



# respirar

2015 | 7(3) | octubre

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

## ALAT

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

### 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

secretaria.alat@gmail.com

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 de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

**Materia de distribución exclusivamente gratuita entre socios de ALAT**

## CONTENIDO

### Editorial

<b>Nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática</b>	<b>5</b>
Revisión a cargo de: María Otaola	
<b>Aortopexia torascópica para el manejo de traqueomalacia</b>	<b>11</b>
Comenta: Stella I. Martínez	
<b>Cambios en la distribución por edad de casos de sarcoidosis en Japón</b>	<b>13</b>
Comentan: Fernanda Mayumí Nomura, Leonardo Ignacio Cação, Sílvia Carla Sousa Rodrigues	
<b>Punción biopsia con aguja fina guiada por ecografía endobronquial para el diagnóstico de metástasis ganglionares de enfermedades oncológicas extratorácicas. Meta-análisis y revisión</b>	<b>16</b>
Comentan: Nicolás Itcovici, Marcela Heres, Sebastián Lamot	
<b>Linfadenitis generalizada</b>	<b>19</b>
Jaime Guillén, Hernán Difilippo, Hugo Karlen, Sebastián Lamot	
<b>Síndrome de Caplan</b>	<b>23</b>
Liliana Arias (Radióloga), Carlos Carvajal (Cirujano de tórax), José Luis Blanco (Neumólogo), Paulina Ojeda (Patóloga)	

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.





Un nuevo número de RESPIