada de tórax de alta resolución documenta opacidades parenquimatosas que no borran marcas vasculares, vidrio esmerilado, engrosamiento de septos interlobulillares, con empedrado difuso en cuatro cuadrantes con predominio apical (Figura 2).

Se considera entonces que la paciente cursa con un cuadro respiratorio agudo, con enfermedad del espacio aéreo, en el que se incluyen un amplio número de diagnósticos diferenciales: proceso infeccioso pulmonar (microorganismos atípicos, virus respiratorios), hemorragia pulmonar (poco probable en esta paciente dada la ausencia de compromiso renal así como de anemización) y proteinosis alveolar.

(1) MD. Medicina Interna Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: oasm15@yahoo.co

Recibido: 17 de agosto de 2009. Aceptado: 24 de agosto de 2009.

A la nasofibrobroncoscopia no se observaron alteraciones macroscópicas, se realizó lavado broncoalveolar, obteniéndose un líquido de aspecto turbio que citológicamente mostró un fondo proteináceo y granular PAS positivo diastasa resistente, con escasos linfocitos.

La biopsia transbronquial mostró un intersticio de grosor y celularidad normal y ocupación de la luz de los alveolos por un material proteináceo granular PAS positivo y diastasa resistente en medio del cual se visualizan cuerpos aciculares que corresponden a agujas de colesterol (Figuras 4 y 5).

Los hallazgos descritos en la patología corresponden a los típicos de la proteinosis alveolar, llamando la atención en el cuadro descrito el rango de edad de la paciente (la mayoría de los casos se presentan en la cuarta década de la vida), así como la presencia de pigmento antracótico sin un claro antecedente exposicional (proteinosis pulmonar secundaria). Las tinciones para hongos son negativas, al igual que los cultivos para gérmenes comunes del BAL y el panel viral.

Se programa para realización de lavado pulmonar, el cual se realiza bajo anestesia general, teniéndose como complicación hidrotórax izquierdo de aproximadamente 1.500 cc, falla respiratoria hipoxémica, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, así como toracostomía cerrada. La figura 6 muestra la placa de tórax posterior al procedimiento, en la que se observa disminución de las opacidades alveolares izquierdas (pulmón sometido al procedimiento)

Posterior a esto, la paciente presenta una evolución clínica favorable, con mejoría en su trastorno de oxigenación, se logra extubación exitosa a las pocas

horas, y es dada de alta a los tres días. Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio, en espera de programación del lavado pulmonar derecho, y posterior realización de pruebas de función pulmonar.

Se expone este caso clínico dada la poca frecuencia de esta patología, y la forma de presentación atípica, con síntomas respiratorios agudos en una paciente en la segunda década de la vida, sin claros antecedentes exposicionales. A continuación se realizará una breve revisión de la literatura respecto a esta patología.

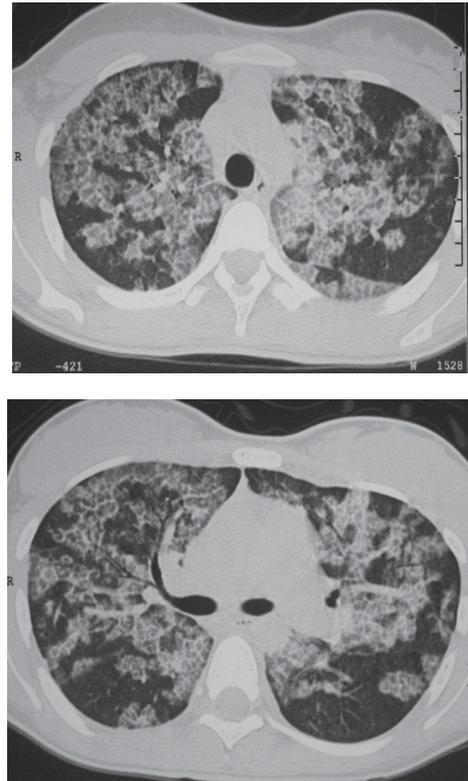


Figura 2. TAC de Toráx. Opacidades parenquimatosas, vidrio esmerilado y engrosamiento de septos interlobulillares.



Figura 1. Radiografía de tórax. Infiltrados de ocupación alveolar.

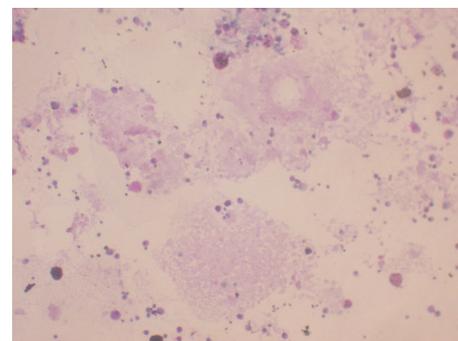


Figura 3. Lavado broncoalveolar: Fondo proteináceo PAS positivo y diastasa resistente con escasos linfocitos. Coloración de PAS con diastasa. 10X.

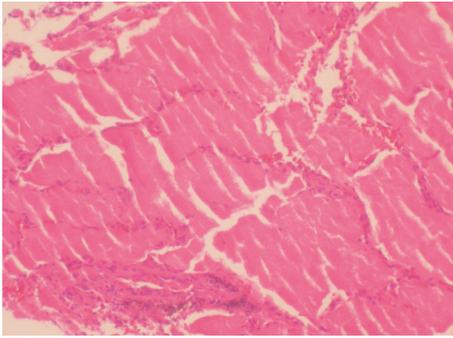


Figura 4. Biopsia transbronquial: ocupación alveolar por material proteináceo. Coloración de HE 10X.

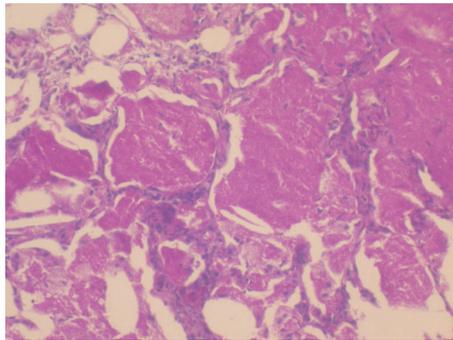


Figura 5. Biopsia transbronquial: ocupación alveolar por material proteináceo con cuerpos aciculares, PAS positivo y diastasa resistente. Coloración de PAS con diastasa.

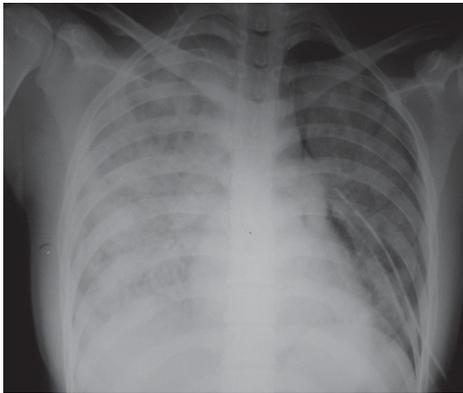


Figura 6. Radiografía de tórax posterior a lavado pulmonar.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

La proteinosis alveolar pulmonar es una entidad clínica, poco frecuente, caracterizada por la acumulación anormal de surfactante en los alvéolos, con un amplio espectro clínico desde formas asintomáticas hasta insuficiencia respiratoria aguda (11,2). Descrita por primera vez en 1958 por Rosen y colaboradores como una condición caracterizada por sintomatología respi-

ratoria subaguda con hallazgos en la placa de tórax dados por compromiso pulmonar bilateral y en la patología la presencia de acúmulos de material proteináceo eosinofílico a nivel alveolar. Puede ocurrir en tres formas clínicas (3):

1. Congénita
2. Secundaria
3. Adquirida

La prevalencia de la proteinosis alveolar pulmonar en su forma adquirida se estima en 0,37 casos por 100.000 personas (4); más del 90% de los casos se incluyen en este grupo de formas primarias, mientras que el porcentaje restante corresponde a formas congénitas o secundarias a otras patologías.

Esta entidad clínica es más frecuente en hombres (relación hombre mujer 2,65:1), con un pico de presentación hacia la cuarta década de la vida (rango de edad de 0 a 80 años), y hasta en el 70% de los casos se encuentran antecedentes de tabaquismo (5).

En la forma congénita se presenta acumulación anormal de surfactante debido a mutaciones en genes que codifican las proteínas B o C de la sustancia, y en otros casos por mutaciones de la cadena Bc del receptor del factor estimulante de colonias granulocito macrófago (GM-CSF) (6-8). La deficiencia de proteína B del surfactante se manifiesta como una enfermedad respiratoria neonatal generalmente fatal, mientras que la de proteína C se presenta como una enfermedad pulmonar intersticial de la niñez. Las formas secundarias están relacionadas con entidades clínicas en las que hay daño o alteración funcional de los macrófagos alveolares: neoplasias hematológicas o inmunosupresión farmacológica, inhalación de sustancias inorgánicas o algunas infecciones (9-11).

En las formas primarias de la proteinosis alveolar el defecto está en relación con la inhabilidad de los macrófagos para catabolizar el surfactante, por la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a GM-CSF que generan formas fenotípicamente inmaduras de este tipo celular. En otros casos, un receptor defectuoso (cadena α o β) también genera un fenotipo anormal de macrófagos (12,13).

Los macrófagos alveolares en los pacientes con proteinosis alveolar muestran una actividad disminuída del factor regulador para la maduración celular PU.1 así como de los receptores PPAR λ (Receptor activador de la proliferación peroxisomal) (14). Estos hallazgos se han demostrado en los macrófagos alveolares de ratones que carecen de GM-CSF. Otros estudios muestran elevaciones en la concentración de hierro, transferrina, receptor de transferrina, lactoferrina, y ferritina, así como algunas citocinas (entre ellas la proteína 1 quimio atrayente) (5,15).

Tabla 1. Causas secundarias de proteinosis alveolar.**Síndromes inmunodeficiencia/ inflamación crónica**

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Anemia aplásica
- Hipogammaglobulinemia
- Anemia aplásica

Neoplasias

- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma No Hodgkin
- Macroglobulinemia Waldenström

Infecciones

- CMV
- Mycobacterium tuberculosis
- Nocardia
- Pneumocystis jirovecii

Exposicional

- Sílice
- Titanio
- Aluminio

Clínicamente, la mayoría de los pacientes se presentan con síntomas insidiosos como disnea y tos; menos frecuentemente fiebre, dolor torácico, hemoptisis, estos últimos sugestivos de procesos infecciosos concomitantes (5). Algunas series describen cuadros clínicos agudos con tos, disnea y esputo purulento (16); los síntomas generalmente son leves y con poca relación a la severidad de los hallazgos radiográficos. El examen físico es frecuentemente normal aunque en la minoría de pacientes hay hallazgos inespecíficos como cianosis e hipocratismo digital (5). De un análisis de 410 casos publicados, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico fue de siete meses, con una edad promedio del diagnóstico de 39 años para hombres y 35 años para las mujeres. Algunas anomalías bioquímicas incluyen elevación de los niveles de Lactato Deshidrogenasa (17) y otros productos de células epiteliales pulmonares incluyendo antígeno carcinoembrionario, citokeratina 19, mucina KL 6 así como niveles de proteína A, B y D, aunque ninguno de estos marcadores son específicos de la enfermedad (5). Los análisis de rutina, incluyendo el hemograma y el uroanálisis generalmente son normales.

En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados de ocupación del espacio aéreo, bilaterales,

asimétricos, con un patrón nodular confluyente bien definido, frecuentemente de predominio perihiliar. En la tomografía pulmonar de alta resolución se encuentran opacidades en vidrio esmerilado, con engrosamiento septal interlobular e intraseptal, patrón comúnmente denominado *crazy paving* (18-20). Aunque este no es específico de la enfermedad, el grado de compromiso pulmonar se relaciona con el que se encuentra en los gases arteriales y en las pruebas de función pulmonar; estas últimas pueden ser normales, aunque típicamente se presenta un patrón restrictivo ventilatorio y una reducción severa en la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La hipoxemia es secundaria a un defecto en la relación ventilación perfusión y a incremento en el *shunt* intrapulmonar, manifestándose con una diferencia alveoloarterial elevada (5).

El lavado broncoalveolar puede establecer el diagnóstico en el 75% de los casos (18). El fluido del lavado de pacientes con proteinosis alveolar tiene una apariencia opaca y lechosa, con gran cantidad de macrófagos alveolares espumosos, y en algunos casos también linfocitos principalmente en paredes alveolares. Se encuentran también cuerpos eosinofílicos y granulares acelulares que tiñen con la coloración PAS (periodic acid-Schiff). La microscopía electrónica muestra que el material intraalveolar está compuesto de detritos granulares amorfos, membranosos que se asemejan a los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II y a la mielina tubular (5, 18). La biopsia pulmonar abierta, estándar de oro (aunque no estrictamente necesaria para el diagnóstico) muestra una arquitectura del parénquima pulmonar normal, excepto si hay otros procesos concomitantes como infecciones. En algunas ocasiones hay infiltrados linfocitarios o menos frecuentemente áreas con fibrosis.

Actualmente también se cuenta con un test serológico para la identificación de Ac contra GM-CSF con alta sensibilidad (100%) y especificidad (98%) para el diagnóstico en la forma adquirida de la enfermedad (20).

La terapia estándar actual son los lavados pulmonares seriados bajo anestesia general (21-24), con altos volúmenes y la adición de percusión torácica, aunque no hay estudios controlados de su efectividad, así como de la duración de la respuesta comparado con la observación de los pacientes. Sin embargo, los pacientes sometidos a esta terapia presentan mejoría de su cuadro clínico. Una revisión de algunos estudios publicados por Seymour y Presneill (5) muestra que la supervivencia a 5 años a partir del diagnóstico es mayor en los pacientes a los que se les realizó un lavado terapéutico durante el curso de su enfermedad. Este estudio también muestra que el número promedio de lavados es dos y que el 70% de los pa-

cientes recibieron el tratamiento dentro de los primeros cinco años del diagnóstico. El tiempo medio de duración del beneficio clínico del lavado fue 15 meses. No hay datos precisos sobre la utilidad del procedimiento en la prevención de complicaciones. Algunas complicaciones de la terapia son hipoxemia, hidroneumotórax, neumonía, entre otros. Se recomienda no realizar el procedimiento si hay una infección pulmonar activa concomitante por los riesgos mencionados.

La terapia para las formas congénitas es de soporte, y para las formas secundarias incluye el manejo de la causa subyacente.

Se han realizado algunos estudios utilizando GM-CSF (25) en forma subcutánea mostrando una efectividad clínica del 48% (IC 95% 26 a 70%) en relación a parámetros sintomáticos, fisiológicos y radiográficos; sin embargo la respuesta es menor a la observada con los lavados terapéuticos y se debe evaluar a la luz de la historia natural de la enfermedad y de los reportes informados de remisión total de la enfermedad hasta en el 10% de los pacientes.

Los pacientes con proteinosis alveolar son susceptibles a infecciones por diversos microorganismos, incluidos gérmenes respiratorios típicos bacterianos, y hasta en el 13% de los casos gérmenes oportunistas (nocardia, criptococcus, entre otros). Algunas series reportan el aislamiento de mycobacterias atípicas en el líquido de 42% de pacientes que recibieron lavado terapéutico entre 1984 y 1992 (26). Esto debe conducir a la búsqueda exhaustiva de procesos infecciosos concomitantes, dada la posibilidad de compromiso sistémico, en relación con un posible defecto funcional en las líneas de defensa celulares (27).

Los afectados por esta patología pueden estar dentro de tres categorías clínicas: Estable pero con síntomas persistentes, deterioro progresivo o mejoría espontánea. Un análisis retrospectivo de 303 casos (5) muestra mejoría significativa espontánea en el 8% de los pacientes. La tasa de supervivencia a cinco años es del 75%. El 72% de las muertes en esta revisión son secundarias directamente a falla respiratoria por proteinosis alveolar y el 20% por infecciones no controladas, por lo que se insiste siempre en la búsqueda de agentes infecciosos si la clínica lo amerita.

CONCLUSIONES

La proteinosis alveolar pulmonar es una entidad con un amplio espectro clínico, y con algunos hallazgos imagenológicos que en unión a el lavado broncoalveolar, y biopsia transbronquial, permite el diagnóstico en el 75% de los casos. Se han realizado importantes avan-

ces en el entendimiento de las formas primarias de la entidad, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas prometedoras así como terapéuticas, las cuales deben ser evaluadas dado su potencial en el enfoque y terapéutica de la entidad.

REFERENCIAS

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
2. Summers Jhon. Pulmonary alveolar proteinosis. Review of the literature with Follow up studies and report of two new cases. *California Medicine*. Junio 1966: 104.
3. Huzair I, Kavura S. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(5): 491-8.
4. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 75-8.
5. Seymour J and Presneill J. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166.
6. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP. Deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406.
7. Nogee LM, Garnier G, Dietz HC et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860.
8. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 22.
9. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 788-94.
10. Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, Tran Van Nhieu J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Secondary alveolar proteinosis in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996; 4: 420-6.
11. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 1995; 108: 277-80.
12. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
13. Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis. *Thorax* 2003; 58: 252-7.
14. Bonfield TL, Thomassen MJ, Farver CF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression of alveolar macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 2008; 181: 235-242.

15. Ghio AJ, Stonehuerner JG, Richards JH, et al. Iron homeostasis and oxidative stress in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a case-control study. *Respir Res* 2008; 9: 10.
16. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: clinical observation of 68 patients in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 835-45.
17. Fountain FF Jr. Lactate dehydrogenase isoenzymes in alveolar proteinosis. *JAMA* 1969; 210: 1283.
18. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, PiersonDJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 1997; 111: 460-6.
19. Lee KN, Levin DL, Webb WR, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-95.
20. Johkoh T, Itoh H, Muller NL, et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211:1 55-60
20. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62
21. Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
22. Ramirez J. Bronchopulmonary lavage. New techniques and observations. *Dis Chest* 1966; 50: 581-8.
23. Rogers RM, Tantum KR. Bronchopulmonary lavage. A 'new' approach to old problems. *Med Clin North Am* 1970; 54: 755-71.
24. Rogers RM, Levin DC, Gray BA, et al. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 255-64
25. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31
26. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of Mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 103-9.
27. Uchida K, Beck D, et al. GM-CSF Autoantibodies and Neutrophil Dysfunction in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Eng J Med* 2007; 356: 567

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Pulmonary veno-occlusive disease
Report of case and revision of the literature

Andrés Jiménez Quijano⁽¹⁾; Diana María Palacios Ortiz⁽²⁾; Fidel Camacho Durán⁽³⁾

RESUMEN

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva es una entidad de la cual se desconoce la incidencia real por que gran parte de los casos son subdiagnosticados o no son clasificados dentro de la hipertensión pulmonar primaria siendo esta una variante de la enfermedad primaria, afectando preferentemente la vasculatura pulmonar post-capilar. También conocida como esclerosis venosa pulmonar aislada, enfermedad obstructiva de las venas pulmonares o hipertensión pulmonar primaria de forma venosa.

La EPVO es el resultado de la lesión de múltiples agresores asociado a una gran variedad de factores de riesgo. El diagnóstico de la enfermedad necesita de un componente clínico, radiológico y patológico.

Para el manejo se ha reportado el uso de vasodilatadores, inmunosupresores, anticoagulantes y oxígeno con un pronóstico reservado con reporte de sobrevida limitados por la poca descripción de casos.

Reportamos un caso de enfermedad pulmonar veno-oclusiva el cual se diagnostico en la institución.

Palabras claves: enfermedad pulmonar veno-oclusiva, hipertensión pulmonar primaria.

ABSTRACT

The real incidence of veno-occlusive pulmonary disease (VOPD) is unknown because it is largely underdiagnosed or is not classified as primary pulmonary hypertension, being in fact a variant of the primary disease, primarily affecting post-capillary pulmonary vasculature. It is also known as isolated pulmonary venous sclerosis, obstructive disease of the pulmonary veins or primary pulmonary hypertension of the venous type.

VOPD is the result of multiple aggressors associated to a great variety of risk factors. The diagnosis of the disease requires clinical, radiological and pathological features.

Vasodilators, immunosuppressants, anticoagulation and oxygen have been proposed as treatments with a poor prognosis, and with reported survival limited by the scarce reporting of cases.

We report a case of veno-occlusive pulmonary disease which was diagnosed in this institution.

Key words: veno-occlusive pulmonary disease, primary pulmonary hypertension.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 154-160.

(1) Cirujano de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

(2) MD, Patóloga FSFB, Profesora asistente UN.

(3) MD, FACS. Profesor de Cirugía y Director del Programa de Postgrado de Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque. Jefe de la Sección de Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés Eduardo Jiménez Quijano, Cirujano de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Correo electrónico: Jaejimenez@gmail.com

Recibido: 11 de agosto de 2009. Aceptado: 25 de agosto de 2009.

CASO CLINICO

Se Trata de una paciente de sexo femenino de 86 años de edad natural de Boyacá remitida por cuadro clínico de 2 años de evolución caracterizado por tos seca y 3 meses de evolución de disnea progresiva hasta de pequeños esfuerzos.

Trae una radiografía de Tórax realizada el 20 de Marzo del 2005 en donde se evidencia un infiltrado intersticial difuso retículo nodular de predominio en las bases por lo que se realiza una TAC de Tórax de Abril del 2005 que confirma el infiltrado intersticial difuso de predominio basal con zonas de vidrio esmerilado y zonas de panal de abejas.

Trae además dos radiografías de Tórax tomadas en el 1996 y 1997 que no muestran enfermedad parenquimatosa pulmonar.

Dentro de los antecedentes personales de importancia refiere enfermedad de Hansen diagnosticada a los 18 años actualmente controlada una herniorrafia inguinal izquierda en dos oportunidades no antecedentes exposicionales.

En el examen físico inicial se encuentra una paciente en buenas condiciones generales signos vitales normales cianosis central y periférica a nivel cardiopulmonar auscultación de estertores crepitantes del final de inspiración en ambas bases, el resto del examen físico es normal.

Con un diagnóstico de ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA es remitida a la consulta de Cirugía de Tórax.

Se realiza un análisis de los datos de la anamnesis, el examen físico y los exámenes radiológicos y se considera que el diagnostico puede corresponder a una EPID usual, pero el hecho de que existan imágenes de vidrio esmerilado hacen pensar en otras patologías, sin antecedentes de enfermedades ocupacionales, exposicionales, ni la administración de ningún medicamento se propone a la paciente la realización de una biopsia pulmonar para establecer un diagnostico histológico.

Es llevada a cirugía en donde se realiza una biopsia cuña por toracoscopia del segmento posterior del lóbulo superior izquierdo en Abril del 2005 procedimiento realizado sin complicaciones dada de alta por adecuada evolución 48 horas después.

El reporte de la patología muestra un parénquima pulmonar son alteración de su arquitectura dada por fibrosis antigua de predominio en septos interlobulillares

y subpleurales, fibrosis reciente subepitelial con metaplasia escamosa en la periferia de los septos, obstrucción en parches de venas de las diferentes calibres con fibrosis de sus paredes y en algunos casos solo hay remanentes de fibras elásticas, arterias con fibrosis laminar de la intima, engrosamiento de la media, formación de lesiones plexiformes con congestión vascular severa, hemorragia antigua discreta de predominio perivascular. Mínimo edema intraalveolar e intersticial, hoy pigmento de antracosis peribronquial y perivascular con cristales birrefringentes.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

1. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva.
2. Hipertensión pulmonar grado IV secundaria.

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva es una variante poco común de la hipertensión pulmonar primaria que afecta preferentemente a la vasculatura pulmonar postcapilar, descrito en la literatura en 1934 por Hora. Conocida como «esclerosis venosa pulmonar aislada», «enfermedad obstructiva de las venas pulmonares» o «hipertensión pulmonar primaria de forma venosa», descrito como ENFERMEDAD PULMONAR VENO-OCCLUSIVA (EPVO) en 1966 por Heath (1-2).

En los primeros 50 años posteriores a la descripción de la enfermedad se reportaron 67 casos, hasta el momento se han descrito en la literatura más de 200 casos identificándose como el 10% de los casos de la hipertensión pulmonar primaria (3).

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiológicamente la verdadera incidencia de la enfermedad no se conoce, gran parte de los casos son subdiagnosticados o no clasificados dentro de la hipertensión pulmonar primaria, con una incidencia de 0.1 a 0.2 pacientes por millón en la población general (4), la edad de presentación se ha descrito en un rango de edad de los 9 días hasta los 67 años, con una edad promedio de menos de 50 años y con una relación hombre: mujer de 1:1 (5).

ETIOLOGÍA

La EPVO representa un patrón común adquirido como resultado de la lesión de múltiples agresores, una gran variedad de factores de riesgo se han definido, de todas maneras la mayoría de estos informes están basados en reportes de casos o pequeñas series, no se ha realizado un estudio de cohortes o casos y controles que relacione las potenciales causas que predispongan a esta condición.

Infeciosas

Desde el informe inicial de *Hora*, la infección ha sido considerada como una posible causa de la EPVO, con patrones relacionados con el desarrollo de la enfermedad, por ejemplo en casos de síndromes asociados a la influenza y al sarampión que preceden a su aparición, además la identificación serológica de infección de microorganismos como el *Toxoplasma gondii* (6,7). Otros pacientes han desarrollado cuadros clínicos sugestivos de infección de virus de Epstein-Barr, y citomegalovirus, presentando linfadenopatías, fiebre, eritrofagocitosis en el momento del diagnóstico de la EPVO (8). Se han informado casos en pacientes con infección por HIV (9).

Factores genéticos

Los factores de riesgo genéticos se sugieren por diversos casos de pacientes diagnosticados con EPVO en una misma familia, el rango de edad de la presentación de estos casos oscila entre las 8 semanas de nacido y la adolescencia media.

La presencia de esta rara enfermedad en una misma familia refleja la alcance del componente genético en la EPVO, y la importancia de la exposición común a alimentos, drogas, agentes ambientales, y enfermedades infecciosas.

En los reportes realizados no se ha podido identificar una causa o exposición común, ni tampoco se ha podido excluir una definitivamente (2,10,11).

Exposiciones tóxicas

Las exposiciones a químicos se han involucrado como explicación a otro número de casos de la enfermedad, recientemente un caso de un niño de 14 años con una historia de ingesta y exposición a aerosoles por 2 años de un producto limpiador con contenido de sílice, ceniza de soda y sulfonato bencil dodecil (12).

Posteriormente la enfermedad hepática venooclusiva (EHVO) ha sido bien reconocida como complicación de la quimioterapia antineoplásica asociada a casos de EPVO y el tratamiento de diversos tumores con diferentes regímenes de quimioterapia entre los que se encuentran la bleomicina, mitomicina, carmucina, vincristina y cisplatino (13).

Anecdóticamente, la EPVO también se ha descrito como complicación más común en pacientes con trasplante de médula ósea, ya sea alogénico o autólogo, quienes están expuestos a agentes quimioterapéuticos citotóxicos (14).

También se ha asociado la presentación de la EPVO y EHVO con el consumo de té medicinal con contenido de alcaloides de pirrolizidina identificado en la planta de *Crotalaria* (15).

Diátesis trombótica

Siendo la oclusión trombótica de las venas pulmonares una hipótesis importante de la fisiopatología de la EPVO, un gran número de investigadores han teorizado que la diátesis trombótica juega un papel importante dentro de la patogénesis de esta condición, recientes informes indican que algunos pacientes con la enfermedad presentan un incremento en la adhesión plaquetaria, resultando en uno de estos casos un incremento de 4 desviaciones estándar por encima de la media normal (6).

Siendo también relacionado en estados con riesgo de hipercoagulabilidad como en pacientes con ingesta de anticonceptivos orales y embarazo (16).

Desordenes autoinmunes

La destrucción autoinmune de las vénulas pulmonares como evento primario a secundario a una infección viral seguido de trombosis, fibrosis o ambos puede ser una explicación específica de la EPVO pero no ha sido comúnmente observada.

La venulitis granulomatosa es un hallazgo poco común pero se ha descrito en casos de pacientes jóvenes adictos a la marihuana, también está rara vez relacionada con la sarcoidosis (17).

En general los pacientes con EPVO se presentan en asociación con otros síndromes autoinmunes, muchos de ellos asociados a miopatía, alopecia, ANAS positivos, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, CREST (calcinosis cutánea, enfermedad de Reynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), variantes de esclerosis sistémica, pero estos casos son claramente la minoría (18-20).

PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA

La patogenia de la EPVO básicamente es una fibrosis intimal extensa y difusa de venas de pequeño calibre y vénulas que se inicia probablemente de forma posterior a una trombosis vascular.

La lesión intimal inicia por las venas de pequeño calibre y vénulas en el septum lobulillar, rara vez en grandes venas; el proceso se inicia de forma excéntrica con cambios similares a los observados en la oclusión trombótica arterial, la capa media de la vena se arterializa con un incremento de las fibras elásticas, la

recanalización completa ocurre tiempo después con identificación de depósitos de calcio entre las fibras elásticas en las paredes de la vena.

Las arteriolas pulmonares muestran hipertrofia de moderada a severa de la capa media en aproximadamente la mitad de los pacientes. Se identifica engrosamiento y tortuosidad de los capilares alveolares y dilatación de los vasos linfáticos pulmonares y subpleurales.

Los cambios parenquimatosos consisten en edema intersticial, predominantemente en el septum lobulillar y hemorragia alveolar o intersticial que no se puede descartar como causa secundaria de la toma de la biopsia, la fibrosis es extensa siendo él diagnóstico diferencial la neumonitis intersticial.

El diagnóstico histopatológico de la EPVO usualmente se realiza con una biopsia pulmonar abierta, muchos de los diagnósticos de la literatura se basan en el estudio histopatológico post mortem (21,22).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, astenia, letargia que se presume inicialmente como causa secundaria a enfermedad cardíaca de forma común posterior a un cuadro de infección respiratoria o posterior a un ciclo de tratamiento antibiótico. La duración de la sintomatología antes del diagnóstico usualmente es de 1 a 2 años, pero en pacientes pediátricos es menor.

Posteriormente la hipertensión pulmonar se presenta de forma más severa, con cianosis, dolor torácico, dolor abdominal en HCD secundario a congestión hepática, ascitis, edema periférico y en ocasiones síncope, se ha informado de la presentación de la enfermedad con hemorragia alveolar (23).

El examen físico es inespecífico, generalmente con hallazgos consistentes con cuadros de hipertensión pulmonar de cualquier causa.

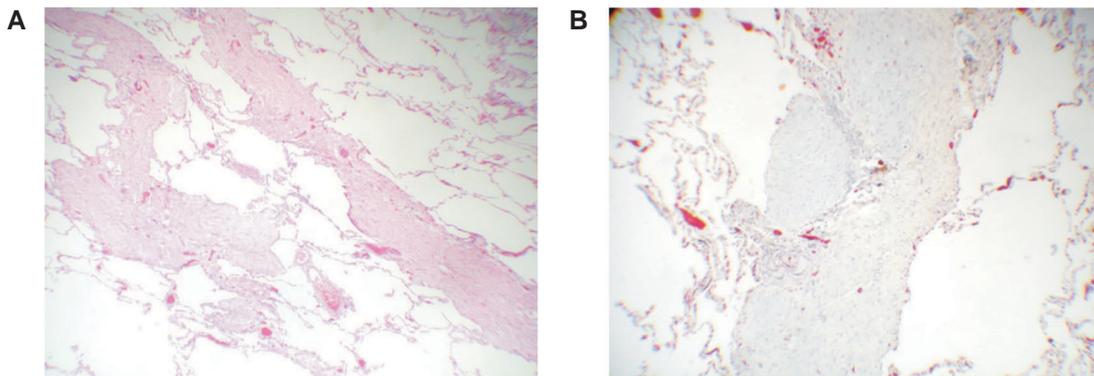


Figura 1. A: HE, 10X. Fibrosis antigua de los septos interlobulillares con obstrucción en parches de las venas de diferentes calibres. **B:** Pentacrómico de Movat 10X. Remanentes de fibras elásticas donde era la luz de las venas y fibrosis de la pared.

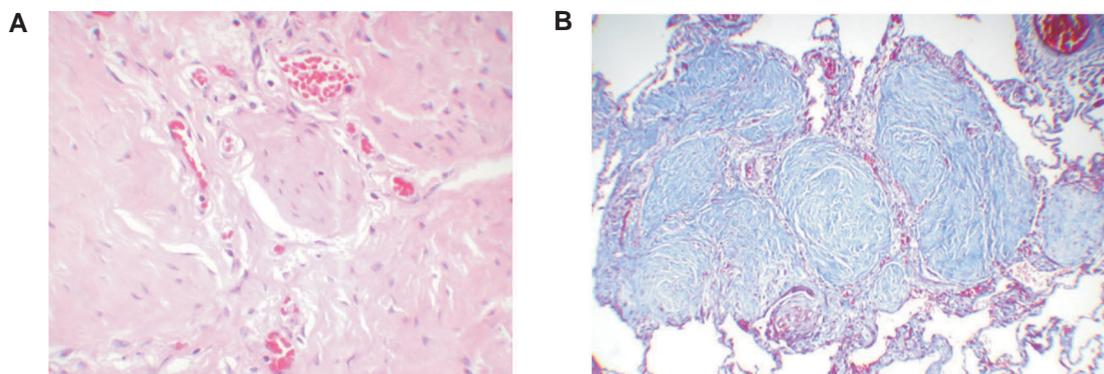


Figura 1. A: HE, 40X. Oclusión de la luz venosa con fibrosis y recanalización. **B** Tricrómico de Masson 10X. Fibrosis de las paredes venosas con recanalización de la luz.

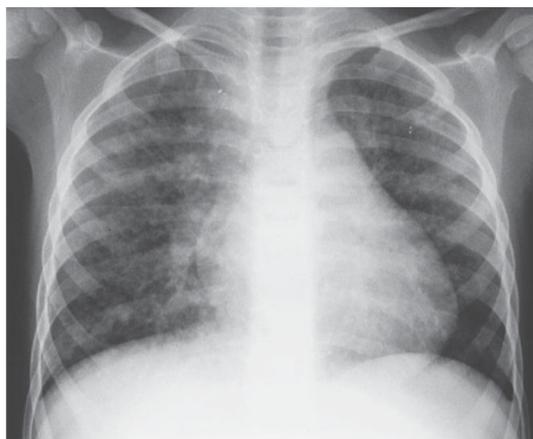


Figura 3. Radiografía de tórax con evidencia de infiltrados intersticiales bilaterales y silueta cardíaca aumentada de tamaño.

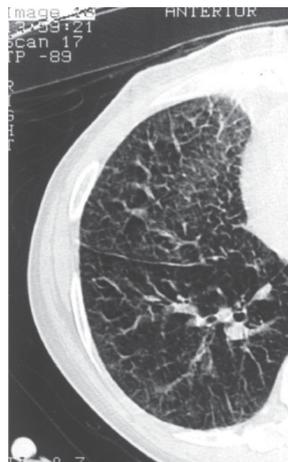


Figura 5. Ampliación de tomografía de tórax de alta resolución del hemitorax derecho con evidencia de patrón de vidrio esmerilado y líneas septales prominentes.



Figura 4. Ampliación de radiografía de tórax del hemitorax derecho demostrando los infiltrados intersticiales y líneas septales prominentes.

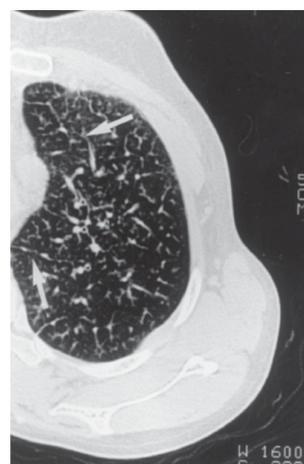


Figura 6. Ampliación de tomografía de tórax de alta resolución del hemitorax izquierdo demostrando líneas septales prominentes (flechas) y manguitos peribronquiales.

El derrame pleural se observa frecuentemente en pacientes con EPVO diferente a los pacientes con hipertensión pulmonar primaria por otras causas, la diferencia se encuentra en el incremento de la presión hidrostática de los capilares pulmonares y capilares de la pleura visceral debido a la obstrucción postcapilar (24).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

En la radiografía de tórax es posible evidenciar las líneas B de Kerley, que resultan de la hipertensión pulmonar capilar crónica, dando como consecuencia una trasudación de fluidos en el intersticio y congestión de los canales linfáticos pulmonares. Engrosamien-

to de las arterias pulmonares centrales, pero la ausencia de las líneas B de Kerley y las otras anomalías radiográficas no excluyen la enfermedad (20-25).

En el TAC es posible evidenciar una hipertrofia septal, con opacidades difusas o en vidrio esmerilado, nódulos pequeños, derrame pleural y áreas de consolidación alveolar, las venas pulmonares centrales y la aurícula izquierda no están aumentados de tamaño, ocasionalmente se pueden evidenciar adenopatías mediastinales (26).

La gammagrafía ventilación perfusión puede ser normal o puede mostrar áreas focales de hipoperfusión que puede ser confundido con un tromboembolismo pulmonar crónico (23-27-28).

HALLAZGOS BRONCOSCOPICOS

Es posible evidenciar una hiperemia intensa lobar y segmentaria con congestión vascular, hallazgos no identificados en la traquea y bronquios principales ya que el drenaje venoso de la vía aérea central no se realiza por intermedio de las venas bronquiales (27).

DIAGNÓSTICO

Clínicamente la tríada consistente en hipertensión pulmonar, evidencia radiológica de edema pulmonar y presión normal de oclusión de la arteria pulmonar hace llegar al diagnóstico de EPVO, de todas maneras muchos de los pacientes con la enfermedad no tienen esta tríada, son frecuentes las demoras en el diagnóstico de del cuadro debido a que se asume que la clínica es característica de una falla cardiaca congestiva (por hallazgos radiológicos) o hipertensión tromboembólica pulmonar crónica (por los hallazgos de gamagrafía ventilación perfusión)(28). En algunos de los casos las enfermedades pulmonares parenquimatosas como la sarcoidosis, fibrosis quística o neumoconiosis pueden considerarse como una posibilidad diagnóstica por los cambios intersticiales crónicos prominentes en la radiografía de tórax.

La EPVO puede diagnosticarse de forma definitiva por intermedio del estudio histopatológico de una biopsia pulmonar abierta, siendo este procedimiento cuestionado por que la terapia actual para la EPVO carece de eficacia (3).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de los pacientes con EPVO es reservado con reporte de sobrevida de 2 años posterior al diagnóstico (29). Debido a que la enfermedad es poco frecuente no se han realizado estudios terapéuticos randomizados y el impacto de las terapias actuales no esta claro.

Vasodilatadores

Los vasodilatadores pulmonares como los calcio-antagonistas y el epoprostenol (prostaciclina) se han establecido como base en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria pero no es claro en el tratamiento de la EPVO. NO hay una razón teórica del por que los vasodilatadores no son eficaces en la EPVO y si pueden ser en factor de empeoramiento del estado cardiopulmonar, si las arteriolas pulmonares se encuentran dilatadas pero la resistencia venosa pulmonar se encuentra cerrada, un incremento de la presión hidrostática transcapilar conlleva a una edema pulmonar florido (30, 31).

Los pocos estudios clínicos son contradictorios, modestos cambios hemodinámicos y en el ejercicio se han reportado en pacientes con EPVO en el tratamiento con nifedipina, hidralazina y prazosin.

El uso de Epoprostenol también reporta efectos positivos hemodinámicas disminuyendo el tono vasomotor de las vénulas pulmonares, pero también reportado como desencadenante de edema pulmonar masivo y muerte (32).

Medicamentos inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores como los glucocorticoides y antimetabolitos has sido empleados en pacientes con EPVO, particularmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa o pacientes con síndromes autoinmunes concomitantes. Pero el efecto de los medicamentos inmunosupresores en el tratamiento de la EPVO no se ha definido (28).

Los protocolos de inmunosupresores han sido estandarizados no randomizados a si que las conclusiones no pueden ser obtenidas adecuadamente, un buen ejemplo de respuesta es el de una paciente de 46 años en tratamiento con 10mg de prednisona asociado a 150mg de azotiaprina en un seguimiento de 2 años con una marcada mejoría de la capacidad al ejercicio (33).

Anticoagulantes

Los estudios observacionales sugieren que los pacientes con hipertensión pulmonar primaria tienen un aumento de la sobrevida con el uso de los anticoagulantes, es por eso que en los pacientes con EPVO se tratan con anticoagulantes como la warfarina (30).

Los episodios de hemoptisis leve no son usualmente indicación de discontinuación de la terapia anticoagulante, solo lo la presencia de hemoptisis mayor a 50 cc en 24 horas o resultados de hemorragia extrapulmonar son indicaciones de discontinuar la terapia (33).

Oxígeno

La oxigeno terapia esta indicada en los pacientes con hipoxemia y EPVO.

Los criterios para la implementación de oxigenoterapia son basados en estudios de pacientes de EPOC y experimentos directamente con pacientes con EPVO o pacientes con enfermedades vasculares pulmonares primarias (34).

Transplante pulmonar

El transplante pulmonar hoy en día es la única terapia que aparentemente es capaz de prolongar significativamente la sobrevida de los pacientes con EPVO. Trasplantes de único o doble han sido realizados, recurrencia de la enfermedad posterior al procedimiento no han sido informados aunque han sido muy limitados los casos reportados (35).

Terapias experimentales

Un gran número de terapias experimentales están siendo desarrolladas en pacientes con EHVO y muchas de estas también han sido usadas en pacientes con PEVO, la mayoría de estas intervenciones utilizan manejos antitrombóticos con agentes como la heparina, agentes trombolíticos como activador recombinante de plasminógeno tisular o concentrados de antitrombina III en pacientes con déficit de antitrombina III documentada.

Con un mayor efecto terapéutico en los pacientes con EHVO, debido a la poca experiencia de estas terapias no se recomienda el uso de estos agentes a excepción de estudios clínicos bien definidos (36-37).

REFERENCIAS

- Weisser K, Wyler F. Pulmonary veno-occlusive disease: *Arc Dis Child* 1967;42:322-327.
- Rosenthal A, Vawter G. Intrapulmonary veno-occlusive disease. *Am J Cardiol* 1973;31:78-83.
- Mandel J, Mark E. Pulmonary veno-occlusive disease *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964-1973.
- Rubin Lj. Current concepts: primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
- Wagenvoort CA. Pulmonary veno-occlusive disease: entity or syndrome *Chest* 1976;69:82-86.
- Brown CH, Harrison CV. Pulmonary veno-occlusive disease. *Lancet* 1966;2:61-65.
- Stovin PGI, Mitchinson MJ. Pulmonary hypertension due to obstruction of intrapulmonary veins. *Thorax*;1965;64:106-113.
- McDonnell PJ, Summer WR. Pulmonary veno-occlusive disease: morphological changes suggesting a viral cause. *JAMA* 1981;246:667-671.
- Escamilla R, Hertmant C. Pulmonary veno-occlusive disease in HIV infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J*.1995;8:1982-1984.
- Bjornsson J, Edwuars WD. Primary pulmonary hypertension a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*.1985;60:16-25.
- Voordes CG, Kuipers JRG. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977;32:763-766.
- Liu L, Sacler JP. A case of pulmonary veno-occlusive disease: ethiological and therapeutic appraisal. *Angiology* 1973;32:299-304.
- Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with chemotherapy and hormonotherapy. *Curr Opin Oncol* 1994;6:345-350.
- Williams LM, Fussell S. Pulmonary veno-occlusive disease in adult following bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1388-1391.
- Kumana CR, Ng M. Herbal Tea induced hepatic veno-occlusive disease: quantification of toxic alkaloid exposure in adults. *Gut* 1985;26:101-104.
- Tsou E, Waldhorn RE. Pulmonary veno-occlusive disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:281-284.
- Crissman JD, Koss M. Pulmonary veno-occlusive disease secondary to granulomatous venulitis. *Am J Surg Pathol* 1980;4:93-99.
- Morrasut PA, Walley VM. Pulmonary veno-occlusive disease and CREST variant of scleroderma. *Can J Cardiol* 1992;8:1055-1058.
- Kishida Y, Kanai Y. Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with LES. *J Rheumatol* 1993;20:2161-2162.
- Leinonen H, Krogerus L. Pulmonary veno-occlusive disease. *Acta Med Scand* 1987;221:307-310.
- Wagenvoort CA. Pulmonary veno-occlusive disease: involvement of pulmonary arteries and review of the literature. *Hum Pathol* 1985;16:1033-1041.
- Carrington CB, Liedow AA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Hum Pathol* 1978;73:321-324.
- Chawla SK, Kittle CF. Pulmonary veno-occlusive disease. *Ann Thorax Surg* 1976;22:249-253.
- Weinner JP, Goldstein R. Lack Association of pleural effusion with pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest* 1987;92:967-970.
- Cheibel RL, Dedeker KL. Radiographic and angiographic characteristics of pulmonary veno-occlusive disease. *Radiology* 1972;103:47-51.
- Worthy SA, Muller NL. Mosaic attenuation pattern on this section CT scans of the lung. *Radiology* 1997;205:465-470.
- De vries TW, Weening JJ. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1991;4:1029-1032.
- Weed HG. Pulmonary capillary wedge pressure not the pressure in de pulmonary capillaries. *Chest* 1991;100:1138-1140.
- Ritch S, Kaufmann E. The effect of the high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*.1992;327:76-81.
- Barst RJ, Ruin LJ. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*.1996;334:296-302.
- Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipina. *Chest*1989;95:1154-1156.
- Frank H, Mlezoch J. The effect of anticoagulant therapy in the primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*.1997;112:714-721.
- Report of the medical research council. Long term domiciliary oxygen therapy. *Lancet* 1981;28:681-686.
- Kramer MR, Estenne M. Radiation -induced pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1993;104:1282-1284.
- Richardson PG, Elias AD. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without toxicity in high-risk population. *Blood* 1998;92:737-744.
- Abecasis MM, Conceicao JP. Defibrotide as salvage therapy for refractory veno-occlusive disease for liver complicating allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;23:843-846.
- Barry W. Holcomb, Jr., Pulmonary Venocclusive Disease A Case Series and New Observations. *Chest* 2000;116:1671-1675.

Neumotórax espontáneo recurrente

Reporte de un caso

Recurrent spontaneous pneumothorax

Case report

Alejandra Cañas Arboleda⁽¹⁾; Gerardo Andrés Puentes Leal⁽²⁾

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 28 años de edad, quien posterior a viaje en avión presenta cuadro clínico de tres días de evolución de dolor torácico de características pleuríticas, intensidad moderada y progresiva, motivo por el cual consulta al servicio de urgencias. No refiere otros síntomas.

Tiene antecedente de cuadro clínico similar hace año y medio, cuando se diagnostica neumotórax espontáneo del 30% del pulmón izquierdo, el cual se manejó con torcotomía cerrada, con adecuada evolución clínica. No tiene antecedentes de tabaquismo, ni trauma torácico.

Examen físico

Ingresa hemodinámicamente estable, con frecuencia cardíaca de 96 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, tensión arterial en 110/70 mm Hg. y saturación de oxígeno del 96% al aire, sin signos de dificultad respiratoria, ruidos cardiopulmonares sin alteración, resto del examen físico normal.

Se toman exámenes de laboratorio, hemograma, tiempos de coagulación, glicemia, función renal y electrolitos, los cuales son reportados dentro de rangos normales.

El electrocardiograma es normal

Se realiza radiografía de tórax en la cual se evidencia cámara de neumotórax superior izquierda, sin alteración en el parénquima pulmonar (Figuras 1 y 2).

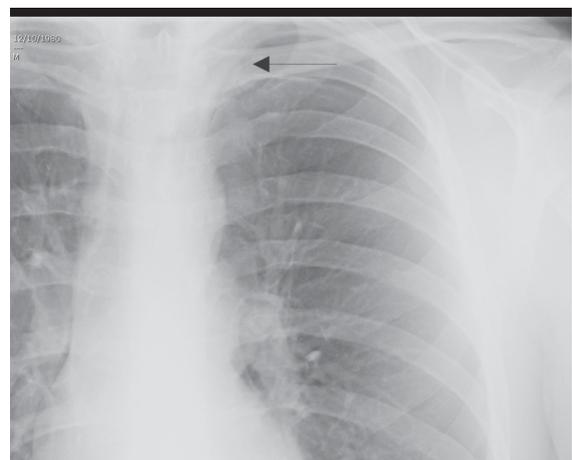


Figura 1 y 2. Radiografía de tórax: proyección postero-anterior. Cámara de neumotórax superior izquierdo.

(1) Médica internista - Neumóloga. Fellow neumología intervencionista, University of Pennsylvania.

(2) Residente de medicina interna, Pontificia Universidad Javeriana Unidad de Neumología - Hospital Universitario San Ignacio.

Correspondencia: alejandra.canas@javeriana.edu.co; alejacas@hotmail.com; gandrespl@yahoo.com.ar. Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Neumología. Bogotá, Colombia.

Recibido: Agosto 17 de 2009. Aceptado: Septiembre 1 de 2009.

Teniendo en cuenta los hallazgos en la radiografía se indica la realización de la tomografía axial computarizada de tórax para evaluar las características del neumotórax y descartar otras patologías. En la TAC de tórax se observa en la ventana de parénquima pulmonar la presencia de tres bulas apicales, una de ellas en el segmento apical del lóbulo superior derecho de 16mm de diámetro mayor y otras dos en el segmento ápico-posterior del lóbulo superior izquierdo de 16 y 6 mm de diámetro. Cámara de neumotórax izquierda. (Figuras 3, 4, 5, 6, 7, y 8)

Evolución clínica

Se realizó diagnóstico de neumotórax espontáneo izquierdo con antecedente de neumotórax izquierdo hace año y medio, por ser un segundo episodio de neumotórax se decide la realización de pleuroectomía y resección de las bulas más pleurodesis mecánica a través de toracotomía. Se realiza procedimiento sin complicaciones.

Paciente con evolución clínica hacia la mejoría, se toma radiografía de tórax de control con evidencia de

drenaje del neumotórax por tubo en zona superior izquierda (Figura 9).

REVISIÓN DE TEMA

El neumotórax se define como la presencia de aire dentro de la cavidad pleural que provoca el colapso del parénquima pulmonar del tejido adyacente. El neumotórax se clasifica en iatrogénico, heridas por trauma, y espontáneo (Tabla 1) (12, 2).

NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO PRIMARIO

La causa más frecuente es la ruptura de pequeñas bulas, que son colecciones de aire subpleural resultado de ruptura alveolar, el aire disecciona los tejidos conectivos adyacentes, acumulándose entre la lámina interna y externa de la pleura visceral.

El neumotórax espontáneo es independiente del esfuerzo o la tos. Se presenta entre los 20 y 40 años y en fumadores. Se estima una incidencia de 7,4 - 28 casos/100.000 habitantes en hombres y de 1,2-10 casos/100.000 habitantes en mujeres (1, 2, 4).

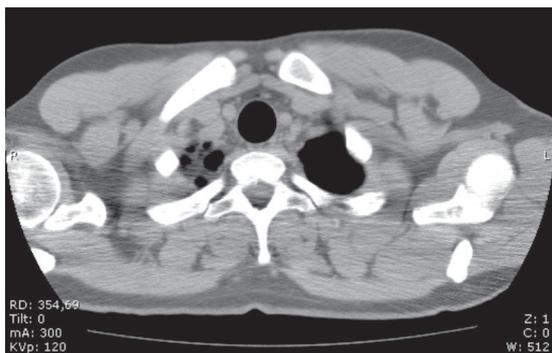


Figura 3. TACAR de tórax, corte axial superior. Ventana mediastino.

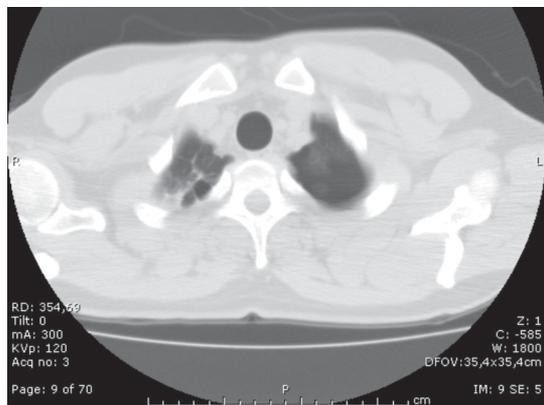


Figura 4. TACAR de tórax corte axial ventana pulmón.



Figura 5. TACAR de tórax corte coronal de pulmón.

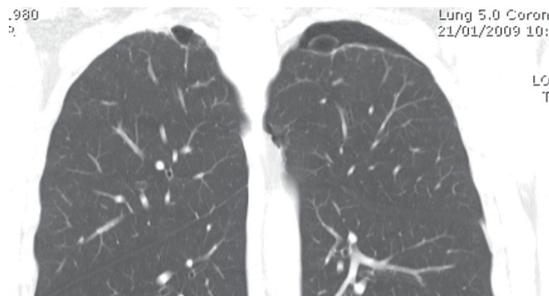


Figura 6. TACAR de tórax, corte coronal ventana pulmón



Figura 7. Radiografía de tórax en proyección antero posterior con evidencia de tubo de toracostomía en lóbulo superior izquierdo.



Figura 8. Corte de patología de segmento de pulmón con evidencia de bullas.

En el Reino Unido, las tasas de ingreso hospitalario por neumotórax primario y secundario es de 5,8/100.000 mujeres y 16,7/100.000 hombres por año y las tasas de mortalidad es 0,62/millones mujeres y 1,26/millones hombres por año (2).

Es más frecuente en el lado derecho, los neumotórax bilaterales se producen en menos del 10% de los pacientes, en los dos primeros años recurren un 25% a 50% de los pacientes (14). Después del segundo neumotórax, la posibilidad de tener un tercer episodio aumenta a más del 50% a 60% (14).

Dentro de las causas genéticas del neumotórax espontáneo existe una causa familiar (Birt-Hogg-Dubé: BHD), enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X, descrito en 1977, es un síndrome raro caracterizado por múltiples lesiones papilares (hamartomas) en los folículos pilosos en la piel de la cabeza, cuello, pecho, espalda y brazos, asociado a

cáncer (carcinoma de células renales y de colon), y está fuertemente asociado con neumotórax espontáneos (4).

Las complicaciones más frecuentes en el desarrollo del neumotórax son el derrame pleural no complicado en el 20%, el hemotórax en menos del 5%, el neumotórax a tensión en un 2-3%, y luego le siguen el enfisema subcutáneo, el neumomediastino y el empiema.

Las complicaciones a largo plazo postratamiento más frecuentes son la recurrencia y la fuga aérea persistente que son indicaciones de cirugía.

Un factor de riesgo fuerte para el neumotórax espontáneo, es el tabaquismo: El riesgo de desarrollar neumotórax en pacientes sano fumadores es del 12% vs 0,1% en no fumadores (2, 1). Las guías de BTS de manejo del neumotórax espontáneo en relación con el tabaquismo reportan como recomendación tipo B: dejar de fumar en pacientes con antecedente de neumotórax espontáneo (2).

Tabla 1. Clasificación del neumotórax (1):

1. Iatrogénicos:

- Cateterización de vías centrales
- Biopsia pleural
- Toracentesis
- Barotrauma.

2. Heridas por trauma:

- a. Abiertas
- b. Cerradas

3. Espontáneo (4):

- a. Primario o idiopático: Genético.
- b. Secundario (lesión pulmonar previa)
 - Asma
 - EPOC
 - Fibrosis pulmonares avanzadas,
 - Enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Marfan y Ehlers-Danlos,
 - Neumotórax catamenial,
 - Neumonías necrotizantes en especial la originada por el estafilococo
 - Tuberculosis
 - Neumonía por P Jirovecchi,
 - Neumonías aspirativas
 - Infecciones fúngicas
 - EPID (sarcoidosis)
 - Carcinoma broncogénico, metástasis, etc.

Fisiopatología

En las personas sin enfermedad pulmonar la presión en el espacio pleural es negativa (generada por la oposición de dos fuerzas: una, el retroceso elástico del pulmón que tiende a colapsarlo y la presión transpulmonar que expande la caja torácica) en relación a las presiones alveolar y atmosférica durante todo el ciclo respiratorio. Esta presión negativa contribuye a mantener abiertos los alvéolos, en especial durante la inspiración profunda. Cuando se produce una comunicación entre el espacio alveolar y el pleural o entre el espacio pleural y la atmósfera, el aire fluye hacia la cavidad de menor presión (cavidad pleural).

Consecuencias fisiológicas del neumotórax: cuando hay cambio en la presión negativa de la cavidad pleural se genera colapso del pulmón, descenso en la capacidad vital y en la presión arterial de oxígeno arterial (PaO₂), y aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno con alcalosis respiratoria.

Cuando el neumotórax es grande puede generar desviación del mediastino, colapso de la vena cava, disminución del retorno venoso al corazón, disminución del gasto cardiaco y paro cardiaco y muerte del paciente.

El mecanismo de formación de las bulas subpleurales, se da por degradación de las fibras elásticas del pulmón, inducida por la acumulación de neutrófilos y macrófagos desencadenada por el hábito de fumar. Existe una alteración entre los sistemas proteasa-antiproteasa y oxidante-antioxidante. Se produce también obstrucción por la inflamación de las vías aéreas de pequeño calibre, lo que aumenta la presión intraalveolar y resulta en fugas de aire al intersticio pulmonar; el aire se desplaza hacia el hilio, ocasionando neumomediastino con aumento progresivo de la presión en el compartimiento mediastinal hasta producir ruptura de la pleura mediastinal, y el aire logra alcanzar el espacio pleural y se manifiesta como neumotórax. (1).

Clínica

Los síntomas dependen de dos factores: la reserva funcional respiratoria del paciente y el tamaño del neumotórax. Se estima que un 5%-10% de los casos pueden ser asintomáticos.

El síntoma más frecuente es dolor en la región torácica lateral, suele ser intenso, de carácter punzante y de inicio agudo, aumenta con la tos y los movimientos respiratorios profundos y se alivia con la respiración superficial e inmovilización (1).

En algunos casos pueden existir manifestaciones vegetativas (sudoración, taquicardia, palidez) u otro tipo

de síntomas como tos seca, hemoptisis, síncope y debilidad de miembros superiores (2, 1).

Exploración física

Cuando el tamaño del neumotórax es significativo, encontramos disminución de los movimientos de la pared del lado afectado, timpanismo a la percusión y disminución e incluso ausencia de los ruidos respiratorios a la auscultación. En ocasiones se puede auscultar roce pleural y taquicardia.

Clasificación del neumotórax por el tamaño: «pequeño» cuando el neumotórax es <2 cm y «grande» cuando mide >2 cm (2).

Diagnóstico

1. Clínica: historia clínica e imágenes diagnósticas (2).

2. Rx. de tórax: PA y lateral (2) al identificar en la pleura visceral una línea (<1 mm de ancho) separada de la pleura parietal existiendo entre ambas un espacio aéreo hiperclaro sin trama vascular, de manera que el pulmón adyacente se observa más denso a permanecer parcialmente colapsado y desplaza parénquima pulmonar (Figura 1). En neumotórax pequeños se puede realizar una Radiografía PA de tórax en espiración forzada, que identificará más fácilmente la línea de la pleura visceral. Está indicada la radiografía de control para evaluar la resolución del neumotórax postratamiento (3,1).

3. TAC de tórax: indicado en pacientes con grandes neumotórax en busca de complicaciones y en los que hay duda diagnóstica, ya que identifica bulas y pequeños neumotórax con alta sensibilidad (2).

4. Gases arteriales: estudio complementario. Con frecuencia son anormales.

La (PaO₂) en el 75% de pacientes es menor del rango esperado para la edad. Indicado como ayuda de severidad en pacientes con dificultad respiratoria (2).

Complicaciones

Neumotórax a tensión (NT)

Se produce a raíz de que el aire pasa del pulmón al espacio pleural durante la inspiración y no puede salir por un mecanismo valvular. A medida que la presión en el hemitórax aumenta, el mediastino se desplaza al lado contralateral, interfiriendo con la ventilación, dificultando el retorno venoso y en último caso disminuyendo el gasto cardiaco.

Se debe sospechar NT, cuando existe disnea intensa progresiva, taquipnea, cianosis, taquicardia, hipotensión, diaforesis y distensión de las venas cervicales.

Radiológicamente se observa desplazamiento contralateral de la tráquea y del mediastino y depresión del diafragma ipsilateral. Si hay sospecha diagnóstica es imperativo el drenaje con aguja o yelco (en el segundo espacio intercostal a nivel de la línea medio clavicular), sin confirmación radiográfica antes de que se produzca el colapso circulatorio completo (recomendación B) (2).

Una vez que ha sido solucionada la urgencia por la tensión, el tratamiento posterior debe ser instaurar un tubo de toracostomía y definir si el paciente es candidato quirúrgico (3).

Hemoneumotórax

Es una complicación poco frecuente, que se produce por rotura de adherencias entre pleura parietal y visceral vascularizadas al producirse el colapso pulmonar. A menudo la reexpansión pulmonar con drenaje ayuda a taponar el lugar de sangrado. Si el sangrado no se controla o no se reexpande el pulmón por la presencia de coágulos, hay que valorar cirugía.

Neumomediastino

Se debe a que el aire pasa al mediastino que diseña a lo largo de los bronquios y vainas vasculares de los vasos pulmonares, generalmente no tiene consecuencias clínicas. No obstante, deben descartarse otras causas como ruptura de la vía aérea o perforación de esófago.

Enfisema subcutáneo

No suele tener una implicación clínica significativa, si se produce tras el drenaje indica que éste está mal posicionado u obstruido, o bien uno de los orificios de drenaje se halla en la pared torácica.

Neumotórax bilateral

El neumotórax bilateral simultáneo es raro (menor del 1%) y precisa, en la fase aguda, drenaje de ambos espacios pleurales. Es más frecuente el neumotórax bilateral secuencial (recidiva contralateral).

Pionemotórax

Generalmente es secundario a neumonía necrotizante o a una rotura esofágica. Es indicación de drenaje urgente.

Neumotórax crónico

Se trata de un neumotórax que persiste más de tres meses. Suele perdurar gracias a la existencia de adherencias pleurales, fistula broncopleural a través de una bula o alteración parenquimatosa (necrosis, nódulo, etc). La cavidad se suele rellenar de líquido. Suele tratarse con intervención quirúrgica.

Las recidivas ocurren en un 30 a 50% de los NEP, y en un 80% de los casos se producen durante los primeros 6 a 12 meses. Cuando el neumotórax recurre después del primer episodio se debe tomar una conducta más definitiva como la videotoracoscopia con resección de ampollas y escarificación de la pleura (2,3).

Tratamiento

Va a depender de varios factores: tamaño del neumotórax, enfermedad pulmonar previa, causa, síntomas, recidivas, tratamientos previos, profesiones de riesgo, etc., puede ir desde la observación hasta el abordaje quirúrgico.

El tratamiento debe cumplir dos objetivos:

1. Evacuar el aire de la cavidad pleural.
2. Conseguir una reexpansión duradera y estable que evite las recidivas.

Medidas generales: reposo y la oxigenoterapia, que ayudan a acelerar la reabsorción del aire intrapleural.

En neumotórax espontáneo primario podemos ofrecer cinco tipos distintos de tratamiento:

1. Reposo, oxigenación y observación clínica: Cuando se trata de un primer episodio de neumotórax espontáneo primario pequeño (recomendación B) (2), menor del 15% y asintomático, en pacientes sin enfermedad respiratoria de base pueden ser tratados de forma expectante con reposo y preferiblemente observación hospitalaria durante las primeras 24 horas. Control clínico-radiológico ambulatorio. Si pasada una semana el neumotórax ha progresado o no se ha reexpandido el pulmón, se recomienda colocación de drenaje. El oxígeno está indicado en todo paciente con diagnóstico de neumotórax espontáneo a dosis de alto flujo (10 l/min). Debe administrarse con precaución adecuada en pacientes con EPOC (recomendación B) (2, 1).
2. Drenaje pleural: Indicado cuando es el primer episodio de los NEP mayores del 15% (recomendación A) (2), si es bilateral o sintomático, con enfisema subcutáneo, neumomediastino, con progresión radiográfica, y en caso de ventilación mecánica y en todos los neumotórax espontáneos secundarios (recomendación B) (2). Se debe instaurar un sistema de

drenaje pleural (catéter de drenaje, tubo de tórax conectado a trampa de agua), vigilar la expansión pulmonar y la persistencia de escapes aéreos, situaciones que obligarían a proponer la utilización de succión a presiones bajas inicialmente (10 cm H₂O). El éxito del tratamiento en pacientes menores de 50 años es de 70% a 81%, y en pacientes mayores de 50 años es de 19% a 31%, y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de 27% a 67% (2).

Los tubos de drenajes finos pueden utilizarse en neumotórax espontáneo primario, sobre todo si es el primer episodio y si el neumotórax no se acompaña de traumatismo, hemotórax, hidrotórax ni disfunción respiratoria (3,15).

Las complicaciones del drenaje por toracostomía con tubo de tórax son dolor, infección pleural, colocación incorrecta del tubo, hemorragia, hipotensión y edema pulmonar debido a reexpansión del pulmón.

En pacientes con neumotórax que no responden dentro de las 48 horas después de instaurar el tratamiento debe ser referido a un neumólogo o cirujano de tórax (recomendación C) (2).

3. Pleurodesis: se reserva para pacientes que no puedan ser sometidos a toracotomía (mala calidad de vida previa, edad avanzada, neoplasias con progresión pleural,...) (recomendación C) (2). Su objetivo es conseguir la unión de ambas pleuras con distintos agentes (talco (eficacia en el 90%) (6, 3), clorhidrato de tetraciclina, minociclina, iodopovirona, bleomicina o biológicos) que se administran mediante drenaje pleural o toracoscopia (6, 3). En conclusión, la pleurodesis con talco por toracoscopia bajo anestesia local es superior a tratamiento conservador de drenaje por tubo de tórax en los casos de neumotórax espontáneo, siempre que exista un control eficaz del dolor por opioides (7).

4. Cirugía: se realiza por minitoracotomía axilar con pleurectomía parietal parcial o abrasión pleural que a diferencia de la anterior, preserva el plano extrapleural. La toracotomía y la pleurectomía son los procedimientos quirúrgicos con la menor tasa de recurrencia en neumotórax recurrentes (2). En los últimos años, gracias al desarrollo de las suturas mecánicas, la resección de bulas es mucho más segura (3).

5. Cirugía videotoracoscópica (CVT) (5, 3, 2): con resultados similares a la cirugía convencional, pero es menos agresiva y tiene una recuperación postquirúrgica más corta. La CVT es el procedimiento quirúrgico apropiado para las personas jóvenes con neumotórax primarios complejos o recurrentes (2, 1, 13).

Las ventajas de la cirugía videotoracoscópica son:

1. Permite una mejor visualización de toda la superficie pleural.
2. Es más rápida de realizar.
3. Produce menos dolor postoperatorio
4. Disminuye la estancia hospitalaria.
5. Disminuye recurrencias si se usa minociclina como pleurodesis en post CVT (14, 8, 9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahan SA, Heffner JE. Spontaneous Pneumothorax. The New England Journal of Medicine 2000; 342(12): 868-74.
2. M Henry, T Arnold, J Harvey, Standards of Care Committee BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. En: Thorax 2003; 58(Suppl II):ii39-ii52.
3. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al; AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest 2001; 119(2): 590-602.
4. Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, Garcia CK. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(1): 39-44.
5. Margolis M, Gharagozloo F, Tempesta B, Trachiotis GD, Katz NM, Pendleton E. Video-Assisted Thoracic Surgical Treatment of Initial Spontaneous Pneumothorax in Young Patients. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1661-4.
6. Agarwal R, Aggarwal, Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis through tube thoracostomy. Respirology 2006; 11: 105-8.
7. Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT, Delaunois L, Driesen P, Tassi G, Perruchoud AP; ESMEVAT team (European Study on Medical Video-Assisted Thoracoscopy). Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost effective than drainage: a randomised study. Eur Respir J 2002; 20: 1003-9.
8. Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, Gasparri R, Lopercolo M, Orsetti R, Martelli M. Videothoracoscopic Treatment of Primary Spontaneous Pneumothorax: A 6-Year Experience. En: Ann Thorac Surg 2000; 69: 357-62.
9. Rudolf A, Hatz MD, Michaela F, Kaps MD, Georgios Meimarakis MD, Florian Loehe MD, Christian Müller MD and Heinrich Fuhrst, MD. Long-Term Results After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for First-Time and Recurrent Spontaneous Pneumothorax. En: Ann Thorac Surg 2000; 70: 253-7.
10. Kim-Hatt Lim, Med, Lian-Huat Tan, Med, Chong-Kin Liam, MBBS, FCCP and Catherine Mee-Ming Wong, MBBS An Unusual Cause of secondary Spontaneous Pneumothorax in a 27-Year-Old Man. En: CHEST 2001; 120:1728-1731.
11. Kalhan R, Yeldandi AV, Jain M. A 48-year-old woman with skin lesions, Renal Masses, and Spontaneous pneumothorax. Chest 2007;131:624-627.

12. Camacho Durán F, Zamarrigo Puentes RJ. Neumotórax. Guías de Urgencias, Alteraciones cardiovasculares y respiratorias. En: Guías para manejo de urgencias. Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades y Escuelas de Medicina, fedafem. Bogotá, Colombia. 2003. Capítulo XXVII. 591-598.
13. Lucena O, Garrido C. Tratamiento quirúrgico del neumotórax espontáneo primario por vídeo –toracoscopia Surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax by videothoracoscopy. *Revista Colombiana de Neumología* 2005; 17(3).
14. Chen JS, Hsu HH, Chen RJ, Wen Kuo S, Huang PM, Tsai PR, et al. Additional Minocycline Pleurodesis after Thoracoscopic Surgery for Primary spontaneous Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 548-54.
15. Dev SP, Nascimento Jr. B, Simone C, Chien V. Chest-Tube Insertion. *N Engl J Med* 2007; 357.