

# Colección Trabajos Distinguidos

# Serie Medicina Respiratoria

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Volumen 1, Número 4, Diciembre 2008

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

### Artículos distinguidos

- A - Diagnóstico Diferencial del Derrame Pleural a Través de la Consideración de los Valores de Corte de los Parámetros Bioquímicos del Líquido Pleural  
*José Manuel Porcel, SIIC*.....2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - Presión de Pulso en la Arteria Pulmonar y Mortalidad en la Hipertensión Arterial...  
*Blyth K, Syeed R, Peacock A y colaboradores*  
*Respiratory Medicine* 101(12):2495-2501, 2007.....6
- 2 - Tratamiento Farmacológico para la Hipertensión Arterial Pulmonar  
*Sastry B*  
*Current Opinion in Cardiology* 21(6):561-568, Nov 2006.....7
- 3 - Hallazgos en la Tomografía Computarizada de Alta Resolución en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada con Esclerodermia Sintomática  
*Goldin J, Lynch D, Tashkin D y col.*  
*Chest* 134(2):358-367, Ago 2008.....9
- 4 - Valor Pronóstico de los Criterios Clínicos y de Laboratorio para Identificar la Neumonía Precoz Asociada con la Ventilación Asistida en Pacientes con Daño Cerebral  
*Pelosi P, Barassi A, Niederman M y col.*  
*Chest* 134(1):101-108, Jul 2008.....10
- 5 - Resultados a Largo Plazo de la Endarterectomía Pulmonar  
*Corsico A, D'Armini A, Viganò M y col.*  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178(4):419-424, Ago 2008.....12
- 6 - Mortalidad Temprana en Pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad: Causas y Factores de Riesgo  
*García Vidal C, Fernández-Sabé N, Gudiol F y col.*  
*European Respiratory Journal* 32(3):733-739, Sep 2008.....13
- 7 - Los Corticoides en la Neumonía Grave  
*Sibila O, Agustí C, Torres A*  
*European Respiratory Journal* 32(2):259-264, Ago 2008.....14
- 8 - Efecto de la Terapia Farmacológica sobre el Índice de Declinación de la Función Pulmonar en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
*Celli B, Thomas N, Calverley P y col.*  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178(4):332-338, Ago 2008.....16

### Novedades seleccionadas

- 9 - Ciertas Partículas que Contaminan el Aire Podrían Asociarse con Trastornos Neurológicos  
*Sunyer J*  
*European Respiratory Journal* 32(3):535-537, Sep 2008.....18
- 10 - Utilidad de la Valoración Seriada de la Proteína C-Reactiva en la Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad  
*Bruns A, Oosterheert J, Hak E, Hoepelman A*  
*European Respiratory Journal* 32(3):726-732, Sep 2008.....18
- 11 - Los Pacientes Obesos Parecen Tener un Fenotipo Diferente de Asma  
*Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet L*  
*Chest* 134(2):317-323, Ago 2008.....21
- 12 - La Infección por VIH no Elevaría el Riesgo de Resistencia a los Agentes Antituberculosos  
*French C, Glynn J, Abubakar I y col.*  
*European Respiratory Journal* 32(3):718-725, Sep 2008.....22

- Más Novedades Seleccionadas.....24-26  
Contacto Directo.....27  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Medicina Respiratoria, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	10
Anatomía Patológica.....	A, 3
Atención Primaria.....	6, 8-10
Bioquímica.....	4, 6, 9-11, 13
Cardiología.....	1, 2, 5
Cirugía.....	4, 5, 13
Cuidados Intensivos.....	1, 4, 5, 7, 10
Dermatología.....	3, 13
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 3, 4, 6, 10, 13, 14
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
Endocrinología y Metabolismo.....	8, 11
Epidemiología.....	1, 3, 6-13
Farmacología.....	2, 3, 6-8, 10-13
Geriatría.....	1, 6-8, 10
Hematología.....	13
Infectología.....	4, 6, 7, 9, 10, 12, 14
Inmunología.....	3, 7
Medicina Interna.....	A, 1-5, 7, 8, 10, 11, 13
Medicina Farmacéutica.....	2
Neumonología.....	A, 1-11, 13, 14
Neurología.....	4, 9
Oncología.....	13
Pediatría.....	9
Salud Mental.....	6, 14
Salud Pública.....	8, 9, 11, 12
Toxicología.....	9





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Elias N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.salud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

  
Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Medicina Respiratoria

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Director Ejecutivo

Ricardo del Olmo

### Comité de Expertos

(en actualización)

Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, J. L. Arredondo García, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca Demetrio, Barcia Salorio, Othon Bastos, Lucio Bellomo, Jorge Benetucci, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, E. Calderón Jaimes, Helena Calil, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Eduardo Cuenca Fernández, León Daín, Luiz de C. Bechelli, Antonio Duarte, Edmundo Enrico, María Elena Estévez, Rodolfo Fahrer, Alicia Farinati, José Giner, N. González Saldaña, Isaac Guz, Omar Ipar, Ernesto Jakob, Luis Lozano, Roger Montenegro, Ricardo Negroni, Carlos Nesbitt Falomir, Ramón Noguera Hosta, Omar Palmieri, Jorge Paprocki, Guillermo Ruiz Palacios, Raúl Ruvinsky, Ricardo Sacheri, Jerónimo Saiz Ruiz, Amadeo Sánchez Blanque, Alfredo Seijo, Carol Sonnenreich, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Guillermo Vidal.

### Fuentes Científicas

Acta Paediatrica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)  
Allergy  
Allergy and Asthma Proceedings  
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Critical Care Medicine  
American Journal of Gastroenterology  
American Journal of Medicine  
American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation  
American Journal of Public Health  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of Respiratory Medicine  
American Respiratory Journal  
Anales Españoles de Pediatría  
Annals of Allergy, Asthma and Immunology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Archives of Disease in Childhood  
Archives of General Psychiatry  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery  
Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica  
Archivos de Bronconeumonología  
Arzneimittel Forschung Drug Research  
British Journal of Cancer  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Cancer  
Chemotherapy  
Chest  
Chinese Medical Journal  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Circulation  
Clinical Drug Investigation  
Clinical Experimental Immunology  
Clinical Pharmacokinetics  
Clinical Therapeutics  
Clinical and Experimental Allergy  
Clinics in Chest Medicine  
Critical Care Medicine  
Digestive and Liver Disease  
Drugs  
Drugs & Aging  
Eastern Mediterranean Health Journal  
Environmental Health and Preventive Medicine  
Epidemiology and Infection  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Clinical Nutrition  
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology  
European Journal of Respiratory Diseases  
European Journal of Respiratory Medicine  
European Journal of Surgery  
European Respiratory Journal  
Experimental Oncology  
Gaceta Médica de México  
Gastroenterology  
Geriatrics  
Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing  
Heart  
Indian Journal of Medical Research  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Clinical Practice  
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease  
Journal of Allergy and Clinical Immunology  
Journal of Asthma  
Journal of Chemotherapy  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Clinical Oncology  
Journal of Clinical Psychiatry  
Journal of Cystic Fibrosis  
Journal of Epidemiology and Community Health  
Journal of Experimental Medicine  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Laboratory and Clinical Medicine  
Journal of Pediatric Nursing  
Journal of Pediatrics  
Journal of Rheumatology  
Journal of the American Medical Association (JAMA)  
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
La Presse Médicale  
Lancet  
Lancet Infectious Diseases  
Laryngoscope  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Medicine et Hygiène  
Neumosur  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Obstetrics & Gynecology  
Pediatric Allergy and Immunology  
Pediatric Infectious Disease Journal  
Pediatric Pulmonology  
Pediatrics  
Pharmacotherapy  
Postgraduate Medical Journal  
Postgraduate Medicine  
Prenatal Diagnosis  
Progress in Cardiovascular Diseases  
Psychosomatic Medicine  
QJM: An International Journal of Medicine  
Respiratory Medicine  
Revista Argentina de Cirugía  
Revista Brasileira de Medicina  
Revista de la Asociación Médica Argentina  
Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires  
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo  
Revista Panamericana de Salud Pública  
São Paulo Medical Journal  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
Scandinavian Journal of Infectious Diseases  
Science & Medicine  
Seminars in Respiratory Infections  
Sleep Medicine Reviews  
South American Journal of Thoracic Surgery  
Southern Medical Journal  
Thorax  
Thérapie  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Treatments in Respiratory Medicine

# Artículos distinguidos

(<http://www.sicisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Diagnóstico Diferencial del Derrame Pleural a Través de la Consideración de los Valores de Corte de los Parámetros Bioquímicos del Líquido Pleural



José Manuel Porcel, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

**Otro trabajo de su autoría:** Porcel JM, Salud A, Nabal M, Vives M, Esquerda A, Rodríguez-Panadero F. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions, *Supp Care Cancer* 10:1-4, 2006

**Página del autor:** [www.sicisalud.com/dato/dat049/06627005a.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat049/06627005a.htm)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

**Objective:** The aim of biochemical pleural fluid testing is to reach an etiological diagnosis of the pleural effusion. We assessed the utility of considering cut-off points for the wide range of analyses used to investigate pleural fluid. **Patients and methods:** Among 1 586 patients with pleural effusion, we sought the etiologies of those fluids which showed any of the following characteristics: red blood cell count  $\geq 10 \times 10^9/l$ , leukocytes  $\geq 10 \times 10^9/l$ , percentage of neutrophils or lymphocytes  $> 50\%$ , protein  $\geq 30$  and  $50$  g/l, glucose  $\leq 60$  mg/dl, pH  $\leq 7.20$ , lactate dehydrogenase  $\geq 1 000$  U/l, adenosine deaminase  $\geq 40$  U/l, amylase  $> 100$  U/l or cholesterol  $\geq 40$  and  $60$  mg/dl. **Results:** Some of the more prominent findings were: 1) 15% and 18% of transudates were blood-tinged or contained predominantly neutrophils respectively, 2) a grossly bloody fluid suggests malignant disease, trauma, pulmonary embolization or pneumonia, 3) nearly 80% of fluids containing  $\geq 10 \times 10^9$  leukocytes/l were parapneumonic, 4) 72% of tuberculous pleural fluids had protein  $\geq 50$  g/l, 5) tuberculosis and parapneumonic explained 90% of fluids with high adenosine deaminase content, 6) one third of amylase-rich pleural effusions were malignant, 7) a low pleural glucose or pH levels indicates a parapneumonic and, less frequently a tuberculous or malignant etiology, 8) the overall diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant effusions was 61%, a percentage which exceeded 80% in those with low pH or glucose fluid levels. **Conclusions:** Cut-off values of biochemical pleural fluid tests may greatly support particular causes of pleural effusions.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de diversos valores de corte aplicados a una gran variedad de parámetros bioquímicos del líquido pleural para identificar la causa de un derrame pleural. **Pacientes y métodos:** En 1 586 pacientes con derrame pleural se analizaron las causas de aquellos líquidos que presentaban alguna de las siguientes características: hemáties  $\geq 10 \times 10^9/l$ , leucocitos  $\geq 10 \times 10^9/l$ , porcentaje de neutrófilos o linfocitos  $> 50\%$ , proteínas  $\geq 30$  y  $50$  g/l, glucosa  $\leq 60$  mg/dl, pH  $\leq 7.20$ , lactato deshidrogenasa  $\geq 1 000$  U/l, adenosina desaminasa  $\geq 40$  U/l, amilasa  $\geq 100$  U/l o colesterol  $\geq 45$  y  $60$  mg/dl. **Resultados:** Algunos de los hallazgos más destacados fueron: 1) 15% y 18% de los trasudados eran sanguinolentos o tenían celularidad de predominio neutrofilo, respectivamente; 2) un derrame francamente hemático sugiere malignidad, traumatismo, embolia pulmonar o neumonía; 3) cerca del 80% de las muestras de líquidos con más de  $10 \times 10^9$  leucocitos/l eran parapneumónicas; 4) el 72% de los líquidos tuberculosos tenían cifras de proteínas  $\geq 50$  g/l; 5) los derrames tuberculosos y parapneumónicos explican el 90% de los líquidos con concentraciones elevadas de adenosina desaminasa; 6) un tercio de los derrames ricos en amilasa son malignos; 7) cifras bajas de glucosa o pH pleurales indican que el paciente probablemente tiene un derrame parapneumónico o, en menos ocasiones, tuberculoso o maligno; 8) la rentabilidad global de la citología en los derrames malignos fue del 61%, porcentaje que superó el 80% en los líquidos con concentraciones bajas de pH o glucosa. **Conclusiones:** La consideración de determinados valores de corte de los parámetros bioquímicos del líquido pleural puede apoyar fuertemente algunas etiologías de derrame pleural.

### Introducción

Ante un derrame pleural (DP), el clínico utiliza sistemáticamente los datos que le proporciona el examen bioquímico del líquido pleural (LP) para tratar de identificar su causa. Inicialmente, la determinación simultánea en suero y LP de las concentraciones de proteínas y lactato deshidrogenasa (LDH) permite la clasificación del DP como trasudado o exudado (criterios de Light).<sup>1</sup> En la mayoría de casos, los trasudados se deben a una insuficiencia cardíaca, cuyo tratamiento resolverá el DP evitando así exploraciones adicionales. Por el contrario, existen numerosas

causas de exudados pleurales y para discernir entre ellas se requieren análisis ulteriores del LP (bioquímicos, microbiológicos y citológicos) y, con cierta frecuencia, pruebas diagnósticas no invasivas (tomografía computarizada) o invasivas (biopsia pleural).<sup>2</sup>

Light describió hace más de 30 años el significado clínico de las concentraciones pleurales de hemáties, leucocitos, pH, pCO<sub>2</sub>, glucosa y amilasa en tres series independientes.<sup>3-5</sup> Desde entonces se publicaron diversos trabajos centrados en el valor de parámetros bioquímicos particulares, especialmente para exponer sus alteraciones en etiologías concretas de DP. Sin embargo, esos trabajos pioneros de Light,<sup>3-5</sup> realizados sobre algo menos de 200 pacientes, siguen siendo el referente para conocer la ayuda global que ofrecen los análisis bioquímicos para diferenciar las distintas causas de DP.<sup>6</sup>

**Participaron en la investigación:** Manuel Vives, Clínica Recoletas, Albacete; Silvia Bielsa, Ana Belén Madroñero, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España.

En este estudio efectuado sobre un gran número de pacientes con DP hemos intentado dar respuesta a la siguiente cuestión: ¿En qué medida el hallazgo de un LP hemático, o con un número elevado de leucocitos, o con celularidad predominantemente neutrofílica o linfocitaria, o con bajas concentraciones de glucosa o pH, o valores elevados de proteínas, LDH, colesterol, amilasa o adenosina desaminasa (ADA), puede acotar el diagnóstico diferencial del DP?

### Pacientes y método

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova a los que se les realizó una toracocentesis diagnóstica, desde junio de 1992 a noviembre de 2005. Desde la fecha inicial del estudio, el laboratorio de Análisis Clínicos de nuestro centro determina sistemáticamente los siguientes parámetros bioquímicos en todo LP: recuento celular total y diferencial, glucosa, proteínas, LDH, ADA y pH. Otros parámetros, como la amilasa o el colesterol, sólo se miden si los solicita el médico responsable. Generalmente, el LP obtenido mediante toracocentesis se reparte en tres tubos estériles heparinizados de 5 ml, que se destinan a estudios bioquímicos, microbiológicos y citológicos, respectivamente.

No se incluyeron en el estudio segundas toracocentesis de un mismo paciente. La medición de las concentraciones de glucosa, proteínas, LDH, colesterol, amilasa y ADA en LP se efectuó en un autoanalizador Hitachi (modelo 717 o 917) por métodos estandarizados. La actividad de ADA se evaluó mediante un test UV cinético comercializado (Roche Diagnostics, Barcelona). El recuento celular se realizó manualmente en una cámara de Thoma. En nuestro hospital, el límite superior para la amilasa sérica es 100 U/l, y para la LDH, 470 U/l.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

### Criterios diagnósticos de los derrames pleurales

Los criterios utilizados para clasificar los pacientes en las diferentes categorías diagnósticas fueron los siguientes:

**Trasudado:** DP que resulta de la ultrafiltración del plasma en la pleura por alteración de las presiones hidrostáticas u oncóticas que influyen en la formación de LP. Sobre la base de criterios clínicos, se incluyeron en este grupo aquellos DP secundarios a insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico.

**DP paraneumónico (DPP) y empiema:** Cualquier DP que se asocie con neumonía bacteriana, absceso pulmonar o bronquiectasias. Aquellos que requirieron un tubo de drenaje torácico para su resolución se denominaron DPP complicados. El empiema se definió como la presencia de pus en el espacio pleural.

**DP tuberculoso:** Se incluyeron en este grupo los pacientes que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: a) cultivo de Löwenstein del LP, biopsia pleural o esputo positivos, b) presencia de granulomas en la biopsia pleural en ausencia de otras causas de granulomatosis, c) DP exudativo de predominio linfocitario en un paciente con concentraciones de ADA pleural superiores a 40 U/l, exclusión de otras causas potenciales de DP y resolución después de un tratamiento antituberculoso.

**DP maligno:** Citología del LP o biopsia pleural demostrativas de malignidad (malignos definidos) o pacientes con cáncer conocido y DP sin otra causa aparente como la infecciosa o el embolismo pulmonar (malignos probables).

**Otros exudados:** Aquellos claramente secundarios a diversos procesos como tromboembolismo pulmonar (TEP), pancreatitis, traumatismo, conectivopatías o cirugía abdominal, entre otros.

### Puntos de corte de los parámetros bioquímicos del líquido pleural

Se seleccionaron los siguientes valores de corte de los parámetros bioquímicos del LP, por ser aceptados de forma generalizada como potencialmente útiles en la diferenciación de diversas etiologías de DP:<sup>6,7</sup> hematíes  $\geq 10 \times 10^9/l$ , leucocitos  $\geq 10 \times 10^9/l$ , porcentaje de neutrófilos  $> 50\%$ , porcentaje de linfocitos  $> 50\%$ , proteínas  $\geq 30$  y  $50$  g/l, glucosa  $\leq 60$  mg/dl, pH  $\leq 7.20$ , LDH  $\geq 1\ 000$  U/l, ADA  $\geq 40$  U/l, amilasa  $\geq 100$  U/l y

Tabla 1. Etiologías del derrame pleural en 1 586 pacientes.

Causas	Nº pacientes (%)
<b>Trasudados</b>	<b>331 (20.9)</b>
Insuficiencia cardíaca	246
Cirrosis	52
Otros trasudados	33
<b>Derrame pleural paraneumónico (DPP)</b>	<b>310 (19.5)</b>
DPP no complicado	114
DPP complicado	88
Empiema	108
<b>Tuberculosis</b>	<b>180 (11.3)</b>
<b>Malignos</b>	<b>444 (28.0)</b>
Malignos definidos	273
Malignos probables	171
<b>Otros exudados</b>	<b>321 (20.2)</b>
Idiopático	61
Pericarditis	51
Postraumático	42
Cirugía abdominal	32
Tromboembolismo pulmonar	26
Conectivopatías y vasculitis	12
Síndrome de Dressler	9
Pancreatitis	8
Pulmón atrapado	8
Cirugía cardíaca	18
Miscelánea	54

colesterol  $\geq 45$  y  $60$  mg/dl. Además, se identificaron de forma aproximada valores de corte adicionales más específicos para determinadas etiologías.

### Métodos estadísticos

En cada uno de los cinco grupos etiológicos considerados se analizó la proporción de sujetos con las características bioquímicas del LP ya mencionadas. Para la comparación de variables cuantitativas dicotomizadas entre los grupos se utilizó la prueba de chi cuadrado, con análisis *a posteriori* de los residuales ajustados, la significación estadística se estableció con un valor de  $p \leq 0.05$ . Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

### Resultados

Estudiamos 1 586 pacientes con DP, después de excluir 33 con más de una causa que podía explicar la acumulación de líquido en el espacio pleural. Se trataba de 944 varones y 642 mujeres con una media de edad (DE) de 62 (19) años. La etiología más frecuente de DP fue la neoplásica (28%) seguida de la neumonía (19.5%), insuficiencia cardíaca (15.5%) y tuberculosis (11.3%) (Tabla 1). Los tumores primitivos en los pacientes con DP maligno fueron: pulmón (152), mama (77), linfoma (39), desconocido (39), ovario (30) y miscelánea (107).

En la Tabla 2 se describen los valores de corte de los parámetros bioquímicos del LP en los diferentes grupos etiológicos. Un LP hemático se observó en el 42% de los DP malignos, en el 33% de los DPP, en el 72% de los traumáticos y en el 60% de los TEP. Aunque globalmente la causa más frecuente de DP hemático fue la neoplasia (38.5%) seguida del DPP (20%), existieron LP con dicho aspecto en todos los grupos etiológicos, incluidos los trasudados. De los 44 DP observados con más de  $500 \times 10^9$  hematíes/l en el LP, 18 eran malignos, 15 traumáticos, 3 posquirúrgicos, 4 paraneumónicos y 4 secundarios a uremia, tuberculosis, TEP y pancreatitis, respectivamente. El espectro etiológico quedaba limitado a las neoplasias (7 pacientes), traumatismos (10 pacientes), poscirugía (2 pacientes), paraneumónicos (2 pacientes) y TEP (1 paciente) en 22 pacientes que superaron la cifra de  $1\ 000 \times 10^9$  hematíes/l.

El 78% de los DP con un contenido de leucocitos  $\geq 10 \times 10^9/l$  eran paraneumónicos, una característica presente sólo en el 10%

Tabla 2. Características bioquímicas del líquido pleural en las diferentes etiologías de derrame pleural.

Parámetros LP	N	Trasudados	DPP	Tuberculosis	Malignos	Otros exudados	p
Hematíes $\geq 10 \times 10^9/l$	1 543	49 (15)	94 (33)	21 (12)	184 (42)*	130 (41)*	< 0.001
Leucocitos $\geq 10 \times 10^9/l$	1 552	0 (0)	84 (29)*	7 (4)	12 (2)	5 (2)	< 0.001
Neutrófilos $\geq 50\%$	1 381	46 (18)	219 (82)*	14 (8)	85 (21)	120 (40)*	< 0.001
Linfocitos $\geq 50\%$	1 379	203 (81)*	47 (18)	154 (91)*	307 (77)*	172 (58)	< 0.001
Proteínas $\geq 30$ g/l	1 561	53 (16)	243 (83)*	174 (98)*	380 (86)*	273 (85)*	< 0.001
Proteínas $\geq 50$ g/l	1 561	1 (0)	72 (25)	128 (72)*	84 (19)	64 (20)	< 0.001
Glucosa $\leq 60$ mg/dl	1 551	0 (0)	132 (45)*	46 (26)*	34 (8)	6 (2)	< 0.001
pH $\leq 7.20$	1 327	1 (0)	114 (47)*	14 (9)	23 (6)	5 (2)	< 0.001
LDH $\geq 1 000$ U/l	1 542	0 (0)	166 (59)*	71 (41)*	105 (24)	42 (13)	< 0.001
ADA $\geq 40$ U/l	1 512	0 (0)	97 (35)*	164 (93)*	27 (6)	6 (2)	< 0.001
Amilasa $\geq 100$ U/l	353	4 (7)	9 (15)	8 (18)	17 (15)	19 (24)	0.103
Colesterol $\geq 45$ mg/dl	368	17 (20)	48 (84)*	38 (97)*	100 (88)*	59 (87)*	< 0.001
Colesterol $\geq 60$ mg/dl	368	11 (12)	39 (68)	34 (87)*	93 (81)*	51 (75)*	< 0.001

\*Diferencias significativas respecto de los otros grupos, tras aplicar la prueba de  $\chi^2$  con análisis posterior de los residuales ajustados. Los porcentajes se expresan entre paréntesis. LP: líquido pleural; DPP: derrame pleural paraneumónico; LDH: lactato deshidrogenasa; ADA: adenosina desaminasa.

de los no complicados frente al 70% de los empiemas. Con excepción de 5 DP tuberculosos, 2 traumáticos y 1 maligno, no se detectó ninguna otra etiología distinta del DPP en 62 pacientes con leucocitos  $\geq 20 \times 10^9/l$  en el LP. Un predominio de neutrófilos en LP estuvo presente en el 82% de los DPP (96% de empiemas), pero también en el 65% de los DP secundarios a patología abdominal o en el 48% de los TEP, entre otras muchas causas. De la misma forma, los LP linfocitarios se asociaron a una gran variedad de etiologías, si bien en el 52% de casos se trataba de neoplasias o tuberculosis, cifra que se elevó al 68% si excluimos los trasudados.

Se constataron concentraciones muy elevadas de proteínas pleurales ( $\geq 50$  g/l) en todo el espectro de exudados, pero en sólo un trasudado. Esta propiedad estuvo presente en el 72% de los DP tuberculosos, que globalmente fueron la causa más común (37%) de LP con niveles altos de proteínas. Sólo encontramos 24 pacientes con cifras de proteínas pleurales superiores a 65 g/l: 14 tuberculosos, 6 malignos (incluyendo 1 paciente con una macroglobulinemia de Waldenström y 2 con mieloma múltiple), 2 empiemas, un DP yatrogénico y otro reactivo a un absceso renal.

De entre los sujetos con glucosa  $\leq 60$  mg/dl en LP, el 61% padecía un DPP, el 21% una tuberculosis y el 16% un DP maligno. En 6 pacientes adicionales (1 TEP, 1 absceso hepático, 2 traumatismos y 2 DP idiopáticos) se hallaron cifras bajas de glucosa pleural. De forma similar, la acidosis pleural se debió fundamentalmente a la existencia de un DPP (73%), maligno (15%) o tuberculoso (9%), y excepcionalmente a otras causas (1 absceso hepático, 1 cirugía, 1 traumático, 1 pancreatitis, 1 insuficiencia cardíaca y 1 idiopático). En todo el espectro de exudados se observaron cifras de LDH pleural superiores a 1 000 U/l y, concretamente, en el 86% de los empiemas. Estos fueron la causa de 41 de los 55 DP con valores de LDH superiores a 10 000 U/l, los restantes fueron: 6 paraneumónicos, 4 tuberculosos, 2 traumáticos, 1 maligno y 1 DP idiopático.

El 56% y 33% de los DP con niveles de ADA superiores a 40 U/l fueron tuberculosos o paraneumónicos, respectivamente. Cuando el valor de corte se elevó a 70 U/l, la proporción de estos últimos aumentó respecto de los primeros (49% vs. 42%). Además, 27 DP malignos, 4 DP traumáticos y 2 DP idiopáticos presentaron cifras de ADA  $\geq 40$  U/l.

Sólo en 353 pacientes se dispuso de la cifra de amilasa pleural, que se encontró por encima del límite superior normal establecido para la amilasa sérica en 57 (16%) de ellos. Se trataba en su mayoría de DP malignos (17, 15%), seguidos de DPP (9, 15%), DP secundarios a procesos abdominales quirúrgicos o pancreatitis (8, 35%), tuberculosis (8, 18%), y una miscelánea (4 trasudados, 3 idiopáticos, 3 postraumáticos, 2 pericarditis, 1 TEP, 1 cirugía torácica, 1 uremia). Las etiologías de los DP con cifras de amilasa pleural superiores a 500 U/l fueron: malignidad (4 pacientes), pancreatitis (3 pacientes), traumatismo (1 paciente) y cirugía abdominal (1 paciente).

Asimismo, la determinación de colesterol en LP se limitó a 368 pacientes; se observaron elevaciones por encima de 60 mg/dl en todo el espectro de exudados y en el 12% de trasudados. Finalmente, destacamos que en los DP malignos la citología fue positiva en 273 de 444 (61%) pacientes. El porcentaje de positividad aumentó de forma significativa en aquellos LP de causa maligna con pH  $\leq 7.2$  (19/23, 83% frente a 211/349; 60%,  $p = 0.044$ ) o con glucosa  $\leq 60$  mg/dl (29/34, 85% frente a 238/402; 59%,  $p = 0.003$ ).

## Discusión

De este estudio se pueden deducir algunas consideraciones prácticas en la interpretación de los datos bioquímicos del LP obtenido mediante toracocentesis. La presencia de un LP hemático (hematíes  $\geq 10 \times 10^9/l$ ) tiene escasa relevancia diagnóstica, ya que el 15% de los trasudados y un tercio de los exudados lo son. No obstante, cifras muy elevadas de hematíes en LP acotan el espectro etiológico a las neoplasias, los traumatismos, el TEP y la neumonía, en concordancia con otros estudios.<sup>3,6</sup> Mayor significación parece tener la presencia de un recuento leucocitario elevado ( $\geq 10 \times 10^9/l$ ) en el LP. Se observó rara vez en exudados tuberculosos y malignos, pero fue un dato característico del DPP, especialmente en la fase de empiema. Cuando en el recuento celular diferencial predominan los neutrófilos, las etiologías posibles son muy variadas, si bien por su mayor prevalencia global en la serie, el 45% de estos casos se debieron a neumonías y el 17% a neoplasias. En los trasudados, la neutrofilia no tiene mayor trascendencia ya que puede estar presente en el 18% de casos, mientras que en los exudados indica inflamación aguda del espacio pleural. Por el contrario, el cáncer y la tuberculosis son responsables de al menos dos terceras partes de los exudados con predominio de linfocitos en LP, hallazgos que concuerdan con los descritos previamente.<sup>3</sup>

Antes de la descripción de los criterios de Light, valores de proteínas pleurales superiores a 30 g/l servían para identificar exudados.<sup>6</sup> En consecuencia, no sorprende que en nuestra serie se hallaran muy pocos trasudados con niveles elevados de proteínas en LP, si bien este parámetro no distinguió entre las diferentes causas de exudado. No obstante, conviene destacar que cerca de tres cuartas partes de los LP tuberculosos presentaron concentraciones de proteínas superiores a 50 g/l, una característica constatada ya en otras series.<sup>8</sup>

La existencia de un LP con un contenido bajo de glucosa ( $\leq 60$  mg/dl) indica que el paciente padece probablemente uno de los siguientes trastornos: DPP, tuberculosis o DP maligno. Aunque se describió que el 80% de los sujetos con pleuritis reumatoidea tienen cifras de glucosa en LP inferiores a 50 mg/dl,<sup>9</sup> el único paciente con artritis reumatoidea de nuestra serie tuvo cifras normales. Las causas de acidosis pleural son similares a las que producen descensos de la glucosa en LP, aunque el porcentaje de tuberculosos con pH bajo fue

significativamente menor que el de aquellos con valores de glucosa pleural disminuida (9% vs. 26%,  $p < 0.001$ ). En la actualidad, el interés del pH pleural es doble: influye en la decisión de drenar un DPP<sup>10-12</sup> y es un predictor de escasa supervivencia y respuesta a la pleurodesis en los DP malignos.<sup>13</sup> La LDH pleural se elevó en una proporción significativa de exudados, independientemente de su origen, por lo que resulta poco útil en el diagnóstico diferencial, si exceptuamos los valores extremos, típicos de los empiemas. Algunos trabajos muestran que la medición de las isoenzimas de la LDH en LP sí podría tener cierto valor cuando las posibilidades diagnósticas que se barajan son la insuficiencia cardíaca, la neumonía o la neoplasia.<sup>14,15</sup>

La ADA pleural se considera un marcador muy valioso de tuberculosis, al menos en los países con una alta prevalencia de la enfermedad.<sup>16,17</sup> En nuestra serie su sensibilidad para diagnosticar dicha infección fue del 93%, cuando se seleccionó un valor de corte igual o superior a 40 U/l. Conviene destacar que una tercera parte de DPP (64% en el caso de los empiemas) y un 6% de DP malignos pueden presentar niveles altos de ADA. El diagnóstico diferencial entre el DP tuberculoso y el DPP es generalmente sencillo desde el punto de vista clínico, amén de la apariencia purulenta o de las características de exudado polimorfonuclear que ofrecen estos últimos.<sup>11</sup> Más difícil puede resultar diferenciar una tuberculosis de un DP maligno cuando la citología no ofrece resultados definitivos. Sin embargo, algunos estudios demostraron que menos del 4% de los exudados linfocitarios tienen elevaciones falsas de ADA.<sup>18,19</sup>

No se considera indicada la medición rutinaria de los niveles de amilasa en LP, a menos que exista sospecha de enfermedad pancreática o de rotura esofágica,<sup>20</sup> situaciones en las que el hallazgo de cifras pleurales elevadas de dicha enzima sustenta fuertemente el diagnóstico. A pesar de esta consideración, la causa más frecuente de DP rico en amilasa es la neoplasia. En nuestra serie, un 15% de sujetos con DP maligno tenían concentraciones elevadas de amilasa pleural, por lo que dicha etiología representó el 30% de todos los DP ricos en amilasa. Estos porcentajes fueron del 13% y 61%, respectivamente, en un estudio de 66 LP con amilasa elevada descritos por Villena y col.<sup>21</sup>

El hallazgo de cifras elevadas de colesterol pleural en las diferentes causas de exudado no fue, en absoluto, inesperado. El colesterol en el LP se considera un parámetro útil para discriminar entre trasudados y exudados.<sup>22,23</sup> De hecho, la combinación de colesterol y LDH pleurales podría distinguir ambos tipos de DP con una eficacia similar a los criterios de Light, aunque si se quiere evitar una venopunción es preferible la combinación de proteínas y LDH pleural, a tal efecto.<sup>1</sup>

Por último, en esta investigación el rendimiento de la citología para diagnosticar malignidad fue del 61%, acorde con lo descrito por otros autores.<sup>24</sup> Destaca la mayor sensibilidad del estudio citológico en aquellos DP malignos con cifras de pH o glucosa disminuidas en el LP. Este hecho fue constatado ya por Rodríguez Panadero y López Mejías,<sup>25</sup> que describieron citologías positivas en 14 de 16 (87%) pacientes con DP maligno y glucosa en LP  $\leq 60$  mg/dl, en comparación con 30 de 61 (49%) DP malignos que mostraban cifras de glucosa pleural normales. Igualmente encontraron diferencias significativas en la positividad citológica de LP con pH inferior (14/18, 78%) o superior a 7.3 (22/46, 48%). Probablemente, la alta frecuencia de citologías positivas en DP malignos con un contenido bajo de pH y glucosa refleja la mayor carga tumoral en el espacio pleural de este subgrupo de pacientes.

En conclusión, la consideración de determinados valores de corte en los parámetros bioquímicos que rutinariamente se analizan en el LP puede resultar de ayuda para estrechar el diagnóstico diferencial de un DP. De este modo, un DP francamente hemático o con amilasa elevada sugiere malignidad; el alto contenido de leucocitos, predominio de neutrófilos, cifras bajas de pH y glucosa y elevadas de LDH y ADA son características de muchos DPP y empiemas; los DP linfocitarios con contenido elevado de proteínas y ADA plantean la posibilidad de una tuberculosis; los trasudados son un grupo bien definido de DP con una baja concentración de proteínas y colesterol en el LP. Sin embargo, se deben considerar las numerosas excepciones a estas características generales, expuestas en el presente estudio.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 17/3/2005 - Aprobación: 27/7/2006

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008

## Bibliografía

- Porcel JM, Peña JM, Vicente de Vera MC, Esquerda A. Revaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales. *Med Clin (Barc)* 126:211-3, 2006.
- Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006 (en prensa).
- Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 132:854-60, 1973.
- Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO<sub>2</sub>. *Chest* 64:591-6, 1973.
- Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 225:257-60, 1973.
- Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Light RW, Gary Lee YC. *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold, 2003.
- Haro M, Ruiz Manzano J, Gallego M, Abad J, Manterola JM, Morera J. Tuberculosis pleural: análisis de 105 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 14:285-89, 1996.
- Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 128:764-8, 1971.
- Sahn SA. Clinical value of pleural fluid pH. *International Pleural Newsletter* 1(2):4-5, 2003.
- Light RW, Porcel JM. Derrame pleural paraneumónico y empiema. *Med Clin (Barc)* 115:384-91, 2000.
- Porcel JM, Rodríguez Panadero F. ¿Cuándo y cómo drenar un derrame pleural? *Med Clin (Barc)* 118:265-7, 2002.
- Rodríguez Panadero F. Pleurodesis. In: Bouros D (ed). *Pleural Disease*. New York: Marcel Dekker, pp 479-503, 2004.
- Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O y col. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer* 54:507-11, 1984.
- Lossos IS, Breuer R, Intrator O, Sonenblick M. Differential diagnosis of pleural effusion by lactate dehydrogenase isoenzyme analysis. *Chest* 111:648-51, 1997.
- Valdés L, Alvarez D, San José E y col. Tuberculous pleurisy. A study of 254 cases. *Arch Intern Med* 158:2017-21, 1998.
- Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 9:CR175-80, 2003.
- Lee YCG, Rogers JT, Rodríguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 120:356-361, 2001.
- Porcel JM, Vives M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 121:1379-80, 2002.
- Branca P, Rodríguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 161:228-32, 2001.
- Villena V, Pérez V, Pozo F y col. Amylase levels in pleural effusions. A consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 121:470-4, 2002.
- Gázquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. *Respir Med* 92:762-5, 1998.
- Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem* 38:671-5, 2001.

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Presión de Pulso en la Arteria Pulmonar y Mortalidad en la Hipertensión Arterial Pulmonar

Blyth K, Syeed R, Peacock A y colaboradores

Western Infirmary, Glasgow, Reino Unido

[Pulmonary Arterial Pulse Pressure and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension]

**Respiratory Medicine** 101(12):2495-2501, Dic 2007

*La presión de pulso en la arteria pulmonar no representa un factor predictivo independiente de mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a pesar de que se correlaciona con la rigidez vascular.*

El remodelamiento vascular es un hallazgo característico en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aunque el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) es un requisito imprescindible para establecer el diagnóstico de HAP, el pronóstico asociado con una PAP media elevada en el momento del diagnóstico no se conoce con precisión. Algunos grupos no encontraron una asociación entre la PAP media y la supervivencia, mientras que otros sugirieron que esta alteración conferiría mayor riesgo de muerte prematura. Además, en un trabajo se encontró una relación aparentemente paradójica entre la PAP basal baja y la mortalidad precoz.

Es sabido que la supervivencia en pacientes con HAP depende casi por completo de la función del ventrículo derecho (VD). La PAP media es el componente constante de la presión de carga y refleja las condiciones de flujo dentro de los vasos de resistencia distales del pulmón. El otro componente es el pulsátil, que denota los efectos combinados de la disfunción del VD y de la menor elasticidad en la circulación pulmonar. Este componente se suele describir como la presión de pulso en la arteria pulmonar (PPAP). A partir de los resultados de los estudios en animales se sabe que la PPAP aumenta a medida que la HAP progresa. Por su parte, los estudios más recientes (entre ellos, la investigación Framingham) mostraron una correlación lineal entre la presión de pulso arterial sistémica y la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En opinión de los autores, el aumento de la PPAP también podría predecir la mortalidad en pacientes con HAP, teoría que evaluaron en este trabajo.

#### Pacientes y métodos

La revisión retrospectiva de la base de datos *Scottish Pulmonary Vascular Unit* permitió identificar 67 pacientes con diagnóstico de HAP entre 1996 y 2004. Se excluyeron los individuos con HAP secundaria a otras causas. La población de estudio estuvo integrada por 33 pacientes con HAP idiopática (HAPI); el resto tenía HAP en el contexto de enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC). Tres sujetos tenían clase funcional NYHA I; 21 tenían clase II, 28, clase III y 15 tenían una clase funcional IV.

Todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo del corazón derecho y a una prueba de caminata de 6 minutos. Se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: presión media en la arteria pulmonar, PAP sistólica, PAP diastólica, presión en la aurícula derecha, saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta, presión de oclusión en la arteria pulmonar, resistencia

pulmonar total y los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos. Se calculó el coeficiente de la circulación pulmonar alfa para describir las propiedades de distensión vascular en la HAP.

#### Resultados

Durante el período de estudio, el 43% de los pacientes (29 de 67) falleció. La supervivencia de los sujetos con HAPI y de los enfermos HAP-ETC fue similar. Todos los fallecimientos se consideraron relacionados con la enfermedad. En la población global, el tiempo de seguimiento fue de 26 meses en promedio. La PPAP media fue de 49 mm Hg. El coeficiente alfa no presentó una distribución normal; la mediana fue de 0.036 (log alfa: -1.434).

La población se clasificó arbitrariamente en 3 grupos según la PPAP. El índice de mortalidad a los 5 años fue más alto en los pacientes con PPAP intermedia; los índices fueron de 40%, 91% y 54% en los pacientes con PPAP baja, intermedia y alta, respectivamente. El índice de riesgo (*hazard ratio* [HR]) de mortalidad en los sujetos de la categoría intermedia (44 a 54 mm Hg) fue más de 4 veces más alto respecto de los pacientes en la categoría de PPAP baja (43 mm Hg o menos: HR de 4.4;  $p = 0.004$ ). Aunque la mortalidad a los 5 años pareció mayor en los pacientes con presión de pulso alta (54%) en comparación con aquellos con presión de pulso baja (40%), el HR de muerte no difirió significativamente entre los 2 grupos. El coeficiente alfa disminuyó a medida que la PPAP aumentó (0.048 en el grupo de presión baja; 0.037 en el grupo de presión intermedia y 0.028 en el grupo de presión alta). No se encontró correlación alguna entre la presión de pulso y el índice cardíaco (IC),  $r = -0.148$ ;  $p = 0.24$ ). El IC medio tendió a ser más bajo en los pacientes con PPAP intermedia en comparación con aquellos con PPAP baja o alta. Cuando se utilizó la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta (como un marcador alternativo de la función del VD) se observaron los mismos resultados. El análisis multivariado mostró que el IC, la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta y la distancia de caminata en 6 minutos brindaron la mejor información en términos de pronóstico. La PPAP no brindó un beneficio adicional.


#### Discusión

En este estudio, la PPAP mostró una correlación lineal con el grado de rigidez en la circulación pulmonar. Sin embargo, este parámetro no repercutió de manera directa sobre la tasa de mortalidad. La PPAP se correlacionó poco con el IC y no tuvo valor predictivo cuando se la analizó como un parámetro independiente. En cambio, los hallazgos ponen de manifiesto una vez más la importancia del IC, de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta y del rendimiento en la prueba de caminata de 6 minutos, parámetros que se correlacionan directamente con la función del VD y que, por lo tanto, brindan la mayor información predictiva pronóstica.

Debe destacarse que, en el presente estudio, la mortalidad fue más alta en los pacientes con PPAP intermedia, tal vez porque en este grupo la funcionalidad del VD estuvo más comprometida, a juzgar por el IC y por la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta. En opinión de los autores, la disfunción del VD fue el principal determinante de la mortalidad, tal como se observó en estudios previos en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y en enfermos con diabetes tipo 2. En estos sujetos, la disfunción del

ventrículo izquierdo se asoció con índices desproporcionadamente elevados de mortalidad en relación con la presión de pulso sistémica. Asimismo, en un estudio previo, la PAP se asoció con la mortalidad precoz y se atribuyó a la disfunción del ventrículo derecho. En conclusión, la PPAP no es un buen parámetro predictivo de mortalidad en los pacientes con HAP y por lo tanto no debería ser empleada con este propósito.

Por su parte, los resultados ponen de manifiesto la complicada relación que existe entre los componentes de la PAP, la función del VD y la mortalidad. Las mediciones integradas que permiten conocer las propiedades elásticas en la circulación pulmonar y la funcionalidad del VD (por ejemplo, mediante la valoración de la capacitancia arteriolar pulmonar) podrían ser de gran ayuda en el estudio de estos pacientes, comentan por último los expertos.

 **Información adicional**  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/94429

## 2 - Tratamiento Farmacológico para la Hipertensión Arterial Pulmonar

Sastry B

CARE Hospitals, Hyderabad, India

[Pharmacologic Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension]

Current Opinion in Cardiology 21(6):561-568, Nov 2006

*En esta reseña se describen los avances terapéuticos recientes para la hipertensión arterial pulmonar.*

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define por una presión arterial pulmonar media mayor o igual a 25 mm Hg en reposo, o a 30 mm Hg con el ejercicio. La HAP idiopática (HAPI), la HAP familiar, la HAP asociada con enfermedades del colágeno, con trastornos sistémicos pulmonares congénitos, con hipertensión portal, con infección por VIH, con drogas o con toxinas, entre otras afecciones, la HAP asociada con el compromiso capilar o venoso significativo y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, se clasificaron en conjunto, por sus similitudes clínicas y por su respuesta al tratamiento, como HAP. El pronóstico de la HAP era adverso, con una supervivencia promedio de 2.8 años, cuando no se disponía de tratamientos eficaces. Los avances en la terapia médica en los últimos años produjeron una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes con HAP. En esta reseña se describen los avances terapéuticos recientes para esta enfermedad.

### Fisiopatología

La disfunción endotelial es una característica clave de la HAP y se debe a alteraciones en la prostaciclina, el óxido nítrico, la endotelina, los canales de potasio de la membrana celular, en diferentes receptores de superficie celulares y en sus vías de señales intracelulares o de factores nucleares. Esto provoca vasoconstricción persistente, remodelación vascular y HAP. En ausencia de una etiología reversible identificable, específica para la HAP, el tratamiento está dirigido contra los mecanismos fisiopatológicos.

La terapia convencional con digoxina, diuréticos y oxígeno tiene un papel limitado ya que, si bien puede brindar algún alivio sintomático, no altera significativamente la historia natural de la enfermedad.

### Bloqueantes de los canales de calcio

Estos agentes son útiles en los pacientes con respuesta a la prueba de vasodilatación aguda. Sólo el 12% de los sujetos con

HAP tienen respuesta a esta prueba. Los beneficios sobre la supervivencia se observaron en los pacientes a través de la disminución de la presión arterial pulmonar media en más de 10 mm Hg con respecto a los valores iniciales y un valor absoluto menor de 40 mm Hg, con aumento del gasto cardíaco o sin cambios en éste, bajo la terapia vasodilatadora. El tratamiento empírico puede ser perjudicial y debe evitarse.

### Anticoagulantes orales

Según escasos estudios no controlados, los anticoagulantes orales se usan con frecuencia para evitar la trombosis.

### Prostanoides

Los prostanoides son análogos de la prostaciclina que actúan sobre los receptores de la superficie celular y aumentan la concentración intracelular de AMPc. La prostaciclina es un vasodilatador con propiedades antiproliferativas y de antiagregación plaquetaria, cuyos niveles están disminuidos en la HAP. Los diferentes tipos de prostanoides utilizados para el tratamiento de la HAP comprenden el epoprostenol, el treprostinil, el iloprost y el beraprost.

### Epoprostenol

Tiene una vida media corta y debe administrarse en infusión intravenosa continua. Esta droga mejoró la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos, la hemodinamia y la supervivencia. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el epoprostenol para los pacientes con HAP y con síntomas de clase III y IV. Este fármaco es el agente de elección en los sujetos con síntomas de clase IV y constituye la terapia de rescate en aquellos que no responden a otras drogas. La infusión de epoprostenol mejoró la supervivencia y la calidad de vida. Los efectos adversos incluyen insuficiencia cardíaca por gasto cardíaco alto, sofocos, diarrea, trombocitopenia y dolor en los pies. El epoprostenol es oneroso y puede producir complicaciones graves asociadas con el catéter, como sepsis y trombosis.

### Treprostinil

Tiene una vida media más prolongada que el epoprostenol y es estable a temperatura ambiente. El treprostinil debe ser preparado cada 48 horas (el epoprostenol se prepara cada 24 horas) y puede administrarse por vía subcutánea, por vía inhalatoria o por vía intravenosa, con efectos beneficiosos. El treprostinil fue aprobado para el tratamiento de la HAP de clases funcionales II, III y IV. Tanto la eficacia como el dolor en el sitio de la infusión se correlacionaron con la dosis de la droga infundida. La eficacia también se relacionó con la gravedad de la enfermedad al inicio; a mayor gravedad, mayor beneficio. La droga produjo una mejoría en la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos y en los parámetros hemodinámicos. El cambio de la infusión intravenosa continua de epoprostenol a treprostinil subcutáneo probó ser factible y seguro.

### Iloprost

Es un prostanoides que puede administrarse por vía oral, por vía inhalatoria o por vía intravenosa; fue aprobado por la FDA en 2004. En un ensayo aleatorizado y controlado, el iloprost mejoró significativamente la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos y la clase funcional. No obstante, el efecto sobre la hemodinamia es transitorio y debe administrarse con frecuencia, ya que se requieren de 6 a 9 nebulizaciones (de 10 a 12 minutos cada una) por día. Si bien los efectos adversos fueron tos, cefaleas y sofocos, en general el iloprost fue bien tolerado. Este fármaco es útil en la HAPI y en la hipertensión pulmonar tromboembólica, aunque su papel como monoterapia es limitado.

### Beraprost

Es un análogo químicamente estable que puede administrarse por vía oral. Los estudios clínicos que incluyeron pocos pacientes demostraron una mejoría en la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos y en la clase funcional. En un análisis retrospectivo se observó mejoría en la supervivencia.



### Bosentano

La HAP se asoció con niveles aumentados de endotelina-1, un péptido vasoactivo liberado por las células endoteliales vasculares pulmonares, con efectos vasoconstrictores y proliferativos potentes. El bosentano actúa sobre los receptores  $ET_A$  y  $ET_B$ . Los receptores  $ET_A$  median la vasoconstricción, mientras que los  $ET_B$  son mediadores de la vasodilatación además de la vasoconstricción. El bosentano es un antagonista dual, con más afinidad por los receptores  $ET_A$ . El uso de esta droga reduce la vasoconstricción pulmonar y tiene efectos favorables sobre la remodelación vascular. En 2 ensayos aleatorizados y controlados, el bosentano mejoró la clase funcional, la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos y evitó el empeoramiento clínico en pacientes con HAP. La disminución en la resistencia vascular pulmonar y el incremento en el gasto cardíaco se mantuvieron durante 1 año. La eficacia del bosentano también se comprobó en adultos y en niños con HAP debida a derivaciones congénitas de izquierda a derecha, en pacientes con hipertensión portopulmonar y en aquellos con hipertensión pulmonar tromboembólica inoperable. El bosentano se administra en dosis de 62.5 mg a 125 mg dos veces por día. Se informaron casos de alteraciones en la función hepática dependientes de la dosis pero reversibles, en hasta el 10% de los pacientes. Otros efectos adversos comprenden: cefaleas, nasofaringitis, sofocos, edema de los miembros inferiores, hipotensión, palpitaciones, dispepsia, fatiga y prurito. La droga es segura en los niños. Cuando se emplea bosentano es necesaria la utilización de métodos anticonceptivos.

El ambrisentán y el sitaxentán son bloqueantes específicos del receptor tipo A y pueden administrarse una vez por día. La hepatotoxicidad es menos frecuente. En un estudio a doble ciego, el ambrisentán mejoró los síntomas, la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos y los parámetros hemodinámicos. El sitaxentán en una dosis única de 100 mg por día demostró un efecto favorable comparado con placebo y con el bosentano en dosis de 125 mg dos veces por día, con mejoría en la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos, en la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos, pero no en el consumo máximo de oxígeno.

### Sildenafil

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5. La inhibición de esta enzima produce incremento en las concentraciones de GMPc en el músculo liso de los vasos con la consiguiente vasodilatación. Dado que esta isoenzima está presente en altas concentraciones en los vasos pulmonares, el sildenafil provoca vasodilatación pulmonar en pacientes con HAP. Esta droga produce poca caída en la presión arterial sistémica. Diversos ensayos aleatorizados controlados y no controlados probaron la utilidad del sildenafil en el tratamiento de la HAP. Debido a los resultados de un estudio a doble ciego, controlado y aleatorizado que comparó el sildenafil en dosis de 20, 40 y 80 mg tres veces por día con placebo en 278 pacientes sintomáticos con HAP, la FDA aprobó la droga en dosis de 20 mg tres veces por día para la terapia de la HAP de cualquier clase funcional. En este ensayo, el sildenafil mejoró la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos, redujo la presión arterial pulmonar y mejoró la clase funcional significativamente. La droga fue bien tolerada y se observaron efectos adversos menores como sofocos, dispepsia y diarrea. En un ensayo de extensión no controlado, la supervivencia a 1 año fue del 97% comparada con la supervivencia esperada del 71%. En un estudio con pocos pacientes se demostró que el sildenafil y el bosentano fueron igualmente eficaces. En otro ensayo, se encontraron efectos beneficiosos del inhibidor de la fosfodiesterasa 5, tadalafil, administrado una vez por día, en un individuo con HAP.

### Mesilato de imatinib

El imatinib es un bloqueante de los receptores de tipo tirosina quinasa que evita la fosforilación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, e inhibe las señales que evitan y revierten la proliferación de las células del músculo liso. Se informó la reversión de la HAP experimental con el imatinib en 2 diferentes modelos con ratas. También, se comunicó la mejoría clínica con el mesilato de imatinib en un paciente que no respondió al sildenafil, al bosentano ni al iloprost inhalatorio.

### Terapia combinada

La combinación de drogas puede mejorar los síntomas y la supervivencia de los pacientes. Las terapias combinadas incluyen drogas diferentes, principalmente del grupo de las prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost), de las endotelinas (bosentano, sitaxentán, ambrisentán) y del óxido nítrico (sildenafil). La combinación de sildenafil e iloprost inhalatorio produce una vasodilatación pulmonar más potente que estos agentes por separado. El agregado de sildenafil fue beneficioso en los individuos que experimentaron deterioro bajo la terapia con iloprost o con bosentano. El agregado de sildenafil en los pacientes en tratamiento con infusión intravenosa de epoprostenol y de treprostinil mejoró significativamente la capacidad de ejercicio y, en unos pocos casos, pudo evitarse el trasplante pulmonar. El agregado de bosentano parece ser de ayuda en los pacientes tratados con prostanoides, con mejoría de la clase funcional, de la prueba de la caminata de los 6 minutos y de la función ventricular derecha. Los regímenes combinados fueron bien tolerados. La estrategia del agregado secuencial de drogas parece ser útil y es necesario compararla con la de comenzar la terapia concomitantemente con drogas de diferentes grupos.

### Supervivencia en la HAP

La supervivencia en la HAP mejoró notablemente en las últimas 2 décadas con la introducción de los prostanoides y el bosentano y, más tarde, del sildenafil. Con la combinación de agentes eficaces como el bosentano, el sildenafil y otros análogos de la prostaciclina no parenterales y la elaboración de nuevos agentes terapéuticos, la supervivencia puede mejorar aun más y la necesidad de la infusión continua de prostaciclina o sus análogos puede desaparecer eventualmente.

### Investigaciones futuras

El desarrollo de moléculas dirigidas a las alteraciones fisiopatológicas es la meta de las investigaciones futuras. Los modelos experimentales se asemejan poco a la enfermedad humana y muchas drogas que son eficaces en los modelos con ratas no fueron útiles o tuvieron poca eficacia en los seres humanos. Dadas las alteraciones en los canales de potasio de la membrana celular, los activadores de estos canales como el nicorandil y el dicloroacetato pueden ser útiles. El péptido intestinal vasoactivo es deficiente en los pacientes con HAP. Su infusión fue eficaz en la reducción de la presión arterial pulmonar y mejoró el gasto cardíaco. Es necesaria la realización de más estudios para establecer su papel exacto.

### Conclusión. Algoritmo terapéutico

En los últimos años se estableció el papel de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la HAP. Con las drogas más nuevas y sus combinaciones, la supervivencia mejoró significativamente. El imatinib parece promisorio y es necesaria la realización de estudios clínicos para definir su papel. Las estrategias de combinación de drogas deben ser establecidas.

Sobre la base de los hallazgos recientes, el autor propone el siguiente algoritmo terapéutico: terapia médica para la HAP: anticoagulantes orales  $\pm$  diuréticos  $\pm$  digoxina. Realización de la prueba de vasodilatación aguda en pacientes sin insuficiencia cardíaca. En aquellos que respondieron, emplear bloqueantes de los canales de calcio y, si la respuesta es sostenida, continuar con la terapia con estos bloqueantes. En los pacientes sin

respuesta a la prueba vasodilatadora aguda, aquellos con insuficiencia cardíaca y los sujetos sin respuesta sostenida a los bloqueantes de los canales de calcio se recomienda la terapia con sildenafil en los casos con clase funcional I; sildenafil y treprostínil en aquellos con clase funcional II, y sildenafil, bosentano, treprostínil, epoprostenol, iloprost y beraprost en los sujetos con clases funcionales III y IV. En caso de empeoramiento de las variables pronósticas, agregar a la terapia agentes de otros grupos.

 + Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/95254

### 3 - Hallazgos en la Tomografía Computarizada de Alta Resolución en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada con Esclerodermia Sintomática

Goldin J, Lynch D, Tashkin D y colaboradores

University of California, Los Angeles; National Jewish Medical and Research Center, Denver, EE.UU.

[High-Resolution CT Scan Findings in Patients with Symptomatic Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease]

Chest 134(2):358-367, Ago 2008

*La fibrosis pulmonar y las opacidades en «vidrio esmerilado» son los hallazgos más comunes en la tomografía computarizada en pacientes con esclerodermia sintomática.*

El compromiso pulmonar, habitualmente como neumonía intersticial inespecífica (NII), es una complicación grave en muchos pacientes con esclerodermia, una enfermedad infrecuente del tejido conectivo. La NII se refleja en la tomografía computarizada como fibrosis pulmonar (engrosamiento reticular intersticial, bronquiectasias por tracción) o como opacidades en «vidrio esmerilado» (aumento de la atenuación pulmonar sin trastornos de la arquitectura). La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) revela anomalías pulmonares en el 60% al 90% de los pacientes con esclerodermia. No obstante, señalan los autores, en numerosas series estudiadas con anterioridad, la TCAR no se realizó de manera sistemática. En esta investigación, los investigadores analizan los hallazgos en la TCAR en una muestra de enfermos con esclerodermia y compromiso pulmonar, participantes del *Scleroderma Lung Study* (SLS).

#### Materiales y métodos

El SLS es una investigación multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego y controlada en la cual se evaluó la eficacia de la ciclofosfamida administrada por vía oral, en pacientes con alveolitis sintomática asociada con esclerodermia. A todos los participantes se les realizó una TCAR. La presencia de cualquier opacidad en «vidrio esmerilado» en la tomografía, independientemente de otras anomalías o la alveolitis según los resultados del lavado broncoalveolar (3% o más de neutrófilos o 2% o más de eosinófilos) fueron los requisitos para ingresar al SLS. Los enfermos cumplían además los criterios para el diagnóstico de esclerodermia propuestos por la *American Rheumatism Association*. En la esclerodermia limitada, el compromiso de la piel abarcó las extremidades por debajo de los codos y de las rodillas y por encima de las clavículas, mientras que en la forma difusa dicho compromiso afectó la parte proximal de las extremidades o el torso. Luego de un año, los enfermos fueron sometidos nuevamente a una TCAR. Aunque los profesionales que informaron los estudios conocían la enfermedad de los pacientes, desconocían los

hallazgos clínicos y los resultados del lavado broncoalveolar.

Para la estandarización, cada pulmón se dividió en 3 zonas: superior, media e inferior. La magnitud del compromiso pulmonar en cada una de las 6 regiones se cuantificó en una escala de 0 a 4 puntos: 0 = ausencia de trastornos; 1 = compromiso del 1% al 25%; 2 = compromiso del 26% al 50%; 3 = compromiso del 51% al 75% y 4 = compromiso del 76% al 100%. En el estudio actual, los patrones considerados en la TCAR fueron las opacidades en «vidrio esmerilado puras» (aumento de la atenuación pulmonar sin retículo intersticial y sin trastornos de la arquitectura; esta definición fue por lo tanto diferente de la que se aplicó como criterio de inclusión en el SLS: cualquier opacidad en «vidrio esmerilado»); la fibrosis pulmonar (engrosamiento intersticial reticular intralobular, bronquiectasias por tracción); la imagen quística en «panal de abejas» o el enfisema.

A todos los pacientes se les realizó espirometría y se les midió la capacidad pulmonar total (CPT) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDCO), según los criterios de la *American Thoracic Society*. También se realizó lavado broncoalveolar.

#### Resultados

El SLS incluyó 162 enfermos con esclerodermia de 51 años en promedio. El 40% presentaba esclerodermia limitada mientras que el 60% restante tenía diagnóstico de la forma difusa de la enfermedad. A 68 pacientes se les realizó TCAR y a 53, lavado broncoalveolar. En relación con la sintomatología, el 100% de los enfermos refería disnea (un criterio de inclusión), el 67.9% presentaba tos y el 46.1% tenía expectoración. El 79% de los participantes tenía más de dos síntomas. La mayoría de los pacientes no fumaba; sólo 24 eran ex fumadores luego de haber fumado durante 23 años en promedio. La producción de esputo fue un hallazgo más frecuente entre los participantes del SLS respecto de la población general con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial asociada. En opinión de los autores, este síntoma pudo obedecer a aspiración secundaria al reflujo gastroesofágico, a la acumulación de moco o a un trastorno en la depuración ocasionado por las bronquiectasias por tracción.

En 156 enfermos, la TCAR fue aceptable; en 77 pacientes (49.7%) se observaron opacidades en «vidrio esmerilado» en ausencia de trastornos en la arquitectura. En el 92.9% de los casos se identificó fibrosis pulmonar y en el 37.2% de los participantes se observó una imagen en «panal de abejas». La frecuencia de opacidades en vidrio esmerilado fue semejante en los pacientes con esclerodermia limitada o difusa pero el puntaje basal de fibrosis pulmonar resultó significativamente más alto en los enfermos con esclerodermia limitada ( $p = 0.046$ ). Los profesionales coincidieron bastante bien en la detección de las opacidades en «vidrio esmerilado» y de la fibrosis pulmonar; en cambio en la identificación de una imagen en «panal de abejas», la coincidencia fue menor.

Los trastornos pulmonares fueron más frecuentes en las regiones inferiores, sin predominio derecho ni izquierdo. El compromiso (cualquier patrón) fue de igual magnitud en las zonas inferiores del pulmón derecho y del pulmón izquierdo. El riesgo de progresión de la enfermedad no fue significativo en ninguna de las 6 zonas pulmonares, independientemente del puntaje inicial de fibrosis. Tampoco se registraron diferencias importantes en el agravamiento de la fibrosis pulmonar entre los enfermos con esclerodermia difusa o limitada.

La fibrosis pulmonar y la magnitud del trastorno en la TCAR no se correlacionaron con la edad, el sexo o la duración de la enfermedad. Sin embargo, la imagen en «panal de abejas» fue significativamente más frecuente en los enfermos con esclerodermia limitada en comparación con los pacientes con esclerodermia difusa ( $p = 0.034$  para la región media derecha,  $p = 0.048$  para la región superior izquierda y  $p = 0.0007$  para la región media izquierda). El riesgo de una imagen en «panal de abejas» con un puntaje de más de 1 en los pacientes con esclerodermia limitada fue 3, 5 y 6 veces superior en las zonas media derecha, superior izquierda y media izquierda,

respectivamente. No se comprobó ninguna correlación entre el patrón tomográfico (opacidades en «vidrio esmerilado» o imagen en «panal de abejas») o la magnitud del daño y la edad, el sexo, la duración de la enfermedad o el antecedente de tabaquismo. Las opacidades en «vidrio esmerilado» no se asociaron con ninguna de las mediciones de los exámenes funcionales; en cambio, la fibrosis se relacionó de manera negativa con la capacidad vital forzada, con la CDCO y con la CPT y de forma positiva con el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada.

El tiempo promedio que transcurrió entre la TCAR y el lavado broncoalveolar fue de 17 días. El 91.4% de los enfermos fue sometido a ambos procedimientos mientras que en el 8.6% sólo se efectuó tomografía. En el 2.5% de los pacientes, el lavado broncoalveolar no pudo ser analizado.

El 70.1% de los participantes presentó signos de alveolitis a juzgar por los resultados del lavado broncoalveolar. Entre los 102 enfermos con un estudio positivo, el 55.9% tenía opacidades en «vidrio esmerilado» y el 44.1% no presentaba este patrón en la tomografía. En el 59.7% de los casos, los resultados de la tomografía y del lavado broncoalveolar coincidieron. Se constató una correlación significativa moderada entre los resultados del lavado broncoalveolar y la imagen tomográfica (en «vidrio esmerilado» o en «panal de abejas»;  $r = 0.28$ ,  $p < 0.01$  y  $r = 0.16$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente). En el lavado broncoalveolar sólo se encontraron diferencias leves entre los enfermos con esclerodermia difusa o con la forma limitada de la enfermedad.

### Discusión

Este estudio revela que la TCAR es de gran valor para detectar y caracterizar el compromiso pulmonar en enfermos con esclerodermia. Los hallazgos tomográficos fueron semejantes a los que se encuentran en pacientes con NII idiopática.

En el SLS, la fibrosis pulmonar y las opacidades en «vidrio esmerilado» fueron los trastornos más frecuentes. En el 37.2% de los casos se detectó una imagen en «panal de abejas», coincidentemente con lo registrado en un estudio previo (35.8%) pero mayor que el referido por otro grupo de investigadores (11%). Debido a que, por lo general, la imagen en «panal de abejas» es un signo de neumonía intersticial común, los hallazgos del estudio sugieren que en los enfermos con esclerodermia existe una combinación (o una superposición) de dicho tipo de neumonía y de NII, tal como lo sugirieron algunas investigaciones anatomopatológicas.


En el SLS, la magnitud de la fibrosis pulmonar en las tomografías iniciales predijo la respuesta a la ciclofosfamida y el índice de progresión en ausencia de tratamiento activo, recuerdan los autores. De hecho, la respuesta a la terapia inmunosupresora fue mayor en los pacientes con fibrosis pulmonar más extensa. No obstante, añaden, el papel de la tomografía computarizada en el monitoreo de la progresión de la esclerodermia todavía no se definió con exactitud.

Los resultados de algunos trabajos sugirieron que la imagen «en vidrio esmerilado» suele asociarse con alveolitis en el lavado broncoalveolar. Sin embargo, en el SLS se observó una correlación muy débil entre ambos, hallazgo que pone en duda la utilidad del procedimiento en estos pacientes.

Aunque habitualmente se considera que el compromiso pulmonar es más frecuente en los enfermos con esclerodermia difusa grave, los resultados del SLS fueron diferentes. De hecho, si bien los dos grupos de pacientes no difirieron en términos de la función pulmonar basal, los individuos con esclerodermia limitada tuvieron fibrosis pulmonar más extensa, tal vez como consecuencia de la demora en el diagnóstico del

compromiso respiratorio. Más aun, el índice de progresión de la enfermedad pulmonar intersticial fue semejante en los pacientes con esclerodermia limitada o con esclerodermia difusa después de considerar las diferencias basales, en términos de la fibrosis pulmonar. La capacidad vital forzada y la fibrosis pulmonar son los parámetros con mayor valor predictivo de declinación de la funcionalidad respiratoria en enfermos con esclerodermia. Por ello, todos los sujetos con esta afección deberían ser minuciosamente evaluados para detectar de manera precoz el compromiso pulmonar, independientemente de la extensión de las lesiones cutáneas. La fibrosis pulmonar se correlacionó en forma negativa con la capacidad vital forzada y con la CDCO, un fenómeno que sugiere que la fibrosis pulmonar refleja el compromiso restrictivo y la anomalía en el transporte de gases. En cambio, los resultados no avalan la presunción general de que las opacidades en «vidrio esmerilado» indican inflamación activa.

En conclusión, este estudio revela que la fibrosis pulmonar y las opacidades en «vidrio esmerilado» son los hallazgos radiológicos más comunes en pacientes con compromiso pulmonar asociado con la esclerodermia. En general, el patrón observado en la tomografía coincidió con el diagnóstico histopatológico de NII aunque, recuerdan los autores, en un tercio de los casos se observó una imagen en «panal de abejas» que es más característica de la neumonía intersticial común. Los pacientes sintomáticos con esclerodermia limitada suelen tener más anomalías parenquimatosas pulmonares que los enfermos con esclerodermia difusa, destacan los investigadores. La TCAR representa un excelente procedimiento para detectar anomalías pulmonares, para predecir la evolución de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento, añaden por último los autores.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99810

## 4 - Valor Pronóstico de los Criterios Clínicos y de Laboratorio para Identificar la Neumonía Precoz Asociada con la Ventilación Asistida en Pacientes con Daño Cerebral

*Pelosi P, Barassi A, Niederman M y colaboradores*

Università degli Studi dell'Insubria, Varese; Università degli Studi di Milano, Milán, Italia; Winthrop University Hospital, Mineola, EE.UU.

*[Prognostic Role of Clinical and Laboratory Criteria to Identify Early Ventilator-Associated Pneumonia in Brain Injury]*

**Chest** 134(1):101-108, Jul 2008

*La medición de la procalcitonina parece ser de ayuda para identificar aquellos pacientes con daño cerebral que presentarán neumonía asociada con la ventilación asistida.*

La neumonía asociada con la ventilación asistida (NaV) es una posible complicación en los pacientes con daño cerebral grave y confiere un pronóstico particularmente adverso a la enfermedad de base. Cuando la NaV no se diagnostica y no se trata rápidamente, la mortalidad se eleva de manera considerable. Lamentablemente no existe un único procedimiento de diagnóstico que tenga la suficiente especificidad y sensibilidad; no obstante, la combinación de algunas determinaciones puede ser de utilidad. Por ejemplo, la medición de los niveles de procalcitonina (PCT) y de la proteína sérica amiloide A (SAA) podría ser de ayuda. En este trabajo, los autores analizan un grupo seleccionado de enfermos con daño cerebral grave tanto traumático como no traumático, para determinar los cambios en los niveles de los marcadores de

inflamación aguda –PCT, SAA y proteína C-reactiva (PCR)–, en la fase temprana que sigue al trauma y la relación de dichos marcadores con la evolución clínica. También analizan el papel de los criterios clínicos (*clinical infection pulmonary score* [CIPS]) y de las variables bioquímicas en la identificación de los enfermos con NaV de reciente aparición.

### Materiales y métodos

Se incluyeron 67 pacientes asistidos en la unidad de cuidados intensivos de un hospital italiano a lo largo de un año. Los enfermos seleccionados presentaban daño cerebral grave (puntaje en el índice de coma Glasgow [GCS] de 8 puntos o menos), asociado con traumatismo o con hemorragia parenquimatosa espontánea, y que requerían intubación y ventilación mecánica asistida. Se excluyeron los pacientes de menos de 18 años y los sujetos con cualquier otra situación grave que predijera un pronóstico adverso (muerte cerebral o paro cardíaco antes del ingreso a la sala de cuidados intensivos). Tampoco se evaluaron aquellos enfermos con cultivos positivos en el aspirado traqueal o en el lavado broncoalveolar que sugirieran neumonía en el momento de la internación, ni los pacientes con insuficiencia de algún otro órgano.

Las variables clínicas se analizaron con el CPIS modificado y con el CPIS simplificado (que no considera el puntaje radiológico). Las concentraciones de la PCT, de la SAA y de la PCR se obtuvieron mediante ensayo inmunoluminométrico, inmunoensayo nefelométrico e inmunoturbidimetría, respectivamente.

El diagnóstico de NaV se basó en la presencia de cultivos positivos en el aspirado traqueal o en el lavado broncoalveolar, en combinación con una radiografía de tórax positiva y los criterios clínicos propuestos por la *Thoracic Society*. Todas las mediciones y los cultivos se realizaron en el momento de la internación y 3 a 4 días más tarde. También se repitieron un día después del día de la internación en los enfermos con registros de fiebre de 38°C o más.

### Resultados

La muestra final de análisis estuvo integrada por 58 pacientes; 25 presentaron NaV precoz: 13 tenían infección por bacilos gramnegativos, 6 por cocos grampositivos y en 6 sujetos se aislaron microorganismos diversos. Los pacientes con NaV estuvieron más tiempo internados y presentaron un GCS más desfavorable en el momento del alta.

La concentración de la PCT fue más alta en los enfermos que luego presentaron NaV precoz y más elevada aun en los pacientes con NaV grave (la gravedad se estableció según los criterios del *American College of Chest Physician* y de la *Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*). Los niveles de la SAA y de la PCR también fueron más altos en los pacientes con NaV precoz respecto de los que no presentaron la complicación. Sin embargo, ninguno de los marcadores se elevó de manera considerable en asociación con el inicio de la NaV. La PCT al ingreso predijo la aparición de NaV, independientemente de la gravedad, con una sensibilidad y una especificidad del 76% y del 75.8%, respectivamente, con un valor umbral de 0.77 ng/ml. La SAA también predijo la aparición de NaV con una sensibilidad del 84% y con una especificidad del 72.7%, con un valor umbral de 224 mg/ml. Sólo la PCT estuvo elevada en forma sustancial al ingreso, en los enfermos que luego presentaron NaV grave respecto de los que no la presentaron. La PCT (valor umbral de 1.2 ng/ml) al ingreso predijo la aparición de NaV grave con una sensibilidad del 92.3% y con una especificidad del 90.9%.

Con excepción de la concentración de oxígeno, ninguna de las variables valoradas al ingreso ayudó a distinguir entre los enfermos que no presentaron NaV y los pacientes en conjunto con NaV precoz. En el momento de la internación, los puntajes del CPIS y del CPIS simplificado fueron comparables en todos los grupos. Al inicio, la presión positiva al final de la espiración fue mayor y la adaptabilidad fue menor en todos los pacientes con NaV precoz respecto del grupo sin dicha entidad.

Asimismo, las secreciones traqueales aumentaron y la fracción de oxígeno inspirado ( $FIO_2$ ) se deterioró tanto el día del estudio como el día posterior, en comparación con los registros en el momento de la internación. La relación entre la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) y la  $FIO_2$  ( $PaO_2/FIO_2$ ) fue inferior en los pacientes que presentaron NaV grave.

Los puntajes totales del CPIS y del CPIS simplificado aumentaron considerablemente en la población con NaV precoz, en comparación con el día de la internación. En forma global, los resultados sugirieron que la NaV precoz puede diagnosticarse en los enfermos con un CPIS de más de 3 puntos, con una sensibilidad del 97.1% y con una especificidad del 100%, mientras que el CPIS simplificado de más de 3 puntos predijo esta complicación con una sensibilidad del 85.3% y una especificidad del 100%.

### Discusión

Los autores señalan que éste es el primer estudio que analiza el valor de la determinación de la PCT y del CPIS en la detección de los enfermos con lesión cerebral grave que tendrán NaV precoz. De hecho, se comprobó que la concentración elevada de la PCT el día de la internación se correlacionó con la aparición posterior de NaV. En otras palabras, los pacientes con esta complicación presentaron niveles iniciales más altos de PCT respecto de los que no tuvieron NaV. Sin embargo, agregan los expertos, la mayoría de los valores altos de PCT se registraron en los individuos que luego tuvieron NaV grave y no en aquellos que tuvieron NaV moderada. Más aun, en los pacientes que presentaron NaV, los niveles de la PCT no se elevaron. Estas observaciones sugieren que los enfermos con NaV grave tienen precozmente una inflamación pulmonar importante que los predispone a la aparición de neumonía, o que han aspirado el contenido orofaríngeo antes de ser internados y, por lo tanto, tienen neumonía en el momento de la internación a pesar de que dicha complicación no puede detectarse clínicamente ni por medio de radiografía. En este estudio no se observó ninguna correlación significativa entre los niveles de la PCT y la gravedad de la lesión cerebral, a juzgar por el puntaje GCS.

Entre las variables incluidas en el CPIS, las variaciones en la secreción traqueal y la oxigenación fueron las más importantes. Por ende, añaden los autores, el CPIS podría ser una herramienta útil para reducir la cantidad de maniobras invasivas, potencialmente peligrosas en los pacientes con daño cerebral.

En conclusión, los hallazgos de esta investigación indican que los enfermos con aumento de la concentración de la PCT tienen más riesgo de presentar NaV grave, mientras que la detección de otros marcadores de inflamación aguda no tienen valor predictivo. El CPIS debería monitorearse en forma regular con la finalidad de identificar rápidamente los individuos con NaV precoz y reducir el número de maniobras invasivas en estos pacientes. Estas sólo deberían limitarse a los enfermos con un valor muy alto en el CPIS.

 + Información adicional  
www.siicSalud.com/dato/resiic.php/99822

## 5 - Resultados a Largo Plazo de la Endarterectomía Pulmonar

Corsico A, D'Armini A, Viganò M y colaboradores

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

[Long-Term Outcome after Pulmonary Endarterectomy]

**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**  
178(4):419-424, Ago 2008

*Es un método eficaz y seguro que se asocia con una gran recuperación de la función cardiovascular y con tasas elevadas de supervivencia en los enfermos con hipertensión pulmonar crónica de causa tromboembólica.*

Se considera que la endarterectomía pulmonar (EP) es el procedimiento de elección para el tratamiento de la hipertensión pulmonar crónica de causa tromboembólica (HTPC-CTE), ya que es un método curativo y, por lo tanto, superior a la terapia farmacológica y al trasplante.

Existe un consenso general en el pronóstico favorable de la EP en la fase posoperatoria inicial en relación con la supervivencia, la calidad de vida, los parámetros hemodinámicos, la función del ventrículo derecho y el intercambio gaseoso. Por el contrario, se dispone de poca información sobre los efectos a largo plazo de esta cirugía y la mayor parte de los trabajos publicados son retrospectivos y con un número pequeño de participantes.

Los autores presentan los resultados de un ensayo prospectivo en el cual evaluaron la supervivencia y los cambios funcionales y clínicos a largo plazo en estos sujetos.

### Pacientes y métodos

Se seleccionó a los pacientes para realizar la EP sobre la base de criterios clínicos, anatómicos y hemodinámicos, como la resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 300$  dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup>. Se clasificaron las muestras quirúrgicas en cuatro categorías: 1) trombo fresco en arterias pulmonares lobares principales, 2) engrosamiento de la túnica íntima y fibrosis proximal a las arterias segmentarias, 3) enfermedad presente sólo en las arterias segmentarias distales y 4) vasculopatía de las arteriolas distales sin enfermedad tromboembólica visible.

Se consideró que la EP no resultó exitosa ante una RVP  $> 500$  dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup>, o ante un descenso menor del 50% del valor inicial, después de 3 meses de efectuado el procedimiento.

Los criterios de valoración incluyeron parámetros a corto plazo (muerte, trasplante pulmonar o repetición de la EP dentro de los primeros tres meses) y a largo plazo (mortalidad relacionada con la EP o con la HTPC-CTE, trasplante pulmonar o repetición de la EP entre 90 días y 5 años después de la primera cirugía). Se definió como mal pronóstico funcional a largo plazo a la determinación de una RVP  $> 500$  dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup> o de una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)  $< 60$  mm Hg dentro de los 48 meses.

Tanto en la evaluación preoperatoria como en cada uno de los controles posteriores se registró la clase funcional de la disnea, los parámetros hemodinámicos del ventrículo derecho, la espirometría, la prueba de la difusión de monóxido de carbono, los gases en sangre arterial y la prueba de esfuerzo graduado con protocolo de Bruce. Se definió la hipoxemia como un valor de PaO<sub>2</sub>  $< 80$  mm Hg y la insuficiencia respiratoria como un valor de PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mm Hg.

Todos los datos reunidos fueron procesados por regresión mixta o por modelos de ecuaciones generales estimativas. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones.

### Resultados

Entre abril de 1994 y diciembre de 2006 se efectuó EP a 157 pacientes (85 varones y 72 mujeres), la mayor parte de los

cuales tenían colocado previamente un filtro en la vena cava inferior. La media de edad en el momento de la cirugía fue de 55 años. Los promedios de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y de la RVP resultaron 47.6 mm Hg y 1 140 dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup>, respectivamente. En otro orden, la distribución de la población según la clase funcional de la disnea (II, III o IV) fue del 3%, 40% y 57%, de manera correspondiente.

Los autores refieren que 18 participantes fallecieron dentro de los primeros tres meses y que otros 13 individuos murieron durante los cinco años de seguimiento (6 pacientes por causas asociadas con la HTPC-CTE). En los primeros 90 días, se registraron 20 eventos adversos, 18 defunciones y a 2 trasplantes. En el período comprendido entre los primeros 3 meses y los 5 años posteriores a la cirugía, se observaron otros 10 eventos (6 fallecimientos, 1 trasplante y 3 nuevas EP). En forma global, 24 personas fallecieron como consecuencia de la EP o de la HTPC-CTE durante una mediana de seguimiento de 43 meses, por lo cual la tasa de mortalidad fue calculada en 5.2 cada 100 personas al año y el índice acumulativo de supervivencia fue de 84% dentro de los cinco años. Por otra parte, la supervivencia acumulativa libre de eventos adversos alcanzó el 96% y el 88% dentro de los 12 meses y de los 5 años, respectivamente.

De acuerdo con el análisis estadístico, tanto la disnea en clase funcional III y IV en el período posoperatorio como las cifras elevadas de PSAP y RVP y los bajos índices de PaO<sub>2</sub>, se consideraron como parámetros predictivos de eventos adversos tardíos durante el seguimiento a largo plazo. Los investigadores destacan que el 97% de los enfermos describían una disnea de clase funcional III o IV en la fase preoperatoria. La prevalencia descendió al 12% a los 90 días ( $p < 0.001$ ). Del mismo modo, los cambios más importantes en las variables hemodinámicas se observaron dentro de los primeros 3 meses. Asimismo, la PaO<sub>2</sub> mejoró de manera significativa en gran parte de los pacientes dentro del primer trimestre, pese a que el 56% de los sujetos persistía con hipoxemia a los cuatro años de efectuada la cirugía. Por otra parte, la distancia recorrida en la prueba de ejercicio graduado aumentó significativamente hacia los 3 meses del período posoperatorio, si bien el 45.7% de los participantes no alcanzaban a recorrer una distancia de 400 m después de 4 años de la cirugía.

Los autores indican que pudo evaluarse el pronóstico funcional a los 4 años de efectuada la EP en 49 individuos. El 24% de los integrantes de este subgrupo persistía con una RVP  $> 500$  dinas  $\times$  s/cm<sup>5</sup> o con una PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mm Hg. La proporción de pacientes con mal pronóstico se mantuvo a lo largo del período de seguimiento ( $p = 0.497$ ). La disnea en clase funcional III o IV en el posoperatorio fue la variable que se asoció con mayor riesgo de mal pronóstico.

### Discusión

Los investigadores señalan que la EP es un procedimiento efectivo y seguro a largo plazo para el tratamiento de las personas con HTPC-CTE, ya que en el 75% de los casos el pronóstico funcional es bueno y casi la mitad de los enfermos recuperan la tolerancia al ejercicio. De la misma manera, consideran que los índices de mortalidad perioperatoria y de mortalidad posoperatoria precoz fueron similares a los de otras publicaciones contemporáneas, con una curva de aprendizaje de la técnica que se asoció con el descenso progresivo en la mortalidad global, la cual fue del 16%.

Asimismo, en coincidencia con otros trabajos, la mayor parte de la mejoría de los parámetros clínicos y hemodinámicos se observó dentro de los primeros 3 meses, como consecuencia de la liberación de la obstrucción mecánica central. En cambio, en la prueba de difusión con monóxido de carbono se presentaron algunas diferencias. Los autores recuerdan que, en general, los pacientes con HTPC-CTE tienen valores normales en esta prueba, debido probablemente a la retroperfusión del lecho capilar asociada con el flujo colateral extenso de las arterias bronquiales. Esta alteración se relaciona con la conservación de la viabilidad del parénquima pulmonar y del

intercambio de monóxido de carbono, pero no mejora el intercambio de oxígeno.

En contraste con otros ensayos publicados, los investigadores describen un aumento progresivo en la tolerancia al ejercicio a lo largo de los cuatro años del seguimiento, que se atribuye no sólo a la recuperación hemodinámica, sino también a la adaptación periférica y a la pérdida de condicionamientos para la actividad diaria.

La disnea en clases funcionales III y IV en el período posoperatorio se asoció con mayor número de eventos adversos tardíos. Al final del seguimiento, el 25% de los pacientes que permanecían vivos tenían hipertensión pulmonar persistente o insuficiencia respiratoria. Estos sujetos eran en general de edad avanzada y describían con más frecuencia una disnea en clase funcional III o IV a los 3 meses de la cirugía. Si bien esta observación no contraindica la realización de la EP en este subgrupo de personas, los investigadores enfatizan la necesidad de la intervención quirúrgica precoz. De todos modos, reconocen que, como consecuencia del bajo número de eventos adversos, sólo el análisis univariado resulta estadísticamente útil para la identificación de los factores asociados con el pronóstico a largo plazo. Como contrapartida, hacen notar que el estudio incluyó un gran número de pacientes con importante compromiso hemodinámico, que fueron controlados durante un período lo suficientemente prolongado como para evaluar los efectos de la cirugía tanto sobre la supervivencia como sobre la función cardiopulmonar.

### Conclusiones

Los investigadores afirman que, de acuerdo con los resultados de este trabajo, la supervivencia a largo plazo luego de la EP es excelente. De la misma manera, sostienen que la función cardiopulmonar puede normalizarse en casi todos los pacientes, por lo cual remarcan la importancia de este procedimiento en el tratamiento de la HTPC-CTE.



Información adicional

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99823](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99823)

## 6 - Mortalidad Temprana en Pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad: Causas y Factores de Riesgo

García Vidal C, Fernández-Sabé N, Gudiol F y colaboradores

University of Barcelona, Barcelona, España

[Early Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia: Causes and Risk Factors]

European Respiratory Journal 32(3):733-739, Sep 2008

*La edad avanzada, los trastornos del estado mental, el compromiso de múltiples lóbulos y la presencia de shock en el momento de la internación son factores predictivos de mortalidad temprana.*

A pesar de los avances clínicos, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se asocia con importante morbilidad y mortalidad. Del 15% al 50% de los enfermos presentan complicaciones y el índice de mortalidad es de alrededor del 10% entre los pacientes internados y de más del 30% en aquellos asistidos en salas de cuidados intensivos. Numerosos factores influyen sobre la evolución y se considera que los parámetros asociados con la mortalidad temprana difieren de los que se relacionan con la mortalidad tardía. Sin embargo, la información al respecto todavía es escasa, especialmente en relación con los factores que determinan el riesgo de mortalidad en el transcurso de las primeras 48 horas que siguen al diagnóstico. Tampoco se sabe si la mortalidad temprana es

modificable mediante las intervenciones médicas. En este amplio estudio prospectivo, los autores determinan la frecuencia, las causas y los factores asociados con la mortalidad precoz, en pacientes con NAC.

### Materiales y métodos

La investigación se llevó a cabo en un hospital universitario de 900 camas ubicado en Barcelona, España. La institución brinda asistencia a más de un millón de personas y por año se internan alrededor de 24 000 pacientes. En el estudio actual se incluyeron todos los enfermos sin compromiso inmunitario que presentaron NAC y que fueron atendidos entre 1995 y 2005. Fueron excluidos los sujetos con neutropenia o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o aquellos que habían sido sometidos a trasplante de pulmón. En este estudio, los participantes se clasificaron en dos grupos: el de los enfermos que murieron en las primeras 48 horas posteriores a la internación (mortalidad temprana) y el grupo de los pacientes que sobrevivieron más de ese lapso. A su vez, este último grupo se dividió en otras dos categorías: la de los pacientes que fallecieron más de 48 horas después de la internación (muerte tardía) y la de los sujetos que sobrevivieron.

Los pacientes fueron sometidos a un examen clínico completo antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico. También se tomaron muestras de sangre para el análisis químico, hematológico y de gases y se realizó un estudio radiográfico. Cuando fue posible, se efectuaron hemocultivos y cultivos de muestras de esputo. Cuando el profesional lo consideró oportuno se realizaron procedimientos invasivos y estudios para la detección de antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en orina. Se compararon los resultados serológicos de las muestras de sangre obtenidas en el período agudo de la infección y durante la convalecencia. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, las enfermedades intercurrentes, los hallazgos clínicos, el estado de inmunización, los agentes etiológicos, el tratamiento y la evolución.

La NAC se definió en presencia de un nuevo infiltrado radiográfico más uno de los siguientes hallazgos: 1) fiebre de 38°C o más o hipotermia (hasta 35°C); tos de reciente inicio con expectoración o sin ella; dolor torácico de tipo pleurítico; disnea o cambios en el murmullo vesicular en la auscultación. En los pacientes con una presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg y con hipoperfusión periférica e infección no controlada se estableció el diagnóstico de shock séptico. El tratamiento antibiótico siguió las pautas del hospital que establecen el uso de un fármaco betalactámico (ceftriaxona o amoxicilina más ácido clavulánico) aisladamente o en combinación con un macrólido (eritromicina o claritromicina) o una fluoroquinolona. El tratamiento combinado se indicó especialmente en los pacientes con diagnóstico presuntivo de infección por *Legionella* o por un germen atípico. A partir de febrero de 2000 en casos específicos se pudo utilizar sólo levofloxacina. En todos los enfermos con estudios microbiológicos positivos se comparó la sensibilidad del patógeno al antibiótico indicado empíricamente. La muerte temprana fue la que se observó en las primeras 48 horas posteriores a la internación; la mortalidad tardía ocurrió entre las 48 horas y los 30 días siguientes. La gravedad de la enfermedad se estableció según la escala *Pneumonia Outcome Research Team*.

Los procedimientos microbiológicos siguieron las pautas convencionales; la detección del antígeno de *L. pneumophila* cepa I en orina se realizó con inmunoenzaimoensayo con un equipo comercial mientras que el antígeno de *S. pneumoniae* se detectó con un ensayo inmunocromatográfico rápido. Los anticuerpos se evaluaron con los procedimientos estándar (aglutinación indirecta para *Mycoplasma pneumoniae*; inmunofluorescencia en la infección por *Chlamydia psittaci*,



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

*C. pneumoniae* y *Coxiella burnetti* y enzimoimmunoensayo en el caso de *L. pneumophila* –serogrupos 1 a 6. La serología para establecer el diagnóstico de infección por *Chlamydia pneumoniae* siguió los pasos propuestos por los *Centers for Disease Control and Prevention*. En todos los pacientes se buscaron anticuerpos contra el virus respiratorio sincial, contra el virus parainfluenza 3 y contra el virus influenza A con enzimoimmunoensayo.

Para conocer los factores asociados con la mortalidad, los enfermos que murieron precozmente fueron comparados con el resto de los pacientes. También se compararon los sujetos que fallecieron antes y después de las 48 horas de internación.

## Resultados

La muestra de análisis estuvo integrada por 2 457 sujetos con NAC: el 2.3% (n: 57) falleció precozmente, el 5.4% (n: 131) falleció tardíamente y el 92.3% (n: 2 269) sobrevivió. El índice de mortalidad global (antes de los 30 días) fue del 7.7% (n: 188). Los pacientes que fallecieron tempranamente fueron de más edad y presentaron con mayor frecuencia neumonía de alto riesgo en comparación con el resto de los enfermos. Asimismo, en los sujetos que fallecieron en el transcurso de las primeras 48 horas, los trastornos mentales, la insuficiencia renal, la taquicardia, la taquipnea, la hipertermia, los infiltrados de múltiples lóbulos, la insuficiencia respiratoria y el *shock* fueron más frecuentes al inicio. Los pacientes que fallecieron tardíamente presentaron más enfermedades concomitantes, especialmente insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia renal crónica. Por el contrario, el *shock* y la septicemia fueron hallazgos más comunes entre los enfermos que fallecieron precozmente. Las causas más importantes de mortalidad fueron la insuficiencia respiratoria secundaria a la neumonía y la insuficiencia multiorgánica asociada con la sepsis. *S. pneumoniae* fue el patógeno aislado con mayor frecuencia, sin diferencias entre los grupos. En los 718 pacientes con neumonía por neumococo se aislaron 324 cepas; la resistencia a los antibióticos fue semejante en todos los grupos. La neumonía ocasionada por bacilos gramnegativos fue significativamente más frecuente en los pacientes que fallecieron, antes y después de las 48 horas de internación, especialmente en los casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. La frecuencia de esta última infección en enfermos de instituciones geriátricas no difirió de la observada en el resto de los pacientes (1.9% y 0.8%, respectivamente;  $p = 0.361$ ).

La mayoría de los enfermos recibió inicialmente un único antibiótico; en general, entre los sujetos que fallecieron precozmente, el antibiótico elegido no fue el apropiado, fundamentalmente por la falta de eficacia del agente contra *P. aeruginosa* (83% de los casos; n: 5). Estos 5 enfermos tenían más de 70 años y una neumonía de gravedad V en la escala *Pneumonia Severity Index* (PSI); además, tres de ellos presentaron sepsis y *shock* y dos tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por el contrario, ningún paciente presentaba bronquiectasias ni había recibido tratamiento con corticoides.

El análisis multivariado reveló que la mayor edad, el compromiso del estado mental, la neumonía multilobular, la presencia de *shock* en el momento de la internación, la bacteriemia por neumococo y el tratamiento antibiótico empírico discordante fueron factores predictivos de mortalidad temprana. Los mismos factores predijeron la mortalidad en los primeros 5 días. Entre los 188 pacientes que fallecieron, el *shock* en el momento de la internación se asoció independientemente con la muerte precoz (*odds ratio* [OR] de 2.683) mientras que la insuficiencia cardíaca crónica fue un factor predictivo independiente de mortalidad tardía (OR de 0.382).

## Discusión

Las primeras 48 horas que siguen al diagnóstico de NAC son cruciales en términos de pronóstico. De hecho, una vez que el enfermo se estabiliza, el deterioro clínico posterior es sumamente infrecuente. La falta de respuesta y el agravamiento clínico o radiológico en las 48 a 72 horas posteriores al diagnóstico y al inicio del tratamiento sugieren que éste debe ser modificado o

que el paciente debe ser sometido a procedimientos invasivos. La mortalidad temprana en este trabajo fue del 2.3%; aunque el valor es más bajo que el que se observó en otras series, la comparación de los resultados es difícil porque las poblaciones y las definiciones aplicadas fueron diferentes.

En conjunto, los pacientes con mortalidad temprana presentaron NAC más grave (el 91% tenía NAC de riesgo elevado según la escala PSI). La insuficiencia respiratoria y la insuficiencia multiorgánica fueron las causas más comunes de mortalidad temprana y muchos de estos enfermos presentaron, al inicio, bacteriemia, *shock* séptico o insuficiencia respiratoria.

La bacteriemia asociada con la neumonía por neumococo y la neumonía por *P. aeruginosa* fueron más comunes en los enfermos que fallecieron precozmente. En el primer caso no se encontró ninguna asociación entre la mortalidad (temprana y tardía) y la resistencia del germen a los antibióticos. Otros estudios también mostraron una mortalidad semejante en pacientes con infección por neumococo sensible o resistente, después de considerar la edad, las enfermedades intercurrentes, la gravedad de la patología y el tratamiento. En conjunto, estas observaciones confirman que la muerte en pacientes con NAC por neumococo está muy relacionada con los factores del hospedero.

Algunos trabajos anteriores mostraron que la vacunación contra neumococo evita la infección invasiva en los pacientes adultos. No obstante, en el estudio actual sólo el 10% de los enfermos que fallecieron había recibido esta vacuna, a pesar de que el 75% presentaba patologías subyacentes que así lo indicaban. En opinión de los autores, el aumento del índice de vacunación podría ser de ayuda para evitar la septicemia asociada con la infección por neumococo.

Los factores predictivos de mortalidad precoz identificados en este estudio coinciden con los encontrados en otras investigaciones que evaluaron las variables de riesgo de mortalidad global y en los primeros 5 días de la enfermedad. En conclusión, el índice de mortalidad temprana en esta serie fue relativamente bajo; los pacientes que fallecieron rápidamente presentaron con mayor frecuencia trastornos mentales y *shock* séptico en el momento del diagnóstico. La bacteriemia por neumococo y la terapia antibiótica discordante (especialmente por un tratamiento no apto contra *P. aeruginosa*) también fueron factores pronósticos significativos, añaden finalmente los expertos.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99808

## 7 - Los Corticoides en la Neumonía Grave

Sibila O, Agustí C, Torres A

Son Dureta University Hospital, Palma de Mallorca; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España

[*Corticosteroids in Severe Pneumonia*]

European Respiratory Journal 32(2):259-264, Ago 2008

*Los resultados de algunos trabajos son alentadores en relación con el uso de corticoides en pacientes con neumonía grave; sin embargo, todavía quedan muchos aspectos por investigar.*

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la infección respiratoria más frecuente, se asocia con elevada morbilidad, mortalidad y utilización de recursos sanitarios. Se considera que la NAC es una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo; 20% de los enfermos deben ser internados y alrededor del 25% requieren asistencia en unidades de cuidados intensivos. La mortalidad oscila entre el 30% y el

50%, un porcentaje que no se modificó sustancialmente desde mediados de la década del noventa a pesar de los notables avances terapéuticos.

La respuesta inflamatoria del hospedero sería uno de los elementos determinantes en la evolución de la NAC; la reacción inflamatoria excesiva podría participar en la falta de respuesta al tratamiento antibacteriano convencional. En esta revisión, los autores analizan los artículos que avalan el tratamiento con corticoides en pacientes con NAC.

### Respuesta inflamatoria asociada con la neumonía

El hospedero responde ante la presencia de patógenos en el espacio alveolar mediante la producción de numerosas citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda destinadas, fundamentalmente, a destruir el agente infeccioso y controlar la progresión de la enfermedad. Las citoquinas son responsables de la migración de los neutrófilos, de los linfocitos y de las plaquetas a la zona inflamada. Cuando el proceso inflamatorio es controlado el efecto final es positivo, pero cuando la respuesta es desmedida las consecuencias son deletéreas. Los mediadores inflamatorios pueden valorarse en el lavado broncoalveolar (LBA) y se ha visto que tienen valor diagnóstico y pronóstico. Por ejemplo, se comprobó que los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y de la interleuquina (IL) 6 se correlacionan con la mortalidad.

### Los glucocorticoides y la respuesta inflamatoria: mecanismos moleculares

Los glucocorticoides (GC) inhiben la expresión y la actividad de numerosas citoquinas involucradas en la reacción inflamatoria desencadenada por la neumonía. En la sangre, los GC se unen a la transcortina (globulina de unión a los corticoides) y a la albúmina. Los GC libres en el plasma atraviesan la membrana celular y se unen al receptor, presente en el citoplasma de las células (receptor alfa de GC). Este último, un complejo presente en la mayoría de las células de los seres humanos, se une a secuencias específicas del ADN (elementos de respuesta a los GC) ubicadas en las regiones promotoras de los genes objetivo e induce su transcripción (transactivación). Los GC también ejercen una regulación negativa indirecta sobre la expresión de ciertos genes (transrepresión). El receptor activado por el ligando se une a ciertos factores de transcripción proinflamatorios, tales como el activador de la proteína 1 y el factor nuclear  $\kappa$ B con lo cual se inhibe la transcripción de numerosos genes relevantes en la inflamación. Por último, los GC actúan a través de receptores asociados con la membrana y de segundos mensajeros (vías no genómicas). Una de ellas es responsable de la activación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, un mecanismo mediante el cual los GC ejercen una acción antiinflamatoria rápida.

### Papel de los GC en la neumonía grave

Los resultados de los trabajos que evaluaron la utilidad de los GC en pacientes con NAC grave han sido contradictorios y por el momento no se dispone de información científica firme que avale su uso en este contexto. En la meningitis bacteriana y en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, los GC serían beneficiosos. Asimismo, en los enfermos con sepsis, actualmente se recomienda el tratamiento con hidrocortisona en dosis fisiológicas (200 a 300 mg de hidrocortisona por día), en función de los resultados de 4 estudios pequeños y de una investigación a gran escala. Estos 5 trabajos revelaron que la administración de GC se asocia con una reducción del índice de mortalidad. Sin embargo, una amplia investigación multicéntrica, aleatorizada y controlada con placebo en 499 enfermos con *shock* séptico, realizada en 2008, no mostró resultados favorables: la hidrocortisona en dosis fisiológicas no disminuyó la mortalidad en el conjunto de enfermos con *shock* séptico.

En enfermos con neumonía grave, el uso de los GC ha sido menos investigado. Uno de los primeros estudios sugirió que el tratamiento con GC podría asociarse con un efecto

inmunosupresor en los pacientes con neumonía grave con indicación de asistencia ventilatoria mecánica. En los enfermos tratados con GC se registró una disminución de los niveles del FNT-alfa y de la IL-6 en el plasma y en el LBA. Cabe mencionar que, en la mayoría de los casos, los GC se indicaron como broncodilatadores en combinación con el tratamiento antibacteriano. En los enfermos que recibieron GC, la mortalidad tendió a ser más baja; sin embargo, los resultados son difíciles de interpretar porque el estudio sólo incluyó 20 sujetos.

En un trabajo posterior se evaluó la relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria, la dosis y el pronóstico de los enfermos tratados con GC durante más de 30 días. Los resultados se compararon con los de los pacientes que no recibieron GC y con los de los sujetos tratados con GC durante períodos más breves. Las respuestas inflamatorias sistémica y local (determinadas por la concentración de IL-6 y de FNT-alfa en sangre o en el LBA, respectivamente) disminuyeron sustancialmente en los pacientes que recibieron GC durante más de 30 días. En los enfermos tratados durante un lapso breve, los resultados fueron intermedios. Sin embargo, la mortalidad en los sujetos tratados durante un largo período fue semejante a la que se registró en los pacientes que no recibieron GC. Llamativamente, en los sujetos tratados menos días, el índice de mortalidad tendió a ser inferior, un fenómeno que sugiere que la inhibición intensa de la reacción inflamatoria podría asociarse con un efecto dañino mientras que la inmunosupresión moderada mejoraría el pronóstico. Los hallazgos de otra investigación fueron semejantes: la hidrocortisona en dosis bajas se asoció con una estabilización hemodinámica rápida en los enfermos con *shock* séptico. El estudio confirmó que la hidrocortisona modula la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria sin comprometer la función fagocítica de los macrófagos y de los monocitos.

Una investigación efectuada en pacientes con neumonía intrahospitalaria con indicación de asistencia ventilatoria mecánica reveló que los niveles altos de IL-6 y de IL-8 en el momento del diagnóstico y de la IL-6 al tercer día fueron factores asociados con la falta de respuesta al tratamiento antibacteriano empírico. El análisis multivariado reveló que la administración de GC se asoció con un efecto protector (*odds ratio* [OR] de 0.21).

En un trabajo en 91 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, asociado con neumonía en el 43% de los casos, la administración prolongada de metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg/día se asoció con mayor índice de extubación y con descenso de los niveles de la proteína C-reactiva hacia el séptimo día. Asimismo, el tratamiento redujo moderadamente la duración de la asistencia ventilatoria mecánica y el índice de mortalidad intrahospitalaria.

Un estudio posterior efectuado en pacientes con *shock* séptico por neumonía grave reveló un índice de mortalidad a los 28 días del 45% entre los enfermos que recibieron dosis bajas de hidrocortisona y del 65% en el grupo que recibió placebo (OR de 0.44;  $p = 0.044$ ). Por su parte, un estudio retrospectivo realizado en 308 enfermos con NAC grave mostró un descenso del índice de mortalidad en relación con el uso de GC (OR de 0.28).

En un trabajo controlado realizado en 2005 en pacientes con NAC grave se observó una reducción del índice de mortalidad en los pacientes asignados a hidrocortisona en bolo (200 mg) seguida de una infusión de 10 mg/hora durante 7 días (0% en comparación con un 30% de mortalidad en el grupo placebo;  $p = 0.009$ ). Otros parámetros de evolución también mejoraron más en los pacientes del grupo activo.

Los autores crearon un modelo experimental de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* en cerdos con ventilación mecánica. Los animales que recibieron antibióticos y GC



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



presentaron menor inflamación local en comparación con los cerdos no tratados o que sólo recibieron antibióticos. Más aun, los animales tratados con ambos fármacos tuvieron un menor recuento de bacterias en el LBA y en el tejido pulmonar. En coincidencia, otros trabajos mostraron que algunas bacterias tienen receptores para el FNT-alfa y para la IL-1 beta y que la exposición de dichos gérmenes a estas citoquinas se asocia con mayor crecimiento y virulencia. Los GC podrían normalizar la función de las células fagocíticas, comprometida en presencia de una excesiva inflamación.

### Conceptos a tener en cuenta en relación con la sepsis y el síndrome de distrés respiratorio agudo

Los primeros trabajos que abarcaron pacientes con sepsis y con neumonía sugirieron que los GC se asocian con una rápida mejoría de los síntomas; sin embargo, la mortalidad no se modifica sustancialmente. Más aun, en ocasiones, el tratamiento puede asociarse con un mayor índice de efectos adversos y con un pronóstico más desfavorable una vez que se interrumpe el tratamiento con GC. La terapia prolongada con estos fármacos puede afectar la funcionalidad de las células fagocíticas y en este contexto se eleva el riesgo de infección por bacterias muy virulentas y por gérmenes oportunistas. De hecho, varios trabajos efectuados en pacientes con sepsis y con síndrome de distrés respiratorio agudo sugirieron que los GC en dosis elevadas incrementarían el riesgo de infección secundaria. No obstante, los resultados de un metanálisis de estudios con dosis moderadas no avalaron este concepto. El estudio controlado llevado a cabo por el *National Heart, Lung and Blood Institute* en 188 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo no reveló un aumento del riesgo de infección intrahospitalaria en relación con el uso de metilprednisolona. No obstante, añaden los autores, estos hallazgos deben ser interpretados con cautela.

El efecto rebote y la acción de los GC sobre la función muscular son otros aspectos a tener en cuenta. Por ejemplo, algunos estudios recientes revelaron una fuerte asociación entre el tratamiento con GC y la debilidad muscular en pacientes graves con asistencia ventilatoria mecánica. Más aun, en un trabajo, la neuropatía y la miopatía grave sólo ocurrieron en los sujetos tratados con metilprednisolona.

### Conclusión

La información en conjunto sugiere que los GC pueden ser de utilidad en los enfermos con infecciones graves, inclusive con neumonía. El tratamiento prolongado con GC en los sujetos con sepsis y con síndrome de distrés respiratorio agudo se acompaña de una mejoría respiratoria sustancial y una reducción importante de los niveles de marcadores inflamatorios y de la duración de la ventilación mecánica y de la permanencia en la sala de cuidados intensivos.

Sin embargo, la información en relación con el uso de GC en pacientes con neumonía grave todavía no es concluyente. Los GC en dosis bajas podrían modular (o disminuir) la respuesta inflamatoria y mejorar la evolución de la enfermedad. Empero, los resultados observados en enfermos con sepsis y con síndrome de distrés respiratorio agudo obligan a tener un nivel máximo de cautela; se requieren estudios a gran escala para definir el grupo de pacientes con más posibilidad de beneficiarse, el mejor corticoide a utilizar en estos casos (hidrocortisona o metilprednisolona) y la dosis y la duración del tratamiento, concluyen los expertos.

 + Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99809

## 8 - Efecto de la Terapia Farmacológica sobre el Índice de Declinación de la Función Pulmonar en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Celli B, Thomas N, Calverley P y colaboradores

Tufts University School of Medicine, Boston, EE.UU.

[Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
178(4):332-338, Ago 2008

*La administración de salmeterol o de propionato de fluticasona, aisladamente o en combinación, demora el deterioro de la función respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

El cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (CVF) define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una causa importante de morbilidad en todo el mundo. La declinación del VEF<sub>1</sub> a menudo se considera un parámetro predictivo de progresión. Hasta la fecha, el dejar de fumar representa la única intervención que puede retrasar la pérdida de la función pulmonar.

La inflamación de la vía aérea parece ejercer un papel crucial en la progresión de la EPOC; de hecho, la magnitud de la inflamación se asocia con el grado de obstrucción de la vía aérea. El daño oxidativo sería un factor determinante en la inflamación que ocurre en los enfermos. Sin embargo, los estudios que evaluaron el efecto del antioxidante N-acetilcisteína y de los corticoides no mostraron que estos agentes modifiquen favorablemente la evolución de la enfermedad, en términos de declinación del VEF<sub>1</sub>.

El salmeterol, un broncodilatador de acción prolongada, mejoró la función pulmonar, la disnea y el estado general en algunos estudios a corto plazo pero nunca se investigó su efecto a largo plazo en pacientes con EPOC. Recientemente se observó que la combinación de un broncodilatador de acción prolongada y un corticoide inhalado modifica la inflamación en la mucosa bronquial y las características del esputo de los sujetos con EPOC. Estos resultados son muy alentadores porque por primera vez se identifica un posible tratamiento beneficioso para estos pacientes.

El *Toward a Revolution in COPD Health (TORCH)* es un estudio que evaluó el efecto de la combinación de salmeterol y propionato de fluticasona (S/F) y de cada uno de los agentes por separado, en comparación con placebo, en términos de mortalidad, índice de exacerbaciones, calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con EPOC. Previamente se comunicaron los resultados principales de dicha investigación. En esta oportunidad, los autores analizan el efecto de la terapia con S/F y con sus componentes aislados sobre el índice de declinación del VEF<sub>1</sub>, en comparación con placebo. También intentan identificar otros factores que puedan influir sobre la funcionalidad respiratoria ya que algunos trabajos previos comprobaron una asociación entre la frecuencia de las exacerbaciones y un mayor deterioro del VEF<sub>1</sub>.

### Métodos

Los autores recuerdan que el TORCH fue una investigación multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego y de grupos paralelos. Después de un período inicial de 2 semanas, los enfermos fueron asignados al tratamiento con S/F (50/500 µg), a 50 µg de salmeterol, a 500 µg de fluticasona o a placebo, dos veces por día durante 3 años. La medicación se aplicó con un dispositivo *Diskus/Accuhaler*. El criterio primario de análisis del estudio TORCH fue la mortalidad por cualquier causa a los 3 años. El parámetro primario de evaluación en el estudio

actual fue el índice de declinación del VEF<sub>1</sub> después de la inhalación de un broncodilatador. En la visita 1 (al inicio del período previo a la inclusión, de 2 semanas) se registraron los valores de tres maniobras espirométricas efectuadas antes y 30 minutos después de la inhalación de 400 µg de albuterol, tal como lo establecen las recomendaciones de la *American Thoracic Society*. Los enfermos habían suspendido el uso de broncodilatadores de acción corta al menos 6 horas previo al estudio funcional respiratorio mientras que los broncodilatadores de acción prolongada se interrumpieron 12 horas antes. En la visita 2 (inicial) y luego cada 24 semanas, los pacientes repitieron esta evaluación.

## Resultados

La población para el análisis de eficacia del TORCH abarcó 6 112 enfermos; 5 343 de ellos (87%) tuvieron al menos una determinación del VEF<sub>1</sub> durante el tratamiento y pudieron ser incluidos en el estudio actual. El grupo placebo estuvo integrado por menos sujetos porque un número considerable de pacientes asignados al control interrumpió el estudio en las primeras 24 semanas (17% en el grupo placebo, 12% en los grupos de salmeterol y de fluticasona y 9% en el grupo de S/F). Durante la investigación, el 3% de los pacientes recibió tiotropio.

El análisis de este estudio se basó en 26 539 registros del VEF<sub>1</sub>. El 64% de los pacientes efectuó el máximo de 6 determinaciones. Sólo un 19% efectuó 3 mediciones o menos, esencialmente por abandono prematuro del protocolo.

El índice de declinación del VEF<sub>1</sub> fue más lento en los pacientes asignados a la terapia combinada con S/F y más rápido en los participantes del grupo placebo. Desde la semana 24 en adelante, el índice ajustado de declinación del VEF<sub>1</sub> fue de 39 ml/año entre los pacientes tratados con S/F, de 42 ml/año entre los que recibieron salmeterol o fluticasona como monoterapia y de 55 ml/año en los integrantes del grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Las diferencias se mantuvieron cuando los resultados se expresaron como porcentaje del VEF<sub>1</sub> esperado o como porcentaje del valor inicial. En este último caso, el índice de deterioro del VEF<sub>1</sub> fue del 3% por año entre los que recibieron S/F, del 4% por año en los pacientes tratados con salmeterol o con fluticasona y del 5% por año en los sujetos del grupo placebo. Asimismo, el análisis de las pendientes individuales de regresión mostró los mismos resultados.

En ex fumadores, en mujeres, en pacientes de 65 años o más y en los enfermos con un VEF<sub>1</sub> inferior al 30% del valor esperado se observó un índice más lento de declinación del VEF<sub>1</sub> en ml/año. Asimismo, los sujetos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 tuvieron un índice más lento de deterioro del VEF<sub>1</sub>. Lo mismo ocurrió en los enfermos de Asia y del este de Europa, en comparación con los participantes de otras regiones.

El efecto del tratamiento sobre la declinación del VEF<sub>1</sub> fue semejante al considerar el tabaquismo, el sexo, la edad, el VEF<sub>1</sub> inicial, la región, el grupo étnico, el IMC, las exacerbaciones anteriores y el valor basal en el *St George's Respiratory Questionnaire*. Asimismo, las diferencias entre el grupo placebo y los grupos activos se mantuvieron cuando se consideró el tratamiento con corticoides inhalatorios o con broncodilatadores de acción prolongada en los 12 meses anteriores al estudio. Los enfermos con un número más elevado de exacerbaciones durante la investigación tendieron a tener una mayor declinación del VEF<sub>1</sub>.

## Discusión

La obstrucción bronquial que caracteriza a la EPOC habitualmente es progresiva; por este motivo se acepta que la declinación del VEF<sub>1</sub> representa un marcador de la progresión de la enfermedad y un blanco terapéutico apropiado. El estudio actual muestra por primera vez que el tratamiento puede retrasar el deterioro funcional en pacientes con EPOC.

Los autores recuerdan que el índice normal de declinación del VEF<sub>1</sub> en los individuos sanos es de alrededor de 30 ml por año; en los sujetos del grupo placebo del estudio TORCH la

declinación fue de 55 ml/año, una cifra semejante a la observada en algunas investigaciones previas. Los pacientes asignados a los grupos de tratamiento, en cambio, presentaron una declinación del VEF<sub>1</sub> sustancialmente más lenta (13 a 16 ml menos por año) y sin diferencias importantes entre los 3 grupos activos. Aunque ninguna de las modalidades de tratamiento alteró el índice de pérdida de función pulmonar, en todos los casos se asoció con una mejoría significativa ya que redujo el exceso de deterioro de la funcionalidad respiratoria, característica de los enfermos con EPOC.


Aunque las tres estrategias de terapia se asociaron con resultados beneficiosos, los mecanismos responsables no se comprenden por completo ya que las tres modalidades tienen efectos importantes no asociados con la broncodilatación. Sin duda, los estudios en marcha (uno de ellos con tiotropio) y las investigaciones venideras serán de gran ayuda para comprender los efectos de los diversos agentes actualmente disponibles para el tratamiento de los pacientes con EPOC. El tiotropio, recuerdan los autores, es un broncodilatador sin actividad antiinflamatoria.

En los tres grupos activos del estudio TORCH se registró una reducción importante del índice de exacerbaciones, pero el descenso más importante se registró entre los individuos que recibieron la terapia combinada con S/F. Sin embargo, los hallazgos en conjunto sugieren que el beneficio asociado con el tratamiento no depende exclusivamente de su efecto sobre las exacerbaciones. En este estudio se confirmaron algunas observaciones anteriores: el tabaquismo, la edad y el VEF<sub>1</sub> basal influyen sobre el deterioro del VEF<sub>1</sub>. Además, en la investigación actual se identificaron otros dos factores predictivos de evolución: el IMC y la región de origen de los enfermos. Por ejemplo, se observó que en los sujetos con un IMC de 29 o mayor, el índice de declinación del VEF<sub>1</sub> fue inferior al registrado en los participantes con IMC entre 25 y 29 (35 ml/año y 42 ml/año, respectivamente). La declinación fue mayor en los enfermos con un IMC basal de menos de 25 (51 ml/año), una situación que sugiere una fuerte asociación entre las consecuencias sistémicas de la EPOC y la progresión de la enfermedad en los pulmones. Las diferencias según las regiones todavía no tienen una explicación categórica.

En las mujeres, la reducción del VEF<sub>1</sub> fue más lenta que en los hombres, una observación similar a la que se obtuvo en el *Lung Health Study*, con un seguimiento prolongado. En el TORCH, las mujeres perdieron 39 ml por año mientras que en los hombres esta pérdida fue de 47 ml anuales, independientemente de si se trataba de fumadores o no. Esta diferencia, sin embargo, desapareció cuando el índice de declinación del VEF<sub>1</sub> se expresó como porcentaje de cambio en un año (4.2% en las mujeres y 3.9% por año en los hombres), hallazgos que sugieren que las diferencias tienen que ver más con el calibre de la vía aérea que con diferencias biológicas intrínsecas.

En conclusión, los hallazgos de esta investigación demuestran por primera vez que el tratamiento farmacológico retrasa la declinación del VEF<sub>1</sub> en pacientes con EPOC, un fenómeno que, sin duda, tiene importantes consecuencias clínicas y para los sistemas de salud en virtud de la progresión gradual que caracteriza a la enfermedad, afirman por último los expertos.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/99818

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 9 - Ciertas Partículas que Contaminan el Aire Podrían Asociarse con Trastornos Neurológicos

Sunyer J

European Respiratory Journal 32(3):535-537, Sep 2008

La fisiología y el metabolismo corporal están fuertemente influenciados por la exposición ambiental durante la vida intrauterina y en los primeros años después del nacimiento. Los niños son particularmente susceptibles al daño que pueden ocasionar los contaminantes ambientales por el rápido crecimiento y la diferenciación celular y porque las vías metabólicas todavía resultan inmaduras y los órganos vitales aún no se desarrollaron por completo. Además, el sistema nervioso central es más vulnerable durante un período más largo. Diversos estudios sugirieron que la exposición al plomo, mercurio y a los hidrocarburos aromáticos policíclicos en los primeros años de vida puede asociarse con daño neurológico mucho tiempo después de la exposición.

La contaminación ambiental urbana representa hoy en día un problema de salud pública en todo el mundo. Aunque se estudió mucho acerca de los efectos cardíacos y respiratorios de la contaminación ambiental, poco se sabe sobre la exposición a contaminantes y las consecuencias en el sistema nervioso central. Los estudios en animales revelaron la presencia de partículas ultrafinas de carbón en el cerebro y en el cerebelo de las ratas y partículas de magnesio que son llevadas por el nervio olfatorio desde la nariz hasta el cerebro. Por su parte, una investigación mostró que los perros que habitan en una región de México con un elevado índice de contaminación ambiental tienen mayor inflamación cerebral en comparación con los animales de las zonas menos contaminadas. En los primeros se detectó mayor activación del factor nuclear kB y mayor producción de óxido nítrico y de ciertas citoquinas proinflamatorias, entre ellas, de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y de interleuquina (IL) 1. Asimismo, los estudios *post mortem* realizados en México mostraron que la contaminación ambiental grave se asocia con niveles más altos de ciclooxigenasa (COX) 2 y con acumulación de la forma beta amiloide de 42 aminoácidos, una causa de trastorno neuronal, señalan los autores.

Dos estudios en niños analizaron el posible efecto neurológico de la contaminación ambiental. En el primero de ellos se evaluó la asociación entre los niveles de exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos durante la gestación y el estado mental de los niños a los 3 años. No obstante, añaden los expertos, las características metodológicas del estudio complican la interpretación de los resultados. Entre otras limitaciones, la determinación de estos contaminantes es muy inespecífica porque su principal origen está en el tabaquismo. En la otra investigación se determinó la relación entre la exposición a contaminantes ambientales durante la niñez y el nivel de inteligencia a los 9 años en 202 niños de Boston. Este estudio también presenta problemas metodológicos que impiden considerar definitivamente los resultados.

El efecto neurológico de la contaminación ambiental estaría asociado con el estrés oxidativo, con los cambios en la función autonómica y con la progresión de la aterosclerosis. La inflamación secundaria al estrés oxidativo, sin embargo, parece tener un papel predominante en el daño. Aunque la mayor parte de los estudios prestó especial atención a lo que ocurre en el pulmón, el estrés oxidativo y la inflamación sin duda afectan otros órganos y se ha visto que el recuento de partículas

se asocia con aumento de los marcadores de inflamación (IL-6 y fibrinógeno).

De hecho, una de las principales teorías establece que la inflamación crónica del tracto respiratorio induciría inflamación cerebral al modificar los niveles de ciertas citoquinas, entre ellas, el FNT-alfa y la IL-1. Ambas se asocian con mayor expresión de la COX-2, un mediador muy importante de la inflamación en el endotelio capilar cerebral.

Las partículas de carbón pueden absorber metales (antimonio, bario, cobre, hierro y cinc) que inducen estrés oxidativo en el pulmón.

Otra teoría avala el pasaje directo de las partículas ultrafinas al sistema neurológico, sin pasar por el pulmón. Por ejemplo, los niveles relativamente bajos de plomo y de mercurio se asociaron con modificaciones cognitivas en los niños. El plomo, además, induce diversos cambios en la conducta y, en estudios experimentales, el mercurio y el plomo inhiben la diferenciación neuronal, la mielinización y la formación de sinapsis, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo.

La combinación de varios factores nocivos podría ser importante en términos del daño neurológico y podría explicar las diferencias en la vulnerabilidad en relación con la dosis y la respuesta. El entorno social, la alimentación a pecho, el hábito de fumar materno, el peso al nacer, el ruido y la presencia de contaminantes ambientales en el interior de las viviendas (partículas que derivan de las fuentes de cocción y los contaminantes microbianos como las endotoxinas) son todos factores que deben considerarse cuando se analizan las consecuencias de la exposición ambiental sobre la maduración neurológica.

La dieta representa la principal fuente de antioxidantes a través de las vitaminas, de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 y de otros micronutrientes (cinc y ácido fólico). Todos estos compuestos son mecanismos de protección ya que intervienen en la depuración de los radicales libres de oxígeno, frente a los cuales el cerebro es particularmente sensible. En el sistema nervioso se generan permanentemente radicales libres de oxígeno que deben ser eliminados. Las características genéticas también pueden influir en la susceptibilidad de cada individuo frente al daño oxidativo. Por ejemplo, el aporte de vitamina C y E podría atenuar el efecto del ozono en niños asmáticos, homocigotas para el alelo GSTM1.

Los defectos neurológicos sutiles tales como el retraso en la maduración cerebral deben incluirse en los estudios que analizan las consecuencias de la exposición a contaminantes sobre el sistema neurológico. Por el momento, los efectos a largo plazo en términos de enfermedades neurodegenerativas son sólo especulaciones y se requieren investigaciones multicéntricas en diferentes poblaciones para confirmar que el aire de las ciudades resulta neurotóxico para los niños, concluye el experto.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/99806

### 10 - Utilidad de la Valoración Seria de la Proteína C-Reactiva en la Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad

Bruns A, Oosterheert J, Hak E, Hoepelman A

European Respiratory Journal 32(3):726-732, Sep 2008

Según informes, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la principal causa de muerte por infección en el mundo occidental. Las recomendaciones actuales establecen que el tratamiento de la NAC grave debe incluir un

antibiótico betalactámico y un macrólido, una situación que motiva un elevado gasto en recursos de salud y la posibilidad de aparición de resistencia. Estas consecuencias se minimizan si, una vez que se conoce el agente involucrado, el tratamiento se adapta en consecuencia.

Por el momento no se dispone de ningún marcador de suficiente sensibilidad y especificidad que permita una mejor elección inicial del tratamiento. La concentración de la proteína C-reactiva (PCR) puede conocerse con facilidad con un procedimiento no costoso y es posible que en el futuro las determinaciones seriadas de dicho marcador se incorporen en el seguimiento de los enfermos con infecciones graves. Por el momento, sin embargo, no existe información precisa acerca de la utilidad de la pesquisa y de las valoraciones sucesivas de la PCR en pacientes con neumonía grave. Los estudios al respecto, añaden los autores, abarcaron un pequeño número de enfermos y no consideraron el agente etiológico. Una investigación reciente sugirió que los niveles altos de PCR, de interleuquina 6 y de procalcitonina se asocian con un riesgo elevado de falta de respuesta al tratamiento. En este estudio, los expertos analizan el valor predictivo del retraso en la normalización de la PCR en los pacientes con NAC grave y evolución desfavorable o en aquellos que no recibieron empíricamente el antibiótico apropiado.

Los autores realizan una evaluación retrospectiva en el contexto de una investigación multicéntrica, prospectiva y controlada con placebo que estudió la relación entre el costo y el beneficio del pasaje precoz del tratamiento antibiótico intravenoso a la vía oral en pacientes con NAC grave. El estudio se llevó a cabo en 5 hospitales académicos y en dos centros médicos universitarios de los Países Bajos entre 2000 y 2003. Se incluyeron todos los enfermos de 18 años o más con NAC definida clínicamente y por la presencia de un infiltrado pulmonar nuevo o progresivo. La NAC grave fue aquella con un puntaje de más de 90 en el *Pneumonia Severity Index* (PSI) según las definiciones de la *American Thoracic Society*. Se excluyeron los enfermos con neumonía intersticial, con fibrosis quística, con antecedente de colonización por bacterias gramnegativas asociada con daño estructural del aparato respiratorio, con una expectativa de vida de menos de un mes como consecuencia de la enfermedad subyacente, con neutropenia importante o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y un recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> inferior a los 200 por mm<sup>3</sup>. Tampoco se incluyeron los pacientes con otras infecciones que obligaban al tratamiento con antibióticos por vía intravenosa.

En el momento de la internación se consideraron los síntomas, los signos y los datos demográficos. La gravedad se valoró con el PSI y con el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II. Antes del inicio del tratamiento con antibióticos se tomaron muestras de sangre para estudio bioquímico y microbiológico y una radiografía de tórax; los pacientes recibieron un seguimiento durante 28 días como máximo. La valoración de la PCR se realizó el día de la internación, el tercero y el séptimo día mediante inmunoensayo con un equipo comercial.

Los estudios microbiológicos se efectuaron según las recomendaciones convencionales; las muestras de esputo se consideraron aptas para el cultivo cuando presentaron 25 neutrófilos o más y menos de 10 células epiteliales por campo de gran aumento. El diagnóstico de infección por *Streptococcus pneumoniae* y por *Legionella pneumophila* se basó en la detección de los antígenos correspondientes en la orina mientras que el diagnóstico de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae* se basó en la conversión serológica.

Se consideró que el tratamiento antibacteriano empírico fue apropiado cuando al menos un fármaco fue eficaz contra el germen identificado. El fracaso terapéutico precoz se definió en presencia de inestabilidad clínica (más de 25 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno inferior al 90%, PaO<sub>2</sub> por debajo de 7.3 kPa), inestabilidad hemodinámica o por la aparición de

trastornos mentales agudos. La necesidad de internación en salas de cuidados intensivos o la mortalidad en los primeros 3 días que siguieron a la internación fueron otros factores que definieron el fracaso terapéutico.

El deterioro clínico y la aparición de complicaciones (mortalidad, necesidad de ventilación asistida, de una nueva administración de antibióticos por vía intravenosa después del pasaje al tratamiento por vía oral, una nueva internación por otra infección pulmonar y la hipertermia después de la mejoría inicial) fueron los parámetros que definieron la falla tardía del tratamiento. La normalización demorada de la PCR se definió con un descenso de menos del 60% al tercer día e inferior al 90% al séptimo día.

Se tuvo en cuenta la relación entre los niveles iniciales de PCR y las características demográficas de los pacientes, las enfermedades intercurrentes, el tratamiento y la etiología de la infección. Asimismo, en los pacientes con un diagnóstico microbiológico se estableció la relación entre la concentración de la PCR y el antibiótico empírico indicado.

El estudio abarcó 289 enfermos con NAC grave; los pacientes tenían 69.7 años en promedio y puntajes de 112.9 y de 13.8 en la escala PSI y APACHE II, respectivamente. El 62.3% de los sujetos presentaba otra enfermedad grave, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, neoplasia, hepatopatía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la muestra en conjunto, la concentración basal de PCR fue de 174 mg/l (147 a 390 mg/l); los niveles fueron levemente más bajos en los sujetos que habían recibido antibióticos antes de la internación (135 mg/l y 184 mg/l, respectivamente;  $p = 0.07$ ) y en los pacientes ambulatorios que recibían corticoides inhalatorios (146 mg/l y 185.5 mg/l;  $p = 0.09$ ).

No se encontró una asociación significativa entre los niveles iniciales de la PCR y las características demográficas o la presencia de enfermedades intercurrentes.

El 80.3% de los pacientes recibieron exclusivamente un antibiótico betalactámico tal como recomiendan las guías vigentes en los Países Bajos para los enfermos que no requieren internación en salas de cuidados intensivos y con una prueba urinaria negativa para *Legionella*. El 16.3% recibió una combinación de antibióticos (betalactámicos y macrólidos). El 3.5% requirió un antibacteriano empírico diferente –doxiciclina o eritromicina– ante la presunción de infección por gérmenes atípicos. Por su parte, en un enfermo se inició el tratamiento empírico con eritromicina y rifampicina porque presentó fuertes indicios de infección por *L. pneumophila*.

En el 89.1% de los 137 enfermos con diagnóstico etiológico, el tratamiento antibiótico empírico inicial se consideró apropiado. El 6.9% de los pacientes fallecieron en el transcurso de los 28 días del seguimiento y el 3.1% debieron ser internados en terapia intensiva.

En 137 (47.4%) sujetos se pudo identificar el germen responsable de la NAC. *S. pneumoniae* fue el patógeno más frecuente. La concentración inicial de PCR fue más alta en los enfermos con dicha infección (mediana de 278 mg/l) en comparación con los individuos con infección por *L. pneumophila* (247 mg/l), por *Haemophilus influenzae* (214 mg/l); *Staphylococcus aureus* (187 mg/l), enterobacterias (129 mg/l), *C. pneumoniae* (115.5 mg/l); *Moraxella catarrhalis* (64 mg/l) y *M. pneumoniae* (49 mg/l).

Los pacientes con infección por más de un germen presentaron una concentración basal de PCR de 213 mg/l (mediana). Los sujetos con infección por *L. pneumophila* tuvieron una normalización más lenta de los niveles de PCR en los 3 primeros días del seguimiento en comparación con los enfermos con NAC por otros gérmenes (32.9% y 38.6%, respectivamente). Sin embargo, añaden los autores, la diferencia no fue estadísticamente significativa (5.7%;  $p = 0.58$ ). En cambio, en la segunda parte de la primera semana, el descenso de la PCR en los enfermos infectados por *L. pneumophila* fue mayor (48.5%) en comparación con los individuos con infección por otros gérmenes (28.5%; diferencia promedio del 20.0%;  $p < 0.01$ ).

La PCR se valoró en todos los pacientes en el momento de la internación, al tercer día en el 91.3% de ellos y al séptimo día en el 72.6% de los casos. Los niveles en estas dos últimas determinaciones fueron de 97.5 mg/l y de 31 mg/l (mediana), respectivamente. La PCR disminuyó en un 38.4% en promedio en el transcurso de los primeros 3 días de internación y en un 80.9% en la primera semana del seguimiento. El análisis univariado reveló que el tratamiento antibiótico inadecuado se asoció con una recuperación mucho más lenta de los niveles de PCR. Por su parte, el análisis multivariado indicó que el descenso inferior al 60% hacia el tercer día y de menos del 90% a la semana sugiere fuertemente que el tratamiento no fue inapropiado (*odds ratio* [OR] de 6.98 y de 3.74, respectivamente). Los pacientes en quienes la PCR tardó más en normalizarse presentaron un riesgo más elevado de mortalidad (OR de 3.73;  $p = 0.06$ ). Sin embargo, este parámetro dejó de ser estadísticamente significativo cuando se tuvieron en cuenta otras variables, tales como, la gravedad de la neumonía en el momento de la internación, las características del paciente y los signos y síntomas de la NAC al inicio.

La determinación seriada de los niveles de la PCR en pacientes con NAC grave es útil ya que la demora en la normalización de los valores, en el transcurso de los primeros 7 días, sugiere que el tratamiento empírico no fue el apropiado. De hecho, los enfermos con una disminución de menos de un 60% al tercer día e inferior a un 90% a los 7 días tuvieron 4 a 7 veces más riesgo de estar tratados con un fármaco incorrecto.

Varios trabajos sugirieron los mismos resultados. Por ejemplo, una investigación indicó que el patrón de descenso de la PCR podría ser de ayuda en el seguimiento de estos pacientes y en otro estudio se constató que la concentración de PCR persistentemente elevada entre el primer y el tercer día en enfermos con neumonía leve a grave se asocia independientemente con un riesgo mayor de fracaso terapéutico.

Al igual que en trabajos previos, la concentración de PCR estuvo influida, entre otros factores, por el tratamiento con corticoides; se ha visto que estos fármacos suprimen la producción de la proteína. Por lo tanto, añaden los autores, este parámetro debería ser tenido en consideración cuando se interpreta el perfil de cambio de la PCR durante el seguimiento. El agente etiológico es otro factor importante a tener en cuenta cuando se analizan las modificaciones en la PCR. En opinión de los autores, la normalización de esta variable podría sugerir que el tratamiento fue adecuado y que puede ser interrumpido, con lo cual se reduciría considerablemente el costo, la toxicidad, la permanencia del paciente en el hospital y el riesgo de aparición de resistencia. Sin embargo, este punto sin duda merece mucho mayor estudio.

En conclusión, las mediciones consecutivas de la PCR en pacientes con NAC grave son de ayuda para monitorear la evolución siempre y cuando se considere el uso de corticoides y el agente etiológico (en la infección por *Legionella*, la declinación es más lenta que en otras infecciones). El retraso en la normalización sugiere que el tratamiento que recibe el paciente no es el apropiado.



Información adicional

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99807](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99807)

## 11 - Los Pacientes Obesos Parecen Tener un Fenotipo Diferente de Asma

Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet L

Chest 134(2):317-323, Ago 2008

El asma y la obesidad son enfermedades cada vez más frecuentes en todo el mundo. La obesidad se asocia con un estado inflamatorio ya que las células adiposas producen hormonas proinflamatorias que podrían participar tanto en la aparición como en la gravedad del asma, especialmente en mujeres, a juzgar por los resultados de algunos estudios. Asimismo, es posible que el asma y la obesidad se correlacionen por medio de factores genéticos y por la mecánica pulmonar (por ejemplo, añaden los autores, la obesidad se asocia con menor reserva de flujo espiratorio, con menor capacidad residual y con menor volumen corriente). Sin embargo, todavía no se conocen los mecanismos por los cuales la obesidad influye sobre las variables respiratorias fisiológicas. Existen indicios de que el asma de los pacientes obesos tiene un fenotipo diferente. Los sujetos obesos con asma grave suelen presentar escaso control de la enfermedad respiratoria y responden menos al tratamiento antiasmático convencional. En este trabajo, los autores comparan las características del asma en sujetos obesos y en individuos no obesos, principalmente en términos del control de dicha afección, de la función respiratoria y de la respuesta a la metacolina, de la percepción de los síntomas y de la respuesta inflamatoria sistémica y de la vía aérea.

Se evaluaron individuos obesos y sujetos no obesos del *Laval Hospital* (Quebec, Canadá) con diagnóstico de asma efectuado por un profesional y con respuesta de la vía aérea a menos de 16 mg/ml de metacolina. Los participantes tenían 18 años o más; los sujetos con asma obesos (AO) tenían un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> o más, mientras que los pacientes con asma sin obesidad (AsO) tenían un IMC de menos de 25 kg/m<sup>2</sup>. Ninguno de los participantes fumaba y los que lo habían hecho interrumpieron el hábito al menos 6 meses antes del estudio. Los dos grupos de individuos fueron comparables en términos de edad, sexo y tratamiento antiasmático. En la primera visita se valoró el peso, la talla, la circunferencia de la cintura (Ci), la circunferencia de la cadera y el cociente entre estas dos últimas variables (CCC). Los participantes completaron el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) que incluye 7 secciones que se valoran en una escala de 7 puntos (0 = buen control del asma; 6 = mal control del asma). Los enfermos fueron sometidos a las pruebas cutáneas con un panel de 24 alérgenos del aire comunes: se definió atopía en presencia de por lo menos una prueba cutánea positiva.

Se efectuó espirometría según las pautas de la *American Thoracic Society*; el registro se repitió 15 minutos después de la inhalación de 200 µg de salbutamol. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de IgE, de eosinófilos, de proteína C-reactiva (PCR) y de fibrinógeno; además, se analizaron las poblaciones celulares en las muestras de esputo inducido.

En la segunda visita se realizó pletismografía para conocer los volúmenes pulmonares. Los pacientes refirieron los síntomas durante la prueba de provocación con metacolina (según la metodología propuesta por Hargreave y col.); la gravedad de las manifestaciones clínicas se valoró con la escala modificada de Borg (0 a 10 puntos para cada síntoma).

La muestra de estudio estuvo integrada por 88 sujetos, 44 de ellos recibían sólo broncodilatadores de acción corta mientras que el resto estaban tratados con estos últimos en combinación con corticoides inhalatorios (CI). La dosis promedio de CI fue equivalente a 827 µg por día de beclometasona en los pacientes con AO y de 814 µg por día del fármaco en los individuos con AsO.

El puntaje total del ACQ fue significativamente más alto en los sujetos con AO respecto de los individuos con AsO

( $p = 0.005$ ). Los pacientes del primer grupo refirieron mayor interferencia de la enfermedad respiratoria sobre las actividades cotidianas ( $p = 0.003$ ), mayor dificultad para respirar ( $p = 0.009$ ) y presentaron sibilancias con más frecuencia ( $p = 0.005$ ) en la semana previa, en comparación con el grupo de AsO. En cambio, los dos grupos fueron semejantes en términos del número de despertares nocturnos por síntomas asmáticos, de la frecuencia de manifestaciones de asma por la mañana y del uso de broncodilatadores de acción corta. En conjunto, el puntaje del ACQ se correlacionó de manera positiva con el IMC y con la Ci pero no con el CCC.

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), la capacidad vital forzada (CVF), el cociente entre el VEF<sub>1</sub> y la CVF y el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF fueron semejantes en los dos grupos. Sin embargo, el volumen espiratorio de reserva, la capacidad funcional residual, la capacidad pulmonar total, el volumen residual y la capacidad inspiratoria difirieron entre los sujetos con AO y aquellos con AsO. El volumen espiratorio de reserva se correlacionó con el puntaje total del ACQ aunque dicha correlación desapareció luego de considerar el IMC y la Ci.

Entre los pacientes con AO, el volumen espiratorio de reserva y la capacidad funcional residual fueron semejantes, independientemente del tratamiento con CI o con broncodilatadores de acción corta. Estos parámetros tampoco se correlacionaron con la concentración de metacolina que induce una caída del 20% en el VEF<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>).

La respuesta a la metacolina fue mayor en los sujetos tratados con CI, en cambio fue similar en los sujetos con AO y con AsO. Los pacientes de los dos grupos refirieron los mismos síntomas al inhalar la cantidad de metacolina correspondiente a la PC<sub>20</sub>. No se registraron diferencias importantes en la cantidad o en el tipo de células en el esputo inducido. En conjunto, el número de eosinófilos se correlacionó significativamente con la Ci y tendió a asociarse con el IMC ( $p = 0.01$ ,  $r = -0.36$  y  $p = 0.06$ ,  $r = -0.26$ , respectivamente).

La concentración promedio de IgE en suero fue de 216 UI/ml y de 219 UI/ml en los individuos con AO y en aquellos con AsO, respectivamente. El recuento de eosinófilos en sangre periférica fue semejante en los dos grupos, mientras que los niveles de la PCR fueron significativamente mayores en los pacientes con AO, respecto de los sujetos con AsO ( $p = 0.001$ ). La PCR se correlacionó en forma positiva con el IMC, con la Ci y con el CCC en los dos grupos. Los niveles de fibrinógeno también fueron más elevados en los pacientes con AO y se correlacionaron con el IMC y con la Ci pero no con el CCC. En todos los participantes, el recuento de eosinófilos en el esputo inducido se asoció de manera negativa con la concentración sérica de la PCR; esta correlación se mantuvo aun después de considerar el IMC y el CCC, aunque no así después de tomar en cuenta la Ci.

Los pacientes con AO presentaron menos control de su enfermedad pulmonar en comparación con aquellos con AsO, a pesar de que los sujetos de ambos grupos tuvieron la misma percepción sintomática en la prueba de provocación con metacolina. Aunque la hiperreactividad de la vía aérea fue semejante en los dos grupos, las diferencias en los parámetros inflamatorios tanto locales como sistémicos y las modificaciones en la función pulmonar en los pacientes obesos, sugieren un fenotipo diferente de asma en dichos enfermos. La concentración sérica de la PCR y la Ci se correlacionaron con los cambios de los volúmenes respiratorios y con un menor recuento de eosinófilos en el esputo inducido, tal vez como consecuencia de los efectos de la distribución de las grasas y de la respuesta inflamatoria sistémica sobre la expresión clínica del asma, en los sujetos con obesidad.

La percepción de los síntomas asmáticos fue similar en los dos grupos, con el mismo grado de broncoconstricción. Este menor

control podría obedecer a un fenotipo distinto de la enfermedad, a una menor respuesta al tratamiento o a la presencia de asma más grave en los pacientes obesos.

Los estudios previos mostraron resultados contradictorios en relación con el efecto de la obesidad sobre las variables de función respiratoria; en este trabajo se confirma que las personas con asma y con obesidad tienen un perfil distinto de funcionalidad respiratoria, respecto de los individuos asmáticos no obesos. Por el momento no puede establecerse si este fenómeno es atribuible al efecto mecánico de la obesidad o a una respuesta inmunitaria anormal que puede influir sobre la reactividad respiratoria. Sin embargo, los hallazgos de este trabajo sugieren que los cambios en los volúmenes pulmonares no explican *per se* el menor control del asma en pacientes con obesidad.

El asma leve a moderada se asocia con una inflamación de la vía aérea con presencia de abundantes eosinófilos; en este estudio, el recuento de eosinófilos y de neutrófilos en el esputo inducido de los pacientes de ambos grupos fue semejante. Sin embargo, el número de eosinófilos se redujo considerablemente en relación con el incremento de la Ci, un fenómeno que podría indicar el efecto de la obesidad abdominal sobre la inflamación y, a su vez, sobre la reactividad de la vía aérea. Los estudios venideros serán, sin duda, de gran ayuda para interpretar mejor estas observaciones.

En conclusión, afirman los especialistas, los hallazgos en conjunto sugieren que en los enfermos obesos, el asma tiene un fenotipo distinto. Es de esperar, señalan, que todas estas observaciones ayuden a mejorar el tratamiento de la enfermedad respiratoria en este tipo de pacientes.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99813

## 12 - La Infección por VIH no Elevaría el Riesgo de Resistencia a los Agentes Antituberculosos

French C, Glynn J, Abubakar I y colaboradores

European Respiratory Journal 32(3):718-725, Sep 2008

En el Reino Unido, el número de casos de tuberculosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado considerablemente. La resistencia a los fármacos antituberculosos complica de manera sustancial el tratamiento y se relaciona con la prolongación importante del período durante el cual el enfermo puede contagiar la tuberculosis. Sin embargo, la posible asociación entre la infección por el VIH y la tuberculosis por gérmenes resistentes a los fármacos convencionales todavía no se conoce con certeza.

Los autores recuerdan que la resistencia puede ser primaria (cuando ocurre en los enfermos que nunca fueron tratados con tuberculostáticos) o secundaria, en el caso de aquellos pacientes que recibieron tratamiento con anterioridad. La infección por el VIH podría influir en este fenómeno mediante mecanismos biológicos o de comportamiento. Por ejemplo, se ha visto que algunos sujetos infectados por el VIH tienen un patrón de conducta que favorece la falta de adhesión a la terapia, con lo cual el riesgo de aparición de resistencia (resistencia adquirida) aumenta. Estas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes pueden ser luego transmitidas a otros individuos (en quienes la resistencia se considera primaria).

Asimismo, los enfermos con infección por el VIH tienen más probabilidad de ser asistidos en ámbitos hospitalarios y, por ende, tienen más riesgo de exponerse a cepas del bacilo de la tuberculosis con resistencia a múltiples fármacos. Por su parte, la infección por el VIH puede comprometer la absorción de las drogas –otro fenómeno que puede participar en la resistencia. Finalmente, añaden los especialistas, las interacciones farmacológicas y los efectos adversos a las drogas son más

comunes en los enfermos tanto infectados por el VIH como con tuberculosis.

En el Reino Unido se considera que la infección por el VIH representa un factor de riesgo de resistencia a la medicación antituberculosa, pero la información al respecto no es firme. Hacia fines de la década del ochenta y al inicio de la década del noventa se produjeron varios brotes de tuberculosis por cepas micobacterianas resistentes a múltiples agentes entre los enfermos VIH positivos, en ciertos ámbitos de los Estados Unidos. Un fenómeno similar se observó en Europa y en algunos países de la ex Unión Soviética, aunque no así en África. Por su parte, dos estudios realizados en el Reino Unido mostraron que entre el comienzo y mediados de la década del noventa, los enfermos con infección por el VIH tenían más riesgo de presentar tuberculosis por cepas resistentes a la isoniazida y a otros fármacos antituberculosos. Debido a que hasta la fecha esta situación no se definió por completo, en este trabajo los autores analizan la asociación entre la infección por el VIH y la resistencia a las drogas antituberculosas de primera línea en Inglaterra y en Gales, entre 1999 y 2005.

Los expertos recuerdan que los casos de tuberculosis (causados por el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis* o *M. africanum*) se registran en el sistema *Enhanced Tuberculosis Surveillance* (ETS) mientras que los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos son comunicados a la *UK Mycobacterial Surveillance Network*. Sin embargo, debido a que el sistema ETS no recoge información acerca del estado de infección por el VIH, los datos debieron cotejarse con los de la base nacional de datos HIV/AIDS (desde 1979 a 2006). Los enfermos con diagnóstico de infección por VIH más de un año después de la fecha del diagnóstico de la tuberculosis fueron excluidos del análisis. En Inglaterra y en Gales, los estudios de sensibilidad a los fármacos antituberculosos se realizan en 5 laboratorios de referencia en los cuales se analiza específicamente la resistencia a la isoniazida, a la rifampicina, al etambutol, a la pirazinamida y también a algunos fármacos de segunda línea.

En el período comprendido entre 1999 y 2005 se comunicaron 27 164 casos de tuberculosis en pacientes mayores de 15 años. Se dispuso de pruebas de sensibilidad a fármacos en el 92.1% de los casos evaluables (24 912 de 27 047). El 6.1% de dicha población (mediana de 36 años) tenía coinfección por el VIH. El 56.9% era de sexo masculino y el 42.5% se registró en Londres. El 36.7% provenía de la India, Pakistán o Bangladesh; el 26.3% era de raza blanca mientras que el 22.6% era de raza negra.

El 4.8% de los enfermos con diagnóstico previo de tuberculosis también tenían coinfección por el VIH. El número de pacientes con ambas infecciones aumentó en el transcurso del período de estudio ( $p = 0.003$ ). La frecuencia de tuberculosis y de infección simultánea por el VIH fue mayor en los sujetos de 15 a 44 años (8.7%), entre los enfermos de Londres (7.9%), en los pacientes afroamericanos (23.4%) y en los individuos que habían ingresado menos de dos años antes al Reino Unido.

El mismo patrón se registró entre los enfermos con diagnóstico reciente de tuberculosis: el 6.4% tenía coinfección por el VIH a la vez que también se observó el aumento de la prevalencia de ambas afecciones en el período considerado ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de doble infección fue mayor entre los individuos de 15 a 44 años (8.2%), en los sujetos estudiados en Londres (7.3%), en los enfermos de raza negra (21.1%) y en los sujetos que habían ingresado recientemente al Reino Unido (12.3%). La infección simultánea también fue más común en las mujeres (7.1%).

En el 8.1% de los enfermos con diagnóstico previo y en el 6.6% de los pacientes con diagnóstico reciente se encontró resistencia a la isoniazida. El porcentaje de resistencia a múltiples fármacos fue del 2.8% y del 0.7%, respectivamente. No se observó una asociación entre la infección por el VIH y el patrón de resistencia a los fármacos antituberculosos entre los enfermos con diagnóstico previo de tuberculosis pulmonar. En los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis, los VIH

positivos presentaron con mayor frecuencia resistencia a la rifampicina (*odds ratio* [OR] de 2.03) y resistencia a otras drogas antituberculosas (OR de 1.86). Sólo se constató una asociación débil con la resistencia a la pirazinamida (OR de 2.04) y con la resistencia a cualquier droga de primera línea (OR de 1.24). En cambio, no se encontraron indicios de un nivel mayor de resistencia frente a la isoniazida o al etambutol entre los individuos VIH positivos respecto de los sujetos VIH negativos.

La resistencia a la isoniazida aumentó en forma lineal con el año de comunicación ( $p = 0.031$ ) y fue más frecuente en los sujetos jóvenes ( $p < 0.001$ ). Lo mismo ocurrió entre los individuos de Londres ( $p < 0.001$ ), entre los enfermos que no eran de raza blanca ( $p < 0.001$ ) y en los pacientes nacidos en otros lugares ( $p = 0.002$ ). Ni el sexo ni la localización de la enfermedad se asociaron con la resistencia a la isoniazida. Después de considerar la edad, el origen étnico y el lugar de residencia tampoco se observó una relación entre la infección por el VIH y la resistencia a la isoniazida (OR ajustado de 1.02).

En el análisis univariado, la resistencia a múltiples fármacos fue más frecuente en los pacientes más jóvenes ( $p < 0.001$ ), entre los enfermos de Londres ( $p = 0.009$ ), en los grupos de raza no blanca ( $p < 0.001$ ) y entre los nacidos en otras regiones ( $p < 0.001$ ). Después del ajuste por la edad, el origen étnico y el tiempo desde el ingreso al Reino Unido no se observó asociación entre la infección por el VIH y el mayor riesgo de resistencia frente a los fármacos antituberculosos (OR ajustado de 0.91). Sin embargo, se constató una interacción entre la infección por el VIH y el origen étnico: el riesgo de resistencia a múltiples fármacos fue mayor entre los individuos blancos (OR ajustado de 6.3). Por el contrario, en los africanos de raza negra no se observó un mayor riesgo de resistencia (OR ajustado de 0.71).

Los datos nacionales utilizados en esta investigación indican que, a diferencia de lo referido en estudios anteriores, no existe una relación entre la infección por el VIH y el riesgo de resistencia frente a los fármacos antituberculosos. Aunque dicho riesgo resultó mayor entre los sujetos de raza blanca, la muestra fue pequeña.

Los expertos recuerdan que si bien la infección por el VIH representa un factor de riesgo importante para contraer tuberculosis, en la actualidad los programas de política sanitaria del Reino Unido no contemplan la detección sistemática de la infección por el VIH en todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y, por lo tanto, es probable que un número considerable de enfermos con esta afección no tenga el diagnóstico de infección por el retrovirus. Los resultados de este estudio difieren de los de algunas investigaciones anteriores, tal vez por motivos metodológicos (diferentes períodos de estudio, análisis distinto de los posibles factores de confusión), de manera tal que es muy difícil realizar una comparación apropiada.

La asociación observada entre la infección por el VIH y la resistencia a los fármacos antituberculosos en sujetos de raza blanca sugiere un mecanismo relacionado con factores de comportamiento y no con factores biológicos. Sin embargo, el ETS no recoge este tipo de información y, por lo tanto, esta posibilidad no pudo ser correctamente evaluada. Aun así, cabe recordar que el patrón de conducta ejerce un papel importante en la epidemiología de la tuberculosis; los estudios futuros serán de gran ayuda en este sentido, agregan los especialistas.

En conclusión, este trabajo no avala la suposición de que los pacientes con tuberculosis y coinfectados por el VIH tengan mayor riesgo de presentar resistencia (primaria o adquirida) a los fármacos antituberculosos. La única asociación se registró entre los pacientes de raza blanca, pero aun en este caso la frecuencia fue muy baja, inferior al 2%, y podría obedecer a factores sociales. La detección sistemática de la infección por el VIH en los enfermos con tuberculosis brindaría gran información clínica y epidemiológica y ayudaría a comprender mejor las consecuencias de la infección retroviral sobre la tuberculosis, señalan finalmente los expertos.

### 13 - El Síndrome de las Uñas Amarillas es Infrecuente y por lo General no Hereditario

Maldonado F, Tazelaar H, Wang C, Ryu J

Chest 134(2):375-381, Ago 2008

La combinación de uñas amarillas, linfedema o manifestaciones respiratorias crónicas constituye el síndrome de uñas amarillas (SUA), una rara enfermedad descrita en 1964. Los trastornos respiratorios son muy variados; entre ellos, cabe mencionar el derrame pleural, las bronquiectasias, la rinosinusitis, la tos crónica y las infecciones pulmonares recurrentes. Aunque la fisiopatología del SUA no se conoce, es posible que participen trastornos anatómicos o funcionales del drenaje linfático y, muy probablemente, una microvasculopatía.

Algunos casos podrían ser de transmisión hereditaria (autosómica dominante) mientras que en otros enfermos son comunes las enfermedades subyacentes, tales como los trastornos del tejido conectivo, las neoplasias, la inmunodeficiencia, las endocrinopatías y la toxicidad por fármacos. En este artículo, los autores describen los hallazgos clínicos y la evolución de 41 pacientes con SUA.

El estudio abarcó 41 enfermos con SUA diagnosticados en la *Mayo Clinic* entre 1970 y 2005. El diagnóstico se basó en la típica coloración amarillenta de las uñas en asociación con linfedema o manifestaciones respiratorias crónicas, entre ellas, derrame pleural, bronquiectasias o sinusitis crónica. Mediante la revisión de las historias clínicas se conocieron las características demográficas, las manifestaciones clínicas, los hallazgos bioquímicos y la funcionalidad respiratoria. El derrame pleural se clasificó en exudado o trasudado, según los criterios de Light y col. El trastorno funcional respiratorio pudo ser de tipo obstructivo o restrictivo; la gravedad se estableció según las pautas de la *American Thoracic Society* y de la *European Respiratory Society*. Cuando fue posible se revisaron las muestras de biopsias del parénquima pulmonar y de la pleura.

La muestra de análisis estuvo integrada por 20 hombres y 21 mujeres con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 61 años (18 a 82 años). Sólo un enfermo fumaba en la época en que se efectuó el diagnóstico de SUA; otros 20 eran ex fumadores. Ningún paciente tenía antecedentes familiares de SUA y en ningún caso se comprobó una exposición ambiental u ocupacional especial.

El 63% de los enfermos presentaron linfedema y 40 tuvieron trastornos respiratorios (derrame pleural, bronquiectasias, sinusitis crónica, neumonía recurrente o tos crónica). El 41% de los pacientes habían sido sometidos a toracocentesis al menos una vez; en 16 de ellos estuvieron disponibles para su evaluación los estudios efectuados. Quince mostraron un exudado pleural con predominio linfocitario, 5 de ellos con quilotórax. Un enfermo presentó un trasudado. Dos sujetos tuvieron pérdida importante de peso.

Los pacientes presentaban manifestaciones clínicas desde 5 meses hasta 22 años antes del diagnóstico. Cuatro enfermos tenían antecedente de neoplasias (un caso de cáncer de vejiga curado; una nefrectomía por un carcinoma de células renales 10 años antes de la aparición de los síntomas, una mujer había padecido un cáncer de mama 9 años antes y el paciente restante tenía antecedente de un adenocarcinoma de pulmón tratado quirúrgicamente).

La enfermedad isquémica cardíaca, la enfermedad tromboembólica, el aneurisma cerebral, la hipogammaglobulinemia, la pancitopenia, la sarcoidosis y el

síndrome de Raynaud fueron algunas de las otras enfermedades asociadas en algunos pacientes.

En el 48% de los enfermos se observó un derrame pleural en la radiografía de tórax; en 5 pacientes se registraron infiltrados intersticiales, en 5, infiltrados alveolares, en 3 sujetos se comprobó la existencia de bronquiectasias y en 2 se constató fibrosis apical bilateral. La radiografía de tórax fue normal en el 18% de los enfermos.

El 47% de los pacientes presentaron bronquiectasias en la tomografía computarizada (TC); habitualmente, el compromiso fue de ambos lóbulos inferiores. El derrame pleural, por lo general, bilateral, se registró en el 47% de los casos. Otros hallazgos en la TC incluyeron los infiltrados parenquimatosos, la linfadenopatía intratorácica y el derrame pericárdico. En 3 enfermos, la TC de tórax fue normal. La centellografía linfática (realizada en 2 pacientes) reveló retraso del drenaje linfático en ambas extremidades inferiores. La ecocardiografía fue normal en 4 de los 10 enfermos en quienes se efectuó este estudio. Los trastornos observados incluyeron, entre otros, hipertensión pulmonar leve, derrame pericárdico leve a moderado y disfunción diastólica leve. En el 85% de los enfermos se realizó una espirometría; en el 43% de los casos sólo se comprobó un trastorno obstructivo. Todos los sujetos con obstrucción grave de la vía aérea presentaron bronquiectasias en la TC. En el 14% de los pacientes se observó un patrón restrictivo en el examen funcional respiratorio (n: 5; en 3 el compromiso fue leve y en 2, grave). En el 6% de los enfermos la espirometría mostró un trastorno mixto y en la misma cantidad de sujetos (n: 2) se comprobó un descenso aislado de la capacidad de difusión.

En el 23% de los casos, la función pulmonar fue normal.

En el 97% de los enfermos la concentración de albúmina resultó normal, en un paciente estuvo levemente disminuida. No se comprobó proteinuria en ningún enfermo. En el 75% de los sujetos con determinación de los niveles de inmunoglobulinas, los resultados fueron normales. Dos sujetos mostraron un leve descenso de la IgM, un paciente presentó una reducción leve de la IgG y otro enfermo tuvo una deficiencia de una subclase de IgG. Cuatro de los 5 pacientes con estudio de autoanticuerpos tuvieron resultados normales; el restante presentó anticuerpos antinúcleo en un título de 1:160 en combinación con aumento de la eritrosedimentación y fenómeno de Raynaud.

En el 29% de los casos se realizó broncoscopia; en 10 de los 12 sujetos, el estudio fue normal. En 2 pacientes se constató una compresión extrínseca del lóbulo inferior derecho, posiblemente como consecuencia del derrame pleural. En 3 enfermos los estudios microbiológicos de las muestras de pulmón dieron resultados positivos para diversas bacterias.

Un total de 17 enfermos (41%) fueron sometidos a por lo menos una toracocentesis. En otros 11 pacientes se efectuaron otros procedimientos diagnósticos o con fines terapéuticos. En 5 sujetos se efectuó una toracotomía: decorticación y pleurectomía en 4 casos y lobectomía (por carcinoma de pulmón) en un enfermo. Seis sujetos fueron sometidos a pleurodesis. En las 7 muestras que se pudieron evaluar histológicamente se observó pleuritis fibrosante crónica con engrosamiento de la pleura en asociación con células inflamatorias e infiltrados con predominio de células linfoides. En un enfermo se observó bronquiolitis folicular y en otro una neumonía.

El tratamiento médico incluyó antibióticos para las bronquiectasias, vitamina E para el trastorno pigmentario de las uñas y terapia postural o compresión para el linfedema.

El 90% de los enfermos pudieron recibir seguimiento de entre 5 y 236 meses. El 46% falleció después de una mediana de 82 meses. La mediana de la supervivencia fue de 132 meses. En comparación con la población general, los pacientes con SUA presentaron menor supervivencia. La causa de la muerte sólo se conoció en 2 enfermos: arritmia y cáncer metastásico. Veinte enfermos estaban todavía con vida después de una mediana de 82 meses (5 a 230 meses).



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.



En el 56% de los pacientes (n: 14), la coloración de las uñas mejoró o desapareció; en 9 de ellos sin tratamiento alguno. En todos los casos, esto se asoció con la mejoría de la función respiratoria; 2 de los 22 enfermos con linfedema presentaron mejoría también en relación con el control de las infecciones respiratorias recurrentes.

En 2 de los 20 pacientes todavía con vida en el momento del estudio hubo remisión de la sintomatología respiratoria mientras que los 18 restantes presentaron disnea con el ejercicio o tos productiva. La mayoría de los enfermos se mantuvo relativamente estable con antibióticos intermitentes durante las exacerbaciones respiratorias, drenaje postural, fisioterapia respiratoria y broncodilatadores. En un paciente, la administración de N-acetilcisteína en nebulizaciones se asoció con un beneficio sintomático.


La descripción inicial del SUA abarcó 13 enfermos. Los profesionales que presentaron los primeros casos atribuyeron el síndrome al linfedema y a un trastorno funcional del drenaje linfático. Desde ese entonces se han publicado alrededor de 100 casos de sujetos con SUA. El diagnóstico de la enfermedad sigue siendo eminentemente clínico y se establece al excluir otros posibles trastornos. Cabe recordar que las tres manifestaciones esenciales –pigmentación de las uñas, linfedema y trastornos respiratorios– pueden no aparecer simultáneamente y se considera que la presencia de dos de ellos es suficiente para confirmar el diagnóstico. Los criterios que se aplicaron en esta ocasión –uñas amarillas en combinación con linfedema o con manifestaciones respiratorias– fueron más estrictos que los que se utilizaron en otras series, destacan los expertos.

A pesar de que algunos grupos consideran que el SUA se asocia con hipoproteinemia, esta alteración no se registró en ninguno de los enfermos de la serie actual. En cambio, cuatro pacientes tenían antecedente de neoplasia y en uno de ellos se había establecido el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, previamente asociado con el SUA. Los síntomas del enfermo no mejoraron con la cirugía, a pesar de la supervivencia prolongada (13 años). Sólo 3 enfermos de esta serie presentaron enfermedades del tejido conectivo (fenómeno de Raynaud, polimialgia reumática y síndrome de mialgias con eosinofilia) de manera tal que es difícil establecer conclusiones definitivas. Con excepción de las infecciones asociadas con las bronquiectasias, el resto de los pacientes no presentaron indicios de complicaciones infecciosas recurrentes. No se encontraron patrones que sugirieran un modo de transmisión hereditaria.

La disfunción linfática podría participar en la patogenia del SUA; el 31% de los enfermos presentados en esta ocasión tuvo quilotórax, asociado con un drenaje linfático anormal. No obstante, la revisión de las biopsias no indicó anomalías linfáticas específicas. De hecho, añaden los autores, si bien las alteraciones linfáticas podrían explicar el linfedema y el derrame pleural, los trastornos de las uñas y las anomalías respiratorias no parecen atribuibles a este fenómeno. En ocasiones, la capilaroscopia reveló capilares dilatados y tortuosos, anomalías compatibles con microangiopatía. Un hecho llamativo fue la mejoría de la pigmentación de las uñas en algunos enfermos, un hecho que sugiere que el trastorno linfático es funcional y no estructural. En algunos pacientes, la mejoría de las uñas se asoció con el alivio de los síntomas respiratorios y especialmente con el control de las infecciones.

Por el momento no se conoce con exactitud el papel de la vitamina E en el tratamiento de las uñas amarillas. En la serie actual, 5 de los 8 enfermos tratados de esta forma presentaron una mejoría considerable, pero la mayoría de los pacientes que mejoró no recibía esta vitamina. El empleo de la vitamina E surge a partir de su utilización en otros trastornos dermatológicos, presuntamente asociados con deficiencias en la microvasculatura. La naturaleza retrospectiva de este estudio representa su principal limitación. A pesar de ello, esta serie brinda información útil en relación con el tratamiento de la

enfermedad. Las medidas generales de higiene broncopulmonar y el control óptimo de las bronquiectasias son esenciales. En conjunto, los datos sugieren que en la mayoría de los enfermos con SUA, el pronóstico es relativamente favorable, concluyen los expertos.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99811

## 14 - Utilidad de la Tomografía Computarizada de Alta Resolución en la Evaluación de la Actividad de la Tuberculosis Pulmonar

Lee J, Chong P, Lee C y colaboradores

European Journal of Radiology 67(1):100-104, Jul 2008

Si bien la radiografía de tórax sigue siendo la primera opción en la evaluación de los pacientes con tuberculosis (TBC) pulmonar, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se considera superior a la radiografía y a la tomografía convencional en el estudio de las enfermedades del parénquima pulmonar. Aún no se ha establecido el valor de los hallazgos obtenidos mediante la TCAR en el caso de los pacientes con TBC pulmonar así como en los cambios en la enfermedad luego del tratamiento.

En este trabajo, los autores se proponen describir las modificaciones observadas en la TCAR de sujetos con TBC pulmonar, tanto antes como después del tratamiento específico, y evaluar la utilidad de la técnica mencionada para definir la actividad de la enfermedad. Para ello, estudiaron en forma prospectiva 52 pacientes con diagnóstico reciente de TBC pulmonar.

Se evaluaron 83 individuos con presunción de TBC pulmonar, entre enero de 2001 y diciembre de 2003, mediante la utilización de TCAR. Los criterios de inclusión fueron: TBC pulmonar de reciente diagnóstico, sin antecedentes de TBC ni de haber recibido tratamiento antituberculoso por menos de 2 semanas; confirmación bacteriológica del diagnóstico con cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*; serología negativa para VIH y consentimiento del paciente para realizar un tratamiento de 6 a 9 meses de duración y someterse a dos TCAR, una antes y la otra después de la terapia. Se excluyeron los casos de TBC multirresistente. El tratamiento de 6 meses consistió en una fase inicial de 2 meses de duración con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol; seguida de una segunda fase de 4 meses con isoniazida, rifampicina y etambutol. Una vez completados los 6 meses de terapia y con los cultivos de esputos negativos se realizó la segunda TCAR, de control.

De los 83 pacientes evaluados inicialmente se excluyeron 31 por diferentes razones. Finalmente fueron incluidos en el estudio 52 enfermos, 33 hombres y 19 mujeres, con un promedio de edad de 42.2 años (de 10 a 83 años).

Los hallazgos de la TCAR se definieron de la siguiente forma: 1) nódulo: opacidad focal redondeada, de bordes definidos, no mayor de 3 cm de diámetro máximo, 2) micronódulo: nódulo con un diámetro no mayor de 7 mm, 3) masa: opacidad focal redondeada, con un diámetro mayor de 3 cm, 4) consolidación: aumento homogéneo de la opacidad del parénquima pulmonar que enmascara los vasos subyacentes, 5) opacidad en «vidrio esmerilado»: aumento sutil en la opacidad pulmonar que no enmascara los vasos subyacentes, 6) signo del «árbol ramificado»: dilatación nodular de las bifurcaciones bronquiales centrolobulilares que representa una dilatación bronquiolar exudativa, 7) bronquiectasias: dilatación bronquial, generalmente con engrosamiento de la pared. También se informó la presencia de

cavidades, enfisema, cambios fibróticos, engrosamiento pleural, derrame pleural, linfadenopatías, calcificaciones parenquimatosas y siembras miliares.

Se encontraron micronódulos por todo el parénquima pulmonar en la totalidad de los participantes antes del tratamiento. Después de éste, dichas formaciones desaparecieron en 13 de los 52 pacientes. La mayoría quedó con micronódulos residuales, aunque el número se redujo de manera significativa.

Se encontraron nódulos en el 88% (46 de 52) de los participantes antes de la terapia, que persistieron luego de ésta en 29 de ellos.

Se hallaron masas en 22 de los 52 enfermos, cuyo tamaño disminuyó considerablemente con el tratamiento y, en algunos casos, se transformaron en nódulos.

El signo del «árbol ramificado» se comprobó en 45 pacientes; esta alteración desapareció en todos los casos con posterioridad al tratamiento.

Se observó consolidación del espacio aéreo alveolar en 38 sujetos antes de la terapia, que persistió luego de ésta en 10 de ellos.

Las opacidades en «vidrio esmerilado» se observaron de forma localizada en 3 enfermos y persistieron sólo en uno de ellos después del tratamiento.

Se hallaron cavidades múltiples con un borde interno liso y un borde externo grueso en 38 pacientes. Después del tratamiento, tanto su tamaño como el espesor de la pared disminuyeron. En 20 sujetos las cavidades desaparecieron totalmente, mientras que en los 18 restantes las cavitaciones residuales fueron más pequeñas y de paredes finas.

Se detectaron cambios fibróticos en la TCAR en 22 pacientes antes del tratamiento y en 48 luego de éste; la fibrosis apareció en áreas con anomalías previas.

Quince enfermos tuvieron bronquiectasias antes de ser tratados y 23 de ellos después.

Once pacientes presentaron linfadenopatías en la evaluación inicial y en sólo 4 persistieron después del tratamiento.

El engrosamiento pleural se reconoció en 28 pacientes y se mantuvo en 26 de ellos, mientras que el derrame pleural se observó en sólo 5 pacientes y desapareció en todos los casos después del tratamiento.

La TCAR puede ser una herramienta de utilidad al aportar información acerca de la actividad de la enfermedad pulmonar en el caso de decidir iniciar un tratamiento antituberculoso antes de contar con los resultados del cultivo de esputo. Los micronódulos, hallados en el 100% de los pacientes incluidos en este trabajo antes del tratamiento, se observan en los estadios precoces de la TBC pulmonar y pueden servir como un signo diagnóstico, característico pero no patognomónico, de TBC activa. Suelen tener un diámetro de 5 a 6 mm, con bordes difusos y tienden a fusionarse; en general se ubican en la periferia de cavidades o consolidaciones y no son visibles en la radiografía de tórax. Estos micronódulos representan lesiones inflamatorias de los bronquiolos y de los alvéolos peribronquiales; de acuerdo con estudios anteriores, podrían estar constituidos por material caseoso. Los autores señalan una investigación en la que los micronódulos desaparecieron luego del tratamiento antituberculoso, en contraposición al resultado de este trabajo, donde persistieron en el 75% de los sujetos tratados.

El signo del «árbol con ramificaciones» se observó en el 87% de los pacientes, por lo que, según los investigadores, constituye un importante signo de TBC activa. En el estudio actual, desapareció en todos los casos luego del tratamiento. Este tipo de imágenes representarían una forma de estrangulación bronquiolar a nivel de sus ramificaciones. Los «brotes» serían focos de necrosis caseosa dentro de los

bronquiolos y de los conductos alveolares, mientras que los «tallos» representarían lesiones que afectan a los bronquios de último orden de los lóbulos secundarios.

Respecto de las cavidades, se encontraron en el 73% de los pacientes y persistieron en el 35% de ellos después del tratamiento. No se hallaron correlaciones específicas entre la apariencia de las cavidades y la actividad de la TBC.

En referencia al derrame pleural, los autores mencionan un trabajo en el que se sostiene que la presencia de líquido residual luego del tratamiento es un signo de actividad de la enfermedad. La presencia de fibrotórax sin líquido pleural indicaría su inactividad.

Las lesiones de la TBC cicatrizan mediante tres tipos de procesos: resolución, fibrosis y calcificación. En este estudio se incrementaron los cambios fibróticos, las bronquiectasias y las bullas en las TCAR de control.

Los expertos concluyen señalando que las imágenes características de TBC pulmonar en las TCAR son los micronódulos y el signo del «árbol con ramificaciones». Estas lesiones no se observan en las radiografías de tórax, por lo que la TCAR puede brindar información de utilidad en el diagnóstico de TBC pulmonar activa. También puede indicar modificaciones asociadas con la eficacia del tratamiento, como la desaparición del signo de las «ramas con brotes» y del derrame pleural y la aparición de cambios fibróticos. La información aportada por esta modalidad de diagnóstico por imágenes resulta de particular utilidad en la implementación del tratamiento precoz de la TBC pulmonar, ya que sólo la mitad de los pacientes presentan baciloscopia directa positiva en las muestras de esputo.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99771



# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes parámetros predice mejor la mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)?	A) El índice cardíaco. B) La saturación de oxígeno en sangre venosa mixta. C) La distancia de caminata en 6 minutos. D) Todos ellos.
2	¿Cuál es la mejor opción terapéutica para la HAP sin respuesta a la prueba vasodilatadora aguda, con insuficiencia cardíaca y sin respuesta sostenida a los bloqueantes de los canales de Ca con clase funcional I?	A) Sildenafil, treprostínil. B) Sildenafil, bosentano, treprostínil, epoprostenol, iloprost, beraprost. C) Terapias combinadas con drogas de diferentes grupos. D) Sildenafil.
3	¿Cuál es el hallazgo más frecuente en la tomografía computarizada de tórax de los enfermos con esclerodermia sintomática?	A) La fibrosis pulmonar. B) La imagen en «panal de abejas». C) Las opacidades en «vidrio esmerilado». D) Todas son igualmente frecuentes.
4	Para identificar los pacientes con daño cerebral que tienen más riesgo de presentar neumonía asociada con la ventilación asistida se mide:	A) La proteína amiloide A. B) La proteína C-reactiva. C) La procalcitonina. D) Todos estos marcadores son igualmente útiles.
5	¿Cuál de estas variables de laboratorio también es útil para valorar la eficacia del tratamiento de la hipertensión pulmonar?	A) La pletismografía con impedancia. B) La presión arterial de oxígeno. C) La medición de la carboxihemoglobina. D) El promedio de la concentración de lactato en la circulación pulmonar.
6	¿Qué factores predicen la mortalidad temprana en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad?	A) La edad avanzada y los trastornos mentales. B) El compromiso multilobular. C) El shock séptico en el momento del diagnóstico. D) Todos ellos.
7	¿Qué aspectos deberán evaluarse en estudios futuros que analicen la eficacia de los esteroides en los pacientes con neumonía grave?	A) La dosis y el tipo de corticoide (hidrocortisona o metilprednisolona). B) La duración del tratamiento. C) La forma de interrumpirlo. D) Todos los anteriores.
8	¿Cuál de los siguientes factores se asocia con una declinación más rápida de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) El tabaquismo. B) El índice de masa corporal bajo. C) Las exacerbaciones frecuentes. D) Todos ellos.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todos ellos.	El índice cardíaco, la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta y la distancia de caminata en 6 minutos predicen el riesgo de mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.	D
2	Sildenafil.	En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sin respuesta a la prueba vasodilatadora aguda, aquellos con insuficiencia cardíaca y aquellos sin respuesta sostenida a los bloqueantes de los canales de calcio con clase funcional I se recomienda la terapia con sildenafil.	D
3	La fibrosis pulmonar.	En una amplia serie, la fibrosis pulmonar fue el trastorno pulmonar más común en estos enfermos.	A
4	La procalcitonina.	La medición de la procalcitonina parece ser de ayuda para identificar aquellos pacientes con daño cerebral que presentarán neumonía asociada con la ventilación mecánica asistida.	C
5	La presión arterial de oxígeno.	La presión arterial parcial de oxígeno, en general disminuida en estos pacientes, representa un parámetro eficaz para la valoración de la eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.	B
6	Todos ellos.	Estos son algunos de los factores que predicen un mayor riesgo de mortalidad temprana en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad.	D
7	Todos los anteriores.	Estos son algunos de los factores que todavía deben ser evaluados antes de poder establecer con certeza el papel de los corticoides en el tratamiento de la neumonía grave.	D
8	Todos ellos.	Estos son algunos de los factores que aceleran la pérdida de la funcionalidad respiratoria en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El tratamiento con salmeterol o fluticasona solos o en combinación retrasa sustancialmente esta declinación.	D