ALAT
Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax
Latinoamérica inspira | A América Latina inspira

ISSN 1688–6402

Newsletter de ALAT

respirar

2015 | 7(4) | diciembre

ENE FEB MAR ABR MAY JUN JUL AGO SET OCT NOV DIC

Contenido

Pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática. Una revisión sistemática y meta–análisis 2
Javier Abdala

Exposiciones ocupacionales, el tabaquismo y la inflamación de la vía aérea en asma refractaria 5
Hector Varas, Lilian Capone

Suspensión de corticoides inhalados y exacerbaciones de EPOC 8
Sebastián Blas Lamot, Hugo Karlem

Compromiso pulmonar posterior a radioterapia 11
Hugo Karlen, Marco Antonio Solis

Neumonías intersticiales con eventos autoinmunes: una nueva entidad con nuevos desafíos 15
Luciana Molinari, Silvia Quadrelli

ALAT

Presidente	Dr. Alejandro Casas • COLOMBIA
Vice Presidente:	Dr. Andrés Palomar • MÉXICO
Secretario Ejecutivo	Dr. Mark Cohen • GUATEMALA
Tesorero	Dr. Luis Fernando Giraldo • COLOMBIA
Presidente pasado	Dra. Ma. Montes de Oca • VENENZUELA

DIRECCIÓN EDITORIAL
Dra. Silvia Quadrelli, Dra. Stella Martínez
Dra. Sabrina Álvarez (Editora asociada)

Departamentos científicos

> Asma
> Circulación pulmonar
> Cirugía torácica
> Cuidado Respiratorio
> Endoscopia
> Enfermedades Infecciosas
> Enfermedades Intersticiales
> EPOC
> Fisiopatología
> Imágenes
> Medicina crítica
> Oncología torácica
> Pediatría
> Sueño
> Tabaquismo
> Tuberculosis

secretaria@alatorax.org
web@alatorax.org
www.alatorax.org / www.congresosalat.org

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los editores han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada en él. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en cada artículo.
Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente.
Los editores, autores y colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.
Material de distribución exclusivamente gratuita entre socios de ALAT

Siempre se agradece la difusión del contenido de este newsletter y se permite su reproducción parcial cuando lo autoricen por escrito el editor y los autores, no sea con fines de lucro, reproducción mediante fotocopiado o plagio y se envíe copia de lo publicado a ALAT. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado con fines de lucro o plagio.

ARTÍCULO COMENTADO

Pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática. Una revisión sistemática y meta–análisis

Comenta:
Javier Abdala*
* Hospital Central de Mendoza, Mendoza. Argentina

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Carlos Aravena[1☯*], Gonzalo Labarca[2,3☯], Carmen Venegas[1‡], Alex Arenas[2‡], Gabriel Rada[2,3,4‡]

1 Department of Respiratory diseases, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, **2** Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, **3** Evidence Based Health Care Program, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, **4** Epistemonikos foundation, Santiago, Chile

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad sistémica con mal pronóstico. En la última década la pirfenidona, como agente antifibrótico y antiinflamatorio, ha podido disminuir la producción de colágeno, la progresión de la FPI en resultados fisiológicos —como la capacidad vital forzada— y en resultados clínicos —como la supervivencia libre de progresión (SLE)—, así como ha mostrado beneficios en la mortalidad, pero no tiene resultados clínicos relevantes en cuanto a exacerbaciones o empeoramiento de la FPI.

Métodos

Los autores realizaron una revisión sistemática para evaluar la efectividad en cuanto a resultados clínicos y fisiológicos de la pirfenidona comparada con placebo en FPI. Se realizó una búsqueda sin restricciones de idioma. Dos investigadores realizaron la búsqueda bibliográfica, evaluación de la calidad, la extracción y análisis de datos. Se realizó un resumen de la tabla de resultados siguiendo el enfoque GRADE.

Resultados

Se incluyeron 5 estudios controlados aleatorios (ECA) en el análisis. El meta–análisis resultó en una disminución en todas las causas de mortalidad (RR 0,52 IC desde 0,32 hasta 0,88) y la mortalidad relacionada con la FPI (RR 0,32 IC 0,14 a 0,75); otros resultados evaluados evidenciaron un empeoramiento de la FPI (RR 0,64 IC 0,50–0,83) y la exacerbación aguda (RR: 0,72 IC 0,30–1,66, respectivamente). También hubo una disminución en la SLE (RR 0,83 IC 0,74–0,92) en comparación con el placebo.

Conclusiones

Se observaron diferencias significativas en los resultados fisiológicos y clínicamente relevantes, tales como la reducción de la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad relacionada con FPI, el empeoramiento y la exacerbación de la FPI y la SLE. Así el tratamiento con pirfenidona se debe considerar no sólo por sus beneficios en las pruebas de función pulmonar, sino también por sus resultados clínicamente relevantes.

Comentario

La fibrosis pulmonar idiopática, es una enfermedad rara, crónica y mortal. La sobrevida media al diagnóstico es de tres años y la calidad de vida de los pacientes es, en general, progresivamente mala. Esta patología, que produce una pérdida irreversible de la función pulmonar, puede evolucionar en forma impredecible, si bien la mayoría de los afectados lo hace con lentitud tanto clínica como funcionalmente.[3]

Los fármacos y cuidados paliativos utilizados no mejoraron la calidad de vida ni la mortalidad de los pacientes, incluso según el estudio PHANTHER[2] donde se analizaron comparativamente la triple terapia (prednisona, azatioprina y n–acetilcisteína) contra placebo, se demostró mayor mortalidad en el primer grupo, hospitalizaciones más frecuentes, más efectos adversos y peores resultados en las pruebas de función pulmonar. En la actualidad la pirfenidona es una droga prometedora. Teniendo en cuenta estudios *in vitro* y luego *in vivo*, se demostraron sus propiedades antinflamatorias y antifibróticas, actuando a través de la regulación de las vías de TNF–α y TNF–ß, así como también a través de la modulación de la oxidación celular.

En la revisión actual se evalúan todos los estudios que llevaron a la aprobación de la droga en los distintos países, desde Japón en 2008, la Unión Europea en 2011 y luego la FDA que aprobó el uso de la pirfenidona en Estados Unidos en 2014.

En este meta–análisis se obtuvieron resultados favorables. Se demostró una reducción del descenso de la función pulmonar evaluada a través de la FVC y la distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos (DPM6M), ambos con calidad de evidencia alta. La pirfenidona no está asociada a efectos adversos severos comparada con el placebo, aunque la fotosensibilidad y la elevación de las transaminasas son más frecuentes que en el grupo placebo. En cuatro estudios clínicos se evidenció empeoramiento de la FPI y no hubo mejoría de las exacerbaciones en tres de ellos, ambos con calidad de evidencia baja.

En el estudio ASCEND (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) [2], se evidenciaron cambios en la mortalidad. Este estudio merece algunos comentarios. El objetivo primario fue la declinación de la FVC a las 52 semanas y los objetivos secundarios fueron el cambio en la DPM6M y la progresión libre de enfermedad (PLE), definida como una disminución de la FVC ≥ 10%, disminución en la DPM6M ≥ 50 m, o muerte por cualquier causa. A las 52 semanas la pirfenidona redujo la declinación de la FVC (media FVC disminución 235 vs. 428 ml; P < 0.001) y la SLE fue mejor en el grupo pirfenidona (HR 0,57, IC del 95% 0.43–0.77; P < 0.001). Debe tenerse en cuenta que el ASCEND utiliza PFS como el criterio de valoración principal de la supervivencia y que en los ensayos de IPF, PFS se define de manera variable en base a cambios en la distancia de 6MWT, DLCO y FVC, con lo cual es difícil comparar o mezclar diferentes estudios. A pesar de estas limitaciones, el meta–análisis Cochrane de 2010 *sugiere que la pirfenidona reduce el riesgo de progresión de aproximadamente el 30% en comparación con placebo* (HR 0,70, IC 95%: 0,56–0,88; P = 0,002), de manera similar al ASCEND (HR 0,57, IC del 95% 0,43–0.77; P < 0.001). Pero debe tenerse en cuenta que cuando se mide mortalidad por todas las causas, en el ASCEND, la mortalidad por todas las causas a las 52 semanas fue 4,0% con pirfenidona y 7,2% con placebo (HR 0,55; 95% CI 0,26–1.15; P = 0,10). Un análisis combinado de todas las causas de mortalidad de los estudios ASCEND y CAPACITY demostró una mejora de mortalidad por todas las causas a las 52 semanas (HR 0,52, IC 95%: 0,31–0,8; P = 0,01) pero esto no se mantuvo a las 72 semanas.

Los autores no enfatizan estas limitaciones y su conclusión de que existen ya evidencias de que la pirfenidona disminuye la mortalidad por todas las causas parece un tanto aventurada. Información muy recientemente presentada durante la ATS 2015 parece sostener esta ventaja de supervivencia para la pirfenidona, pero la misma no se desprende automáticamente de la combinación de datos del ASCEND y el CAPACITY.

La principal ventaja del meta–análisis es salvar las dificultades de distintos estudios clínicos para encontrar una respuesta concluyente, pero "*no debería transformar un efecto poco importante en significativo a través de la combinación de mínimos efectos en múltiples estudios*". La valoración de la mortalidad en el estudio ASCEND se hace precisamente agrupando todos los datos de mortalidad del CAPACITY (PIPF 004 y 006), resultando en una disminución significativa de esta. Otra limitación de este meta–análisis fue las diferencias entre los estudios evaluados en cuanto a población estudiada, criterios de inclusión y tamaño de las muestras, hecho que aportó baja calidad en la evidencia de algunos resultados.

Toda la evidencia de los estudios fue clasificada según el método Cochrane y valorada según GRADE, de amplia aceptación a nivel mundial.

La pirfenidona es hoy una de las pocas opciones terapéuticas para los pacientes con FPI. Debido al poco riesgo en cuanto a efectos adversos que lleva su prescripción, la mayor parte de las guías internacionales recomiendan su uso en pacientes con FPI leve y moderada.

Bibliografía

1. Alonso–Coello P, Rigaua D, Sanabria A, Plaza V, Miravitlles M, Martinez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Archivos de bronconeumonología. 2013; 49:261–267.
2. Michael K. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice. Eur Respir Rev 2014; 23: 111–117.
3. Morell F, Villar A. Perspectivas en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2012; 48:13–15
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández–Fabrellas E, Franquet T, Molina–Molina M, Montero M, Serrano–Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2013; 49:343–353.

ARTÍCULO COMENTADO

Exposiciones ocupacionales, el tabaquismo y la inflamación de la vía aérea en asma refractaria

Comenta:
Hector Varas*, Lilian Capone**
* Hospital L. Lagomaggiore – Mendoza – Argentina
** Instituto Raúl Vaccarezza – Universidad de Buenos Aires – Argentina

Simpson et al. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:207
http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/207

BMC Pulmonary Medicine

RESEARCH ARTICLE Open Access

Occupational exposures, smoking and airway inflammation in refractory asthma

Jodie L Simpson[1,2*], Maya Guest[3], May M Boggess[3,4] and Peter G Gibson[1,2]

Introducción

La influencia de la ocupación y el ex/tabaquismo pasivo en el fenotipo inflamatorio no es comprendido en su totalidad. El objetivo de este estudio fue examinar la relación entre la ocupación, tabaquismo previo, tabaquismo pasivo y la inflamación de la vía aérea en una población adulta con asma refractaria

Métodos

Los adultos con asma refractaria fueron reclutados en el Servicio de Atención Ambulatoria. Fueron excluidos del estudio los participantes que eran fumadores actuales, también los que tuvieron una exacerbación asmática o requirieron antibióticos en las últimas cuatro semanas. Se estudiaron 66 pacientes con asma refractaria. La exposición a agentes ocupacionales que causaban o empeoraban el asma fueron identificadas con un cuestionario laboral específico. Se registró una historia laboral completa mediante un cuestionario en la entrevista médica, con información relativa a la ocupación laboral precisa, la industria y el año del comienzo y el final de la ocupación. Se registraron todos los puestos de trabajo con una duración de al menos tres meses. La exposición al humo del cigarrillo pasiva se determinó mediante cuestionario y mediante la evaluación de monóxido de carbono exhalado.

Resultados

Diecinueve participantes habían fumado previamente con bajos P/Y (mediana de 1,7 años). Los ex fumadores con mayor frecuencia vivían con un fumador actual (26% frente a 9%, p = 0,11) y tenían más probabilidades de permitir fumar en el interior de su hogar (26% frente a 4%, p = 0,02) en comparación con los no fumadores. 20 participantes tenían ocupaciones con un riesgo de exposición identificado a un agente disparador de asma; 13 tuvieron exposición a irritantes como el humo del motor de los vehículos y el humo del tabaco. El porcentaje de neutrófilos se vio afectado significativamente por la exposición, la edad (P = 0,001) y la edad del diagnóstico. Los Neutrófilos del esputo estaban elevados en los participantes con asma que registraban exposiciones ocupacionales, particularmente aquellos con diagnóstico de asma que eran mayores de 30 años de edad

Conclusiones

Los neutrófilos en el esputo se encuentran elevados en el asma refractaria con la exposición ocupacional a agentes disparadores de asma. Además de la edad avanzada, la exposición a partículas tanto ambiental como ocupacional puede contribuir a la presencia de asma neutrofílica.

Comentarios del editor

El diagnóstico de asma relacionada con el trabajo se considera cuando hay evidencia de una relación entre los síntomas del asma y el lugar de trabajo. Asma relacionada con el trabajo (ART) abarca tanto el asma que es inducida por cualquier sensibilización a una sustancia específica, o la exposición a un irritante inhalado en el lugar de trabajo o asma pre–existentes que se agrava por un estímulo relacionado al trabajo. El ART es un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y la carga social. La *American Thoracic Society* emitió recientemente un comunicado que informó de que el 21,5% de trabajadores con asma tienen exacerbaciones relacionadas con el trabajo.[1]

A pesar de la creciente atención a la relación entre la exposición de asma y el trabajo, tanto en la práctica clínica y de salud pública el asma ocupacional permanece subreconocida por los médicos, pacientes y responsables de políticas de salud.

Los resultados de las encuestas comunitarias *European Respiratory* Salud I y II investigaron la asociación entre la exposición ocupacional y asma en el adulto y el control del asma. La encuesta encontró que la presencia de asma no controlada en adultos se asoció positivamente con la exposición a un desencadenante de asma ocupacional (y más aún si la exposición era a largo plazo) y que la asociación se explicó principalmente por el dominio de exacerbaciones sugiriendo que aquellos con exposición a desencadenantes de asma ocupacionales presentaban más exacerbaciones del asma.[3]

Los resultados del presente estudio ponen de relieve la importancia de evaluar las exposiciones ocupacionales de los pacientes que participan en ensayos clínicos debido a que la eficacia de cualquier nueva modalidad de tratamiento puede estar enmascarada por la exposición a los desencadenantes de la exacerbación o puede ser aparente solamente por la remoción de estos desencadenantes ocupacionales. Deben evaluarse factores o condiciones de trabajo que pueden exacerbar el asma, incluyendo polvos, humos, partículas, alergenos ambientales, productos químicos irritantes, aire frío o seco, el esfuerzo físico, o infecciones virales, a partir de una cuidadosa historia ocupacional.

Una limitación de este estudio es que todos los participantes estaban tomando dosis elevadas de corticoesteroides inhalados y se necesitan más estudios para determinar el efecto de las exposiciones ocupacionales en los participantes con enfermedad más leve que no requieren tratamiento con corticoesteroides inhalados.[4]

Referencias

1. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, et al.An official American Thoracic Society statement: work–exacerbated asthma. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:368–78
2. Chan–Yeung M, Malo JL, Tarlo SM, Bernstein L, Gautrin D, Mapp C, Newman–Taylor A, Swanson MC, Perrault G, Jaques L, et al. Proceedings of the first Jack Pepys occupational asthma symposium. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:450–471
3. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, Radon K, Norback D, Toren K, Olivieri M, Urrutia I, Cazzoletti L, Jacquemin B, Benke G, Kromhout H, Mirabelli MC, Mehta AJ, Schlunssen V, Sigsgaard T, Blanc PD, Kogevinas M, Anto JM, Zock JP: Occupational exposures and uncontrolled adult–onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II.Eur Respir J 2014, 43(2):374–86.
4. Cox G: Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils.J Immunol 1995, 154:4719–25

ALAT 20 AÑOS y creciendo...

10° CONGRESO ALAT

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Santiago • **Chile** • 6 al 9 de julio, **2016**

Centro de Convenciones **Casa Piedra**

La vanguardia de la Salud Respiratoria se reúne al sur de América Latina
A vanguarda da Saúde Respiratória se reúne ao sul da América Latina

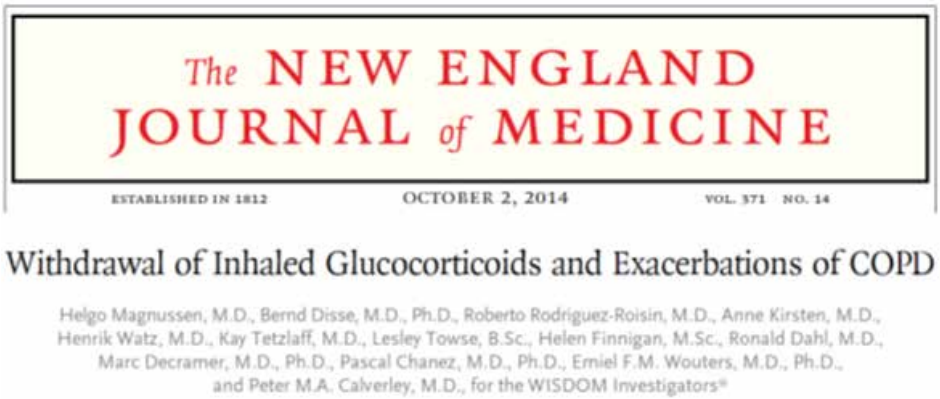
ALAT
Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Latinoamérica **inspira** | *A América Latina **inspira***

ARTÍCULO COMENTADO

Suspensión de corticoides inhalados y exacerbaciones de EPOC

Comentan:
Sebastián Blas Lamot, Hugo Karlem*
* Fundación Sanatorio Güemes. Argentina



Introducción

Las exacerbaciones de EPOC son eventos agudos que lideran cambios en el tratamiento y están asociados a declinación en la función pulmonar y la calidad de vida. Tanto el tratamiento con antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) como con corticoides inhalados (CI) reducen las exacerbaciones (especialmente combinados con agonistas B2 de acción prolongada–LABA–).

En pacientes EPOC severos y muy severos e historia de exacerbaciones no ha sido determinado en estudios con adecuado poder el beneficio delos CI en un régimen que incluya LABA y LAMA.

Se postula que el riesgo de exacerbaciones en pacientes con EPOC severa que reciben LAMA y LABA es similar entre quienes reciben CI en forma continua y en los que se suspenden los CI en forma controlada y paulatina.

Métodos

Se realizó un estudio controlado, randomizado, grupos paralelos, doble ciego de participación multinacional (200 centros en 23 países) de febrero a julio de 2013.

Se inicia con un período de seis semanas en ambos grupos que recibieron tiotropio 18 mcg día, salmeterol 50 mcg dos veces al día y fluticasona 500 mcg dos veces al día. Luego se aleatoriza en una relación 1:1.

Grupo 1: Continúa recibiendo tiotropio/salmeterol/fluticasona (mismas dosis) por 52 semanas

Grupo 2: Continúa recibiendo tiotropio/salmeterol (mismas dosis) por 52 semanas. Agrega una reducción escalonada de fluticasona cada 6 semanas (1000 mcg –> 500 mcg –> 200 mcg –> 0 mcg).

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 40 años, extabaquistas con más de 10 paq/año o tabaquistas actuales con diagnóstico de EPOC severo (VEF_1 <50% y VEF/CVF <70% post–broncodilatador e historia de más de una exacerbación en los 12 meses previos al período de reclutamiento). Fue permitido el uso de xantinas y mucolíticos. No fue permitido el uso de corticoides orales. Todos los pacientes disponían de salbutamol según necesidad.

Punto final primario

– Tiempo hasta la primera exacerbación.

Punto final secundario

– Tiempo hasta la primera exacerbación severa.

- Número de exacerbaciones (moderadas o severas).
- Cambios en la función pulmonar basal (0–6–12–18–52 semanas) VEF_1 basal.
- Estado de salud (0–27–52 semanas) medida con cuestionario de Saint George (SGRQ).
- Disnea (0–18–52 semanas) según escala mMRC.

Exacerbación moderada

Se definió como la presencia de síntomas de tracto respiratorio inferior relacionados a EPOC o nueva aparición de dos o más síntomas en los últimos tres días o más, el cual requiere tratamiento antibiótico, corticoides sistémicos o ambos.

Exacerbación severa

Cualquier exacerbación que requiere internación.

Resultados

Se evaluaron 3426 pacientes de los cuales 928 fueron excluidos. Se aleatorizaron en dos grupos de 1243 y 1242 pacientes. Las características de los pacientes son similares en los dos grupos.

El porcentaje de pacientes que recibía CI, LABAs o LAMAs fue de 70%, 64% y 47%, respectivamente, y el 30% presentaba triple terapia (CI, LABA, LAMA).

El 82,5% era hombre, edad media 63,8, VEF_1post broncodilatador medio fue de 0,93L (32% predicho).

El tiempo en el cual el 25% de los pacientes presentó la primera exacerbación fue de 110 días en el grupo que no recibía CI y 107 días en el que sí los recibía.

El cociente de riesgo para primera exacerbación de EPOC moderada o severa fue 1,06 (0,94–1,19) en el grupo con descenso de corticoides comparado con el grupo que continuó, lo que indica no inferioridad debido a que el límite superior de no inferioridad prefijado fue de 1,2.

El porcentaje de exacerbaciones fue de 0,95 por paciente/año (0,87–1,04) en el grupo de descenso de corticoides y 0,91 por paciente/año (0,83 – 0,99) en el grupo que continuó con corticoides (diferencia no significativa).

No hubo cambios significativos en la escala de disnea entre ambos grupos en la semana 18 (−0,001 y −0,030 puntos, respectivamente; P = 0,36) y la semana 52 (0,035 y −0.028 puntos, respectivamente; P = 0,06).

No hubo una mejoría estadísticamente significativa en la escala de calidad de vida Saint George (SGRQ) en la semana 27 (incremento de 0,55 puntos en el grupo de descenso de corticoides en comparación con reducción de 0,42 puntos para el grupo que mantuvo corticoides; p = 0,08), pero si en la semana 52 (+1,15 y −0,07, respectivamente; p = 0,047); sin embargo esta diferencia no fue clínicamente significativa.

No hubo diferencias en los efectos adversos en ambos grupos. La incidencia de neumonías fue similar en ambos grupos (5,5% grupo sin CI y 5,8% en el grupo con CI)

Se analizó el VEF_1 en valle encontrándose una caída de 38 ml a la semana 18 (p<0,001) en el grupo de descenso de corticoides que se extendió a 43 ml en la semana 52.

Conclusión

La suspensión de corticoides pacientes EPOC demostró no inferioridad al comparar con el grupo que continuo con tratamiento respecto del número y gravedad de exacerbaciones y en la percepción de disnea.

A partir de la semana 27 hubo una caída estadísticamente significativa de la calidad de vida medida por escala de SGRQ (aunque no clínicamente significativa) y en el VEF_1. Esto no se asoció con un aumento de la disnea ni en el número de exacerbaciones.

La suspensión abrupta de corticoides llevo a un aumento de exacerbaciones en estudios previos que usaban como mantenimiento del grupo control broncodilatadores de acción corta.[1,2,3]

Se plantea en este estudio que la diferencia radica en la utilización de broncodilatación dual de larga duración (que ya ha sido probada más efectiva que B2 acción corta para la prevención de las exacerbaciones) y el descenso paulatino de CI, a diferencia de estudios previos.

Comentario del editor

Este estudio resulta interesante por varios aspectos a resaltar. En primer lugar la demostración de no inferioridad de descenso de corticoides en pacientes EPOC severos estables al analizar el tiempo y porcentaje de exacerbaciones y la disnea. Aunque la suspensión de corticoides inhalados en otros estudios ha aumentado el porcentaje de exacerbaciones, esto no ocurre aquí y una de las posibles explicaciones es el beneficio de la broncodilatación dual. Si bien este trabajo impacta por las exacerbaciones, es importante destacar que es uno de los pocos trabajos prospectivos donde no hubo diferencias respecto al riesgo de neumonía atribuida a los CIs.

Como ocurre siempre más del 30% cada grupo fueron fumadores activos, sería un buen interrogante saber qué pasó con los sujetos ex fumadores.

Por otro lado, se destaca la presencia de una reducción del VEF_1 a partir de la semana 18 de 38 ml y 43 ml a la semana 52 del estudio. Si uno analiza el descenso paulatino de corticoides se encuentra que los pacientes mantienen su VEF_1 mientras se mantienen dosis bajas de corticoides inhalados.

Por último, no es despreciable la caída del VEF_1 en el

grupo sin CIs. Si bien hay un descenso significativo del VEF_1 hasta la semana 18, luego hay una caida de 5 ml hasta la 52. Si bien existe apenas una caída de 5 ml en 8 casi meses, el interrogante sería que pasaría si el estudio hubiese sido de tres años tal como fueron TORCH y UPLIFT

Por otro lado, cabría pensar que existen subgrupos que se pueden beneficiar con el mantenimiento de dosis bajas de CI y otros que no.

Para resumir: hay dos aspectos que considerar en este estudio en relación a la suspensión paulatina de corticoides inhalados. Uno positivo, la demostración de no inferioridad en el tiempo a la primer exacerbación y el número de exacerbaciones. El otro aspecto es negativo, y está en relación al descenso de VEF_1 en el grupo que se discontinua los corticoides. *Se requieren mayores estudios para determinar con mayor exactitud este último aspecto.*

Bibliografía

1. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PMA. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease.Respir Med 1999;93:161–6.
2. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1358–63.
3. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. Respir Res 2007;8:93.

Compromiso pulmonar posterior a radioterapia

Hugo Karlen, Marco Antonio Solis
Fundación Sanatorio Güemes. Argentina

CASO CLÍNICO

Paciente de 56 años, femenina, ex–tabaquista 15 paquetes/año, consulta por disnea mMRC 2 y tos seca, asociada a síndrome febril prolongado. Cumplió tratamiento con quimioterapia, 5 ciclos con ABVD y radioterapia en campos comprometidos con 30 Gray (Gy) en 4 ciclos (último hace dos meses) por linfoma de Hodking (LH), tipo esclerosis nodular, diagnosticado hace un año. Examen físico rales subcrepitantes dispersos, hipoventilación en bases pulmonares, Sat.O_2 95% (0,21). Sin signos de descompensación hemodinámica. Abdomen globoso, sin dolor a la palpación, ruidos hidroaéreos propulsivos. En laboratorio presenta anemia e hipoxemia (**tabla 1**). En la TC de tórax (**figura 1**) consolidación del espacio aéreo alveolar en lóbulo superior izquierdo (LSI), con broncograma aéreo, que desplaza estructuras del mediastino al lado contralateral.

Tabla 1.
Laboratorio

Hematocrito	29,30%
Hemoglobina	9,6 mg/dl
Leucocitos	8.400 /mm^3 (N 76% L 8% E 1% M 0,5% B 0%)
Plaquetas	308.000 /mm^3
Urea	34 mg/dl
Creatinina	0,8
ERS	20 mm
PCR	10 mg/dl
LDH	227 UI
pH	7,42
pO_2	50,4 mmHg
pCO_2	38,3 mmHg
BIC	25,3 mmEq
Sat.O_2	86,90%

Figura 1.
TC de tórax inicial

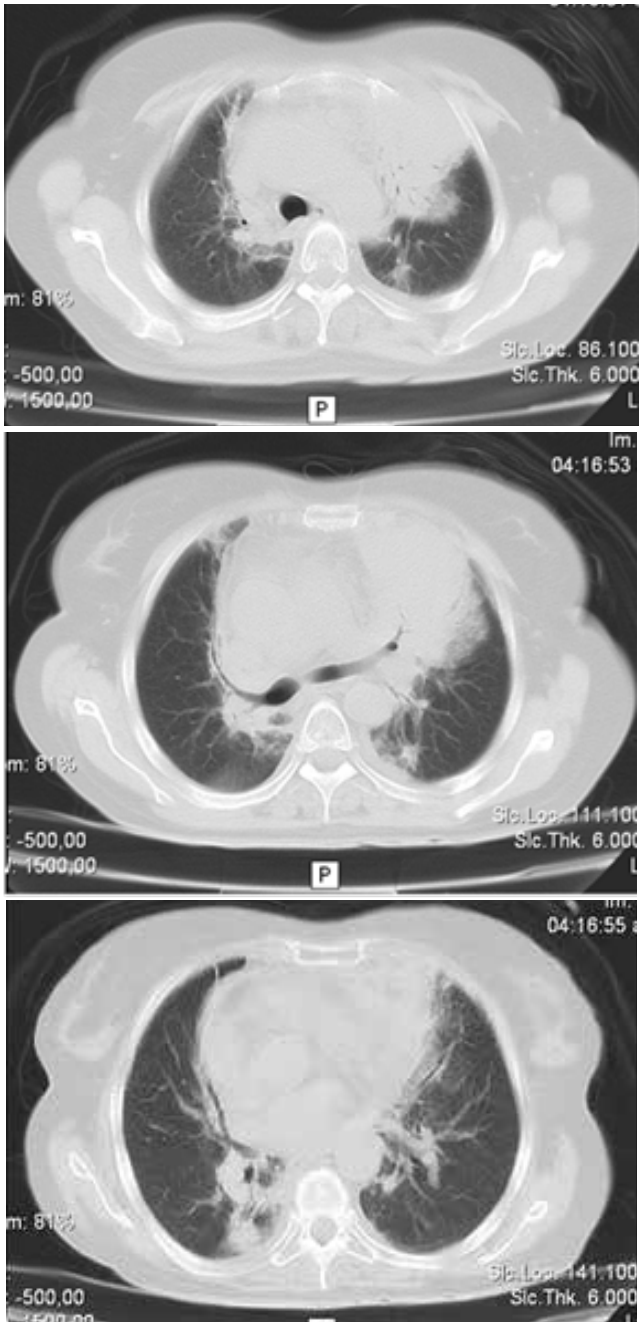
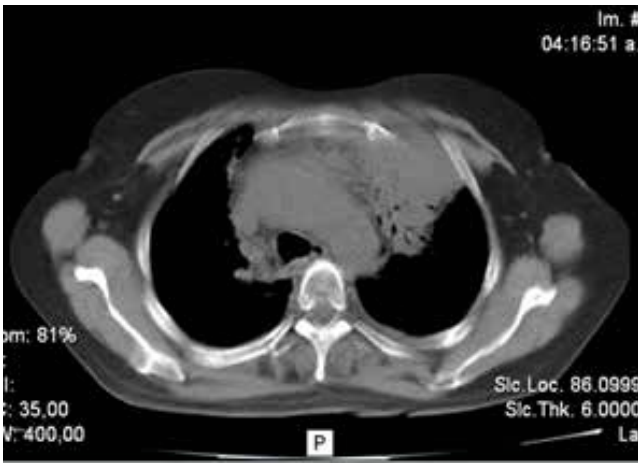


Figura 1.
TC de tórax inicial [Continuación]



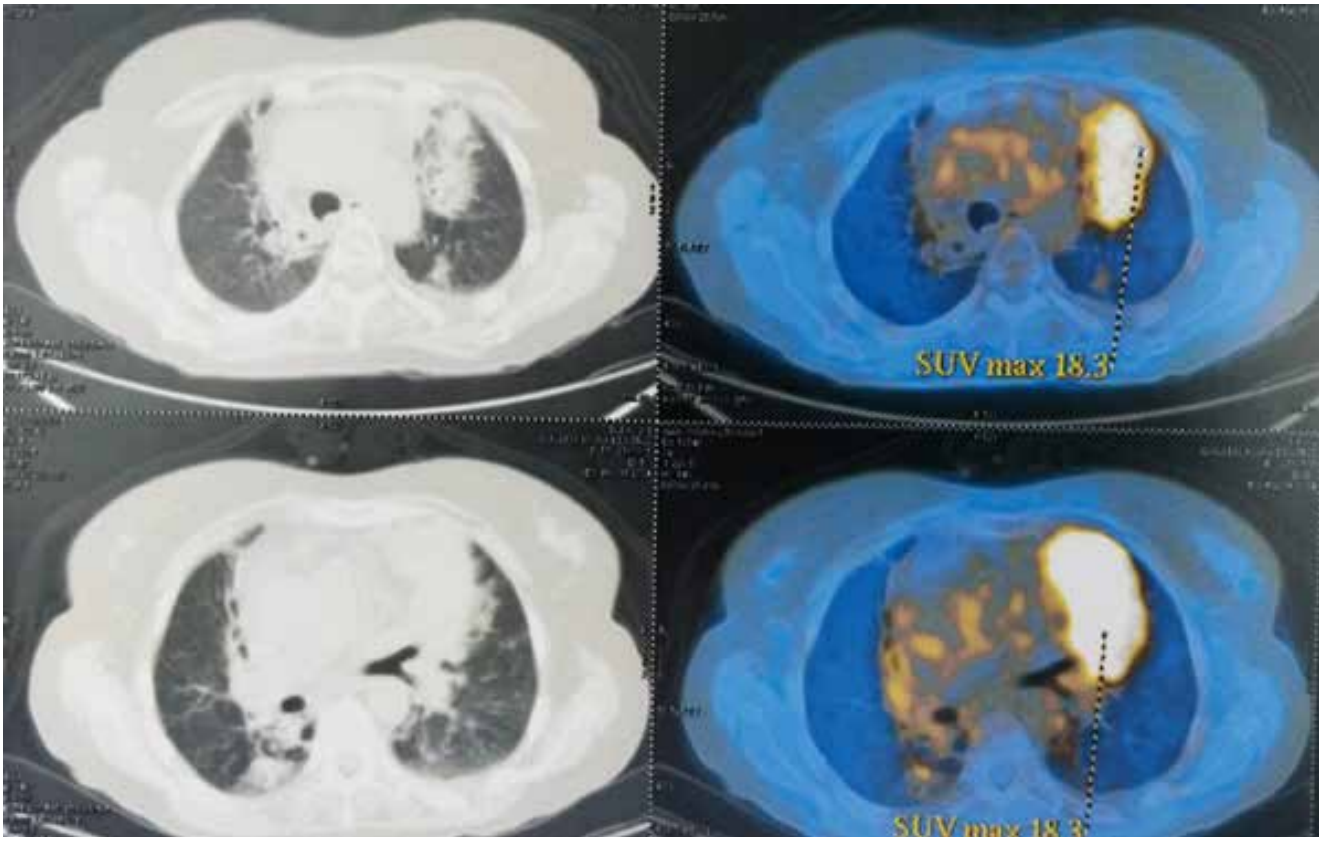
Dos semanas previas a la consulta se realizó PET–TC (**Figura 2**) para evaluación de la enfermedad hematológica. Presenta aumento de captación a nivel de mediastino (SUV 4) y en LSI (SUV 18.3). Se realizan hemocultivos e inicia tratamiento antibiótico.

Pregunta 1

¿Qué diagnósticos diferenciales podemos establecer con el cuadro clínico descripto?

El uso del PET–TC es útil en la evaluación del tratamiento en los pacientes con linfoma, sin embargo el aumento de la captación de 18 F–fluorodesoxiglucosa (FGD) puede ser visto hasta en el 40% de procesos benignos, posterior al tratamiento con quimioterapia y radioterapia.[1] Dentro de los diagnósticos diferenciales, procesos infecciosos como neumonía adquirida en la comunidad y reactivación de tuberculosis latente son los principales, debido a la inmunodepresión secundaria al tratamiento.[1,7] Las células anti–inflamatorias, como los macrófagos aumentan la captación de FGD, imitando procesos neoplásicas.1 La toxicidad pulmonar por fármacos está descripta hasta en el 5% de los pacientes que reciben bleomicina, dentro del esquema de quimioterpia.[1,2] La neumonitis por radiación (NR) presenta aumento de la captación de radiofármaco; está relacionada con el tiempo de aparición, la dosis diaria y acumulada recibida, más de 2,7 Gy/día y 30 Gy, respectivamente.[6] El volumen pulmonar irradiado y factores relacionados el huésped también están relacionados.[1–3]

Figura 2.
PET–TC de tórax y mediastino



Está descripto el aumento de la captación fisiológica en el timo, posterior a la irradiación del mediastino, principalmente en pacientes jóvenes. La TC muestra aumento del tamaño de la glándula, sin masas en su interior.[1] Finalmente, la recidiva del LH y el desarrollo de cáncer primario de pulmón son diagnósticos diferenciales.[2] La presencia de imágenes de consolidación del parénquima de bordes netos con broncograma aéreo son características de NR, mientras que opacidad homogénea, sin broncograma y de bordes convexos, orienta a LH.[2]

Pregunta 2

¿Cuál es la utilidad del PET–TC en este grupo de pacientes?

La radiografía de tórax, TC y resonancia magnética nuclear (RM) pueden no permitir diferenciar un proceso maligno residual o recurrente, del resto de los diagnósticos diferenciales.[3] El PET–TC permite la distinción entre tumores metabólicamente activos y los que no.[1–3] En el estudio de Choi et al. el alto valor predictivo normal del PET–TC resultó útil en opacidades focales con baja captación de FDG, lo que permitió el control radiológico. Una limitación del estudio son los falsos positivos en la NR, se aconseja realizarlo al menos tres meses luego de finalizada la radioterapia.[2] De todas formas en algunos casos el diagnóstico definitivo requiere la realización de procedimiento invasivos como la fibrobrocoscopía (FBC), biopsia por aspiración con aguja percutánea (PAAF) o videotoracoscopía.[2] En una serie de 16 pacientes, en el 81,2% el PET–TC demostró aumento de la actividad metabólica temprana en pacientes con cáncer de pulmón sometidos a RT, lo que permite detección temprana y seguimiento de las complicaciones del tratamiento.[4]

La paciente evoluciona con registros febriles, disnea mMRC 3 e hipotensión, a pesar del tratamiento antibiótico. Se solicita TC de tórax de control (**figura 3**), laboratorio y nuevos cultivos.

Pregunta 3

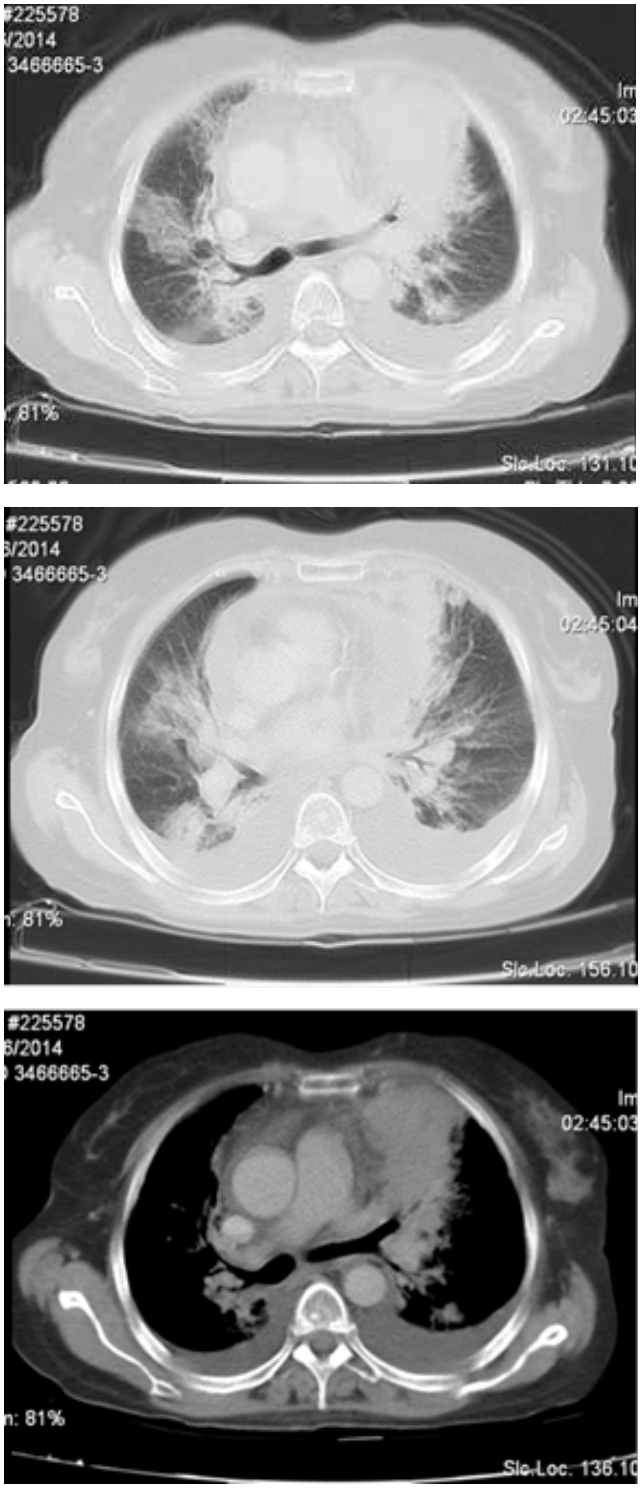
¿Cómo interpreta la nueva TC de tórax?

En la TC de tórax agrega imágenes nodulares en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares y derrame pleural bilateral. En la serie con contraste endovenoso, la captación es homogénea en la masa en LSI.

Debido a la falta de muestras respiratorias, previo a escalar el esquema antibiótico se realiza FBC con toma de lavado bronquial (LB), BAL y biopsia transbronquial (BTB). La pleurocentecis muestra un exudado no complicado, con cultivo negativo. En el laboratorio muestra leucocitosis con neutrofilia y reactantes de fase aguda (ERS y PCR) elevados.

Presenta mejoría del cuadro clínico luego de una semana del tratamiento antibiótico (piperazilina–tazobac-

Figura 3.
TC de tórax control



tam). Los cultivos de muestras de sangre, orina, LB y BAL fueron negativas. La BTB informa cambios inflamatorios sub–agudos con fibrosis intersticial vinculables a neumonitis por radiación. Luego de terminado en tratamiento antibiótico, persiste con disnea mMRC 2 e inicia tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día durante un mes, con descenso progresivo.

Pregunta 4

¿Cuáles son las formas de presentación de la neumonitis por radiación?

La injuria pulmonar por radiación puede presentarse en dos etapas, temprana denominada neumonitis por radiación, típicamente en las primeras 4–12 semanas finalizado el tratamiento, y antes de los 6 meses[3,5], o tardía caracterizada por fibrosis pulmonar, entre 6 y 12 meses.[5,6] En la primer etapa los pacientes pueden manifestar tos seca, disnea, febrícula y dolor pleurítico.[7] En la TC de tórax se observan imágenes de consolidación homogéneas, en vidrio esmerilado, con o sin derrame pleural ipsilateral asociado.[2,6,7] Estos cambios pueden desaparecer gradualmente o evolucionar a la forma crónica.[6] Los hallazgos que indican un proceso tardío son atelectasias, con distorsión de la arquitectura y pérdida de volumen pulmonar, bronquiectasias de tracción, retracción del mediastino homolateral y engrosamiento pleural.[6] Kouloulias et al. (**tabla 2**) elaboraron en 2013 una escala de graduación radiológica de la NR, basada en hallazgos radiológicos. [5]

Tabla 2.
Escala de graduación radiológica de la neumonitis por radiación.[5]

Grado	Hallazgos en la TC de tórax
0	Sin imágenes patológicas
1	Opacidades en vidrio esmerilado sin alteración de los vasos pulmonares
2	Opacidades en vidrio esmerilado que pueden extenderse más allá del campo de radiación, con o sin imágenes de consolidación
3	Focos de consolidación con o sin elementos de fibrosis
4	Consolidación, atelectasia, bronquiectasias de tracción, reducción del volumen pulmonar y engrosamiento pleural

Pregunta 5

¿Existen factores de riesgo asociados a su desarrollo?

Están descriptos factores de riesgo asociados al desarrollo de NR. Los que dependen del paciente son edad mayor de 65 años, peor *performance status* al inicio del tratamiento, tabaquismo y la presencia de comorbilidades.[3,5] Un estudio de Wang et al. demostró que no hay correlación entre el estado funcional respiratorio (VEF_1 y DLCO) y la NR.[5] Los relacionados al tratamiento son el uso concomitante de drogas potencialmente tóxicas (bleomicina), la radioterapia de campo extendido, la dosis de radiación acumulada (30 a 40 Gy) y diaria (2,7 Gy) e intervalo de administración. A su vez, existe mayor riesgo en lóbulo medio y superiores, y cuando el volumen pulmonar irradiado es mayor al 50%.[5,6]

Pregunta 6

¿Cuál es el tratamiento más apropiado para la NR?

No existen protocolos para el manejo de NR, descartado el proceso infeccioso, el tratamiento se basa en medidas de soporte, terapia anti–inflamatoria, movilización de secreciones respiratorias y manejo de las exacerbaciones. El tratamiento anti–inflamatorio de elección son los corticoides (prednisolona 1 mg/kg) durante dos semanas, con descenso posterior gradual. Si no hay mejoría de los síntomas considerar inmunosupresores, como azatioprina.[5] El uso de macrólidos (azitromicina 250 mg/día o 500 mg/trisemanal) está descripto por su efecto anti–inflamatorio. Las medidas generales incluyen nutrición adecuada, manejo de secreciones respiratorias mediante kinesiología, drenaje postural y uso de solución salina hipertónica 7,5%, entre otros, así como la vacunación antigripal y anti–neumocócica.[5]

Bibliografía

1. Kazama T. et al. FDG PET in the Evaluation of Treatment for Lymphoma: Clinical Usefulness and Pitfalls. RadioGraphics 2005; 25:191–207
2. Choi Y. et al. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. RadioGraphics 2004; 24:985–998
3. Robbins M. et al. Imaging Radiation–Induced Normal Tissue Injury. Radiat Res. 2012; 177(4): 449–466.
4. Hassaballa H. et al. Positron Emission Tomography Demonstrates Radiation–Induced Changes to Nonirradiated Lungs in Lung Cancer Patients Treated With Radiation and Chemotherapy. CHEST 2005; 128:1448–1452
5. Giridhar P. et al. Radiation Induced Lung Injury: Prediction, Assessment and Management. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(7)2613–2617
6. Park K. et al. Radiation–Induced Lung Disease and Impact of Radiation Methodos on Imaging Features. RadioGraphics 2000; 20:83–98
7. Pinnix C. et al. Predictor of Radiation Pneumonitis in Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy for Hodgkin and Non–Hodgkin Lymphoma. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2015; 92(1):175–182

REVISIÓN

Neumonías intersticiales con eventos autoinmunes: una nueva entidad con nuevos desafíos

Luciana Molinari[1], Silvia Quadrelli[2]

1. Clínica Roca, Gral. Roca, Argentina

2. Instituto de Enfermedades Intersticiales. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Las **neumonías intersticiales idiopáticas** (NII) son un grupo heterogéneo de entidades dentro del amplio espectro que abarcan las enfermedades intersticiales pulmonares (EIP). A pesar de que las NII se caracterizan por su etiología desconocida presentan una característica histológica común que es la distorsión de la arquitectura normal del intersticio pulmonar por una combinación variable de inflamación y fibrosis. Esto determina que el correcto diagnóstico de una entidad específica dentro de las NII sea un desafío que requiere un enfoque multidisciplinario que integra la presentación clínica, la apariencia radiológica y los hallazgos histológicos.[1] En 2002 el consenso de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) junto con la Sociedad Europea de Tórax (ERS) definió siete entidades específicas dentro de las NII, estandarizando terminología y criterios diagnósticos. Esta declaración conjunta de ATS y ERS fue adoptada por el Consejo de Administración de ATS en junio de 2001 y por el Comité Ejecutivo de ERS en el mismo mes.[2] En 2013 se publicó una actualización de la clasificación de ATS/ERS de 2002, que resumió los avances en el campo de las NII y delineó las potenciales áreas de interés para futuras investigaciones.[3]

Numerosas enfermedades reumatológicas se asocian con el desarrollo de EIP.[4] Las guías actuales recomiendan la evaluación reumatológica sistemática de los pacientes que presentan EIP en busca de enfermedad subyacente del tejido conectivo. Muchas veces esta evaluación identifica pacientes que presentan síntomas y autoanticuerpos sugestivos de enfermedad autoinmune, pero que no cumplen con todos los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para una enfermedad del tejido conectivo (ETC) específica. Inicialmente se consideró que estos pacientes seguían teniendo una NII, pero más recientemente se ha sugerido que podrían ser portadores de una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo dejando la categoría de "idiopática".[6]

En 1980 LeRoy et al. propusieron un nuevo concepto, el de "Síndrome indiferenciado del tejido co nectivo" (SITC) para caracterizar síndromes mixtos o superpuestos. Sugirieron definir casos de SITC a aquellos que presentaban signos y síntomas consistentes con una ETC, pero que no cumplían con todos los criterios de clasificación o diagnósticos de una ETC definida.[7] En esta misma línea Mosca propone, en 1999, el término "Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo" para aquellos pacientes con síntomas sistémicos y algún marcador de autoinmunidad. Desde ese momento surgieron innumerables casos clínicos, series de casos y estudios clínicos que utilizaron criterios distintos para definir SITC.[8] Estas variaciones en la definición determinaron que los resultados de los estudios fueran difíciles de comparar tanto como los hallazgos de sus conclusiones. Los cuadros de SITC descriptos en la literatura cursan con escasa sintomatología y su prevalencia es baja (1%).[7]

Aun en ausencia de ETC definida, del 10 al 20% de los pacientes con NII tiene síntomas sistémicos (fiebre, artralgias, fenómeno de Raynaud) y anomalías serológicas (eritrosedimentación elevada, anticuerpos antinucleares o factor reumatoideo positivo) sugestivos de procesos autoinmunes.[9] De acuerdo al consenso internacional de clasificación de las NII ATS/ERS 2002, estos pacientes se clasificaban entre los pacientes con neumonía intersticial inespecífica idiopática (NINE; NSIP por sus siglas en inglés).[10] En la actualidad está bien definido que la mayoría de las EIP asociadas con una ETC definida tienen patrón histológico de NINE[11], con predominio del patrón en vidrio esmerilado en las imágenes pulmonares, especialmente en pacientes con esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y dermato/polimiositis.[12] Un estudio reciente del grupo de trabajo de ATS describió a la NINE como una entidad clínica distinta que ocurre mayormente en mujeres de edad media que nunca fumaron y que a menudo pre-

Tabla 1.
Criterios diagnósticos para pacientes con enfermedad del tejido conectivo indiferenciado (Kinder et al.)

Criterios diagnósticos	Presencia de:
Síntomas asociados con enfermedad del tejido conectivo	Al menos uno de los siguientes síntomas:
	1. Fenómeno de Raynaud
	2. Artralgias o inflamación en múltiples articulaciones
	3. Fotosensibilidad
	4. Pérdida de peso no intencional
	5. Rigidez matinal
	6. Ojo y boca seca (síndrome de Sicca)
	7. Disfagia
	8. Fiebre recurrente inexplicable
	9. Reflujo gastroesofágico
	10. Cambios en la piel (rash)
	11. Úlceras orales
	12. Alopecía no androgénica
	13. Debilidad muscular proximal
Evidencia de inflamación sistémica en ausencia de infección	Al menos uno de los siguientes:
	1. FAN
	2. Factor reumatoideo
	3. Anti–SCL 70
	4. Anti SS-A o SS-B
	5. Anti Jo-1
	6. Eritrosedimentación (más de 2 veces el valor normal), proteína C-reactiva positiva.

sentan serologías positivas para ETC.[13] De hecho, es sabido que las manifestaciones pulmonares de algunas ETC pueden preceder al resto de las manifestaciones sistémicas típicas, especialmente en artritis reumotoidea, lupus eritematoso sistémico (LES) y poli–dermatomiositis.[14]

Fujita et al. reportaron recientemente una serie de casos donde la clínica y la histología en pacientes con NINE idiopática y de aquellos que tenían asociada una ETC eran cualitativamente similares.[15] Considerando lo anterior Kínder et al. postularon que "la entidad clínica NINE" podría ser una enfermedad autoinmune y la afectación pulmonar el síntoma de una SITC, una entidad cada vez más reconocida dentro de las ETC. Usando los criterios definidos en la **tabla 1** evaluaron 28 pacientes con SITC. El trabajo muestra que este grupo presenta grandes similitudes comparado con el grupo con EIP asociada a una ETC definida en términos de características clínicas (mujeres jóvenes, no tabaquistas, con altos títulos de FAN y ausencia de *clubbing*), hallazgos radiológicos (presencia de vidrio esmerilado extenso, sin panal de abeja) y patrones histológicos (NINE predominante).[6]

Pocos años después, usando criterios más restringidos (**tabla 2**) Corte et al. reportaron que los hallazgos de ETC no eran infrecuentes en las NII, apareciendo en el 21% de las NINE y en el 13% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Cuando se aplicaron los criterios, más amplios para SITC, de Kínder et al., el 71% de las NINE y el 36% de las FPI tenía SITC. No es seguro que la clasificación de las pacientes con características de ETC que no cumplen los criterios específicos para una ETC dentro de este grupo de SITC tenga alguna implicancia clínica o pronóstica.[16]

Estos estudios fueron incapaces de reproducir los hallazgos previos que sugerían que SITC casi invariablemente estaba asociada a NINE idiopática. Aunque la SITC definida según los criterios de Kinder estuvo presente en el 70% de los pacientes que tenían NSIP, fueron tan inespecíficos que estaban presentes en un tercio de los pacientes con FPI.

En 2013 Vij et al. propusieron un nuevo término para describir un subgrupo de pacientes con EIP con características de ETC que no cumplen con los criterios específicos del CAR para ninguna patología establecida: enfermedad intersticial pulmonar con características autoinmunes (EIPCA; AIF–ILD por su sigla en inglés). Usando criterios ligeramente diferentes (**tabla 3**) para estudiar un grupo de 200 con pacientes con EIP, encontraron una prevalencia de enfermedad intersticial pulmonar con características autoinmunes (EIPCA) de 32% (63 de los 200), con 58 FPI (29%) y 37 EIP–ETC (19%). En este grupo la razón hombre/mujer fue de 60/40 para EIPCA; 75/25 para FPI y 25/75 para EIP–ETC. El grupo con EIPCA fue más joven que el grupo con FPI pero de mayor edad que el que tenía EIP–ETC y el patrón histológico predominante en los sujetos con AIF–EIP fue la neumonía intersticial usual (NIU). Todos los individuos con un patrón típico de NIU en la tomografía de tórax (TCAR) mostraron NIU en las biopsias de pulmón, en consonancia con reportes previos.[17]

Un tercio de los pacientes con EIPCA tienen un patrón atípico en la TACAR. En estos pacientes la biopsia de pulmón muestra tres veces más frecuentemente NIU que NINE, en contraste con los pacientes con EIP–ETC con imágenes tomografícas atípicas donde en las biopsias de pulmón hay un número similar de NIU o NINE. En este es-

Tabla 2.
Criterios diagnósticos para enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) (Corte et al.)

	Criterios diagnósticos de EITC[#]	Criterios diagnósticos ampliados de EITC[#,¶]
A. **Síntomas asociados con ETC**	*Al menos uno de:* 1) Fenómeno de Raynaud; 2) artralgias o inflamación de múltiples articulaciones; 3) rigidez matinal; 4) ojo o boca seca (síndrome de Sicca); 5) debilidad muscular proximal	*Al menos uno de:* 1) Fenómeno de Raynaud; 2) artralgias o inflamación de múltiples articulaciones; 3) fotosensibilidad; 4) pérdida de peso no intencional; 5) rigidez matinal; 6) ojo o boca seca (síndrome de Sicca); 7) disfagia; 8) fiebre recurrente inexplicable; 9) reflujo gastroesofágico; 10) cambios en la piel (rash); 11) úlceras orales; 12) alopecía no androgénica; 13) debilidad muscular proximal
B. **Serología autoinmune positiva**	*Al menos uno de los siguientes positivo:* 1) FAN (títulos altos); 2) FR (títulos altos); 3) Anti ENA positivo; 4) Anticuerpo anti-Scl70; 5) anticuerpo anti-RNP; 6) anticuerpo anti centrómero; 7) anticuerpo SS-A o SS-B; 8) anticuerpo anti Jo-1.	*Al menos uno de los siguientes positivo:* 1) FAN; 2) FR; 3) anticuerpo anti-Scl70; 4) SS-A o SS-B; 5) anticuerpo anti Jo-1; 6) VSG (>2 veces el valor normal), PCR positiva

• ETC: enfermedad del tejido conectivo; FAN: factor anti núcleo; FR: factor reumatoideo; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo (anti Sm, anti RNP, anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti Scl 70 y anti Jo1); VSG: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 3.
Criterios diagnósticos para enfermedad del tejido conectivo con características autoinmunes (Vij et al.)

Síntomas (uno o más de los siguientes)	**Test serológicos** (uno o más positivos de los siguientes)
Ojo seco/boca seca	FAN ≥ 1:160
Reflujo gastroesofágico	Factor reumatoideo
Pérdida de peso	Aldolasa
Pierna o pie con inflamación	Anticuerpo anti-Ro
Inflamación o dolor articular	Anticuerpo Anti-La
Rash cutáneo	Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
Fotosensibilidad	Creatininquinasa (CK)
Disfagia	Anticuerpo Anti-DNA
Úlceras en manos	Anticuerpo Anti-Scl-70
Úlceras orales	Anticuerpo Anti-RNP
Fenómeno de Raynaud	Anticuerpo Anti-Smith (Sm)
Rigidez matinal/debilidad muscular proximal	Anticuerpo anti-péptido citrulinado
	Anticuerpo Anti-Jo 1

tudio la supervivencia de los pacientes con EIPCA no fue diferente de los que tenían FPI, y fue peor de la de aquellos con ETC. Los títulos de FAN no estuvieron asociados con mejor sobrevida en sujetos con FPI, consistente con los hallazgos de Song et al. [18–19]

Sin embargo los pacientes con EIPCA con títulos de FAN ≥ 1:1280 tuvieron una mejor sobrevida. A diferencia del grupo con ETC esta cohorte de pacientes con características autoinmunes fue predominantemente masculina (60%) y de mayor edad (media de 66 años) y, por definición, tenían EIP.[1,,7] El hecho de que distintos investigadores alrededor del mundo hayan propuesto diferentes criterios con superposición de términos para describir este grupo de pacientes: "ETC indiferenciada asociada a EIP"; "Pulmón dominante en ETC" o "EIP con características autoinmunes" remarcó la necesidad de unificar definiciones y denominaciones. Cada uno de los términos es controversial y ninguno ha sido todavía universalmente aceptado y debido a sus sutiles diferencias cada uno incluiría muchos, pero no todos los pacientes de un mismo grupo. La falta de consenso sobre el límite de los criterios de nomenclatura y clasificación limita la capacidad de realizar estudios prospectivos necesarios para responder a las

preguntas fundamentales acerca de estos pacientes. Para lograr un consenso en torno a cómo etiquetar y definir este tipo de pacientes, la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) formaron el "Grupo de Trabajo sobre las Formas indiferenciadas de ETC con EIP". Este grupo de trabajo incluyó un panel internacional, multidisciplinario, de expertos en ETC–EIP, incluyendo investigadores de los centros que habían previamente definido los términos "enfermedad indiferenciada del tejido conectivo con EIP", "pulmón dominante en ETC" y "EIP con características autoinmunes".[20]

El grupo de trabajo acordó el término "neumonía intersticial con características autoinmunes" (NICA o IPAF en inglés) enfatizando que el etiquetado de un paciente por tener NICA define una cohorte especial: pacientes que no tienen un ETC clasificable pero que, sin embargo, pueden ser distintos de otros pacientes diagnosticados con NII.

La definición de NICA requiere la evidencia de neumonía intersticial mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o por biopsia pulmonar quirúrgica; una evaluación clínica exhaustiva en la que se excluyan las causas conocidas de la neumonía intersticial, y no cumplir con los criterios para una ETC definida. Los criterios de clasificación se organizan en torno a tres ámbitos centrales: un dominio clínico que consiste en características específicas exclusivamente extratorácicas; un dominio serológico que consta del hallazgo de autoanticuerpos circulantes específicos; y un dominio morfológico que incluye hallazgos específicos imagenológicos, patrones histológicos y características del funcional respiratorio. Para ser incluido dentro este grupo el paciente debe reunir al menos una de las características de dos dominios. (**Tabla 4**).

En estos dominios se incluyen autoanticuerpos circulantes específicos (conocidos por estar asociados con ETC) solicitados habitualmente como parte de la evaluación del paciente con presunta NII. Marcadores serológicos menos específicos, como el título bajo de anticuerpos antinucleares (ANA), título bajo de factor reumatoide (FR), velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR) o la creatina fosfoquinasa (CK), no están incluidos. Para considerar FAN positivo los criterios requieren un título de FAN con patrón de tinción difuso, homogéneo o moteado, de al menos 1: 320, que es compatible con la mayoría de las directrices de expertos para las pruebas de FAN.[21] Bajos títulos de FAN con estos patrones de tinción son excluidos ya que pueden encontrarse en muchos pacientes sin patologías reumáticas e incluso en poblaciones de control "saludables", especialmente los ancianos.

Tabla 4.
Criterios clasificatorios para enfermedad pulmonar intersticial con características autoinmunes ("Grupo de Trabajo sobre las Formas indiferenciadas de ETC con EIP").

1. **Presencia de enfermedad intersticial pulmonar. diagnosticada por TCAR o biopsia pulmonar y**
2. **Exclusión de etiología alternativa.**
3. **No cumplir criterios para una enfermedad del tejido conectivo definida.**
4. **Al menos una característica de al menos dos de los siguientes dominios:**
   a. Dominio clínico.
   b. Dominio serológico.
   c. Dominio morfológico.

A. Dominio clínico
1. Grieta distales en manos ("manos de mecánico").
2. Ulceraciones digitales distales.
3. Artritis inflamatoria o rigidez matinal poliarticular > 60 min.
4. Telangiectasias palmares.
5. Fenómeno de Raynaud.
6. Edema digital inexplicable.
7. Exantema fijo inexplicable en superficies extensoras digitales (signo de Gottron).

B. Dominio serológico
1. FAN≥1:320 patrón difuso, moteado u homogéneo o
   a. FAN patrón nucleolar en cualquier título
   b. FAN patrón centromérico en cualquier título
2. Factor reumatoideo título ≥ 2 veces el limite normal
3. Anti-DNA
4. Anti CCP (péptido citrulinado)
5. Anti- Ro (SS-A)
6. Anti- La (SS_B)
7. Anti ribonucleoproteinas (RNP)
8. Anti- Smith
9. Anti topoisomerasa (Scl-70)
10. Anti-tRNA sintetasa (ej: Jo-1, PL-7, PL-12, y otros)
11. Anti- PM-Scl.
12. Anti-MDA-5

C. Dominio morfológico
1. Patrón radiológico tomográfico sugestivo de:
   a. NINE
   b. NO
   c. NINE y OP superpuesto
   d. NIL
2. Patrón histológico o biopsia pulmonar quirúrgica con características de:
   a. NINE
   b. NO
   c. NINE y OP superpuesto
   d. NIL
   e. Agregados intersticiales linfoideos con centros germinales

   f. Infiltración linfoplasmocitaria difusa (con o sin folículos linfoideos)
3. Compromiso multicompartimental (con neumonía intersticial)
   a. Engrosamiento o derrame pleural inexplicable.
   b. Engrosamiento o derrame pericárdico inexplicable
   c. Compromiso inexplicable de la vía aérea# (por EFR, imagen o histología)
   d. Vasculopatía pulmonar inexplicable.

TCAR: tomografía computada de alta resolución, FAN: factor anti núcleo; NINE: neumonía intersticial no especifica; NO: neumonía en organización; NIL: neumonía intersticial linfoidea; EFR: examen funcional respiratorio; #: incluye obstrucción de la vía aérea, bronquiolitis y bronquiectasias.

Independientemente del título un FAN positivo, ya sea con un patrón nucleolar o centromérico de tinción, se incluye como criterio de NICA.

Un patrón radiológico de NIU puede verse también en pacientes con ETC (particularmente en artritis reumatoidea), y como tal, los pacientes con un patrón NIU radiológica no están excluidos de la definición NICA. Sin embargo, NIU no se incluyó como una característica morfológica específica porque en un paciente con neumonía intersticial, la presencia de un patrón NIU no aumenta la probabilidad de tener ETC. Tener un patrón NIU radiológica no excluye la categorización como NICA, pero a diferencia de NINE, patrones de neumonía en organización (NO) o neumonía intersticial linfoidea (NIL), no hay un "crédito" asociado al patrón de NIU. Por lo tanto, para ser considerado como de NICA, un paciente con un patrón de NIU en TCAR tendría que tener por lo menos una característica de los otros dos dominios (una característica clínica o una característica serológica) u otra característica morfológica.

El panel cree que esto es sólo un primer borrador de los criterios que se pueden aplicar fácilmente por los investigadores que deseen estudiar este interesante, y en la actualidad poco definido, grupo de pacientes. Reconocen que los criterios propuestos deben ser probados y validados en estudios futuros. Postulan estos criterios como un marco estructurado que se puede aplicar de manera uniforme y que pueden ser revisados en el futuro. Otros expertos internacionales en ETC–EIP podrán seguramente sugerir criterios diferentes en algún momento. Es probable que algunos pacientes que, en un principio se considera que tienen NICA, evolucionarán con el tiempo a una ETC definida. Es importante destacar que el grupo de trabajo no propuso directrices o recomendaciones para la atención clínica, las pruebas de diagnóstico o tratamiento de los pacientes que cumplen los criterios de clasificación de NICA. Hasta el momento no existen datos para realizar dichas recomendaciones.

En resumen, este nuevo consenso avanza en una definición única que permitirá la realización de estudios clínicos de pronóstico y tratamiento que permitan delinear de manera más precisa las características de este grupo de pacientes. Sin embargo, desde la práctica clínica no debe perderse de vista que estas (a más de provisorias) son definiciones operacionales, de enorme valor epidemiológico pero que no deben ser restrictivas a la hora de caracterizar a pacientes individuales. Un paciente que presenta una NIU con altos títulos de FAN o de antiJo1 y sin ninguna manifestación del dominio clínico, puede no cumplir todos los criterios para ser ingresado a un ensayo clínico, pero a la hora de decidir su manejo terapéutico es mucho más probable que deba ser encuadrado como una NICA más que como una FPI. El criterio clínico y la observación rigurosa de la evolución son, por el momento, herramientas fundamentales para categorizar estos pacientes "intermedios" y su diagnóstico y manejo sigue teniendo gran complejidad. Por esta razón, estos pacientes deben ser evaluados (al menos inicialmente) por grupos multidisciplinarios y, preferentemente, en instituciones de referencia con la experiencia y los recursos para poder superar las ambigüedades todavía existentes en su categorización.

Bibliografía

1. Du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 2012; 21: 141–146.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 277–304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 733–748.
4. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. Eur. Respir. J. Suppl. 2001 Sep; (32):69s–80s.
5. Strange C, Highland KB – Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med. 2004 Sep; 25(3):549–59.
6. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE Jr Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med. 2007 Oct 1; 176(7):691–7
7. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. Arthritis Rheum. 1980 Mar. 23(3):341–3.
8. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheumatol. 1999 Sep–Oct. 17(5):615–20.
9. Haslam P, Turner–Warwick M, Lukoszek A. Antinuclear antibody and lymphocyte responses to nuclear antigens in patients with lung disease. Clin Exp Immunol 1975;20: 379–395.
10. Nagai S, Handa T, Tabuena R, Kitaichi M, Izumi T Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity? Clin Chest Med. 2004 Dec; 25(4):705–15.
11. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jun 15; 165(12):1581–6.

12. Launay D, Remy–Jardin M, Michon–Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, Delannoy V, Queyrel V, Duhamel A, Matran R, De Groote P, Hatron PY High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis.J Rheumatol. 2006 Sep; 33(9): 1789–801.
13. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project.Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15; 177(12): 1338–47.
14. King TE Jr. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. Interstitial lung diseases, 3rd ed. Hamilton, ON, Canada: B.C. Decker; 1998: 451–505.
15. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bandoh S, Tokuda M, Miyawaki H, Kishimoto N, Ishida T. Idiopathic non–specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". Respir Med. 2005 Feb; 99(2): 234–40.
16. Corte TJ1, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, Colby TV, Renzoni E, Maher TM, Wells AU. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2012 Mar; 39(3):661–8.
17. Vij R1, Noth I, Strek ME. Autoimmune–featured interstitial lung disease: a distinct entity.Chest. 2011 Nov; 140(5): 1292–9.
18. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch JP 3rd, Hegele R, Waldron J, Colby TV, Hogg JC Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia.Chest. 2003 Oct; 124(4): 1215–23.
19. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease–related usual interstitial pneumonia.Chest. 2009 Jul; 136(1): 23–30.
20. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Strek ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V; "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD–ILD". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. IPAF). Eur Respir J. 2015 Oct;46(4): 976–87
21. Reveille JD, Solomon DH. Evidence–based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl–70, and nucleolar antibodies. Arthritis Rheum 2003; 49: 399–412.

ALAT 20 AÑOS y creciendo...

10° CONGRESO ALAT

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Santiago • **Chile** • 6 al 9 de julio, **2016**

Centro de Convenciones **Casa Piedra**

ALAT
Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino-americana do Tórax

Latinoamérica **inspira** | *A América Latina **inspira***

Mantente en contacto

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino–americana do Tórax

Contacto Secretaría ALAT
Mariela Rodríguez
secretaria@alatorax.org

Presente su trabajo al 10º Congreso ALAT 2016, Chile:

http://trabajos.congresosalat.org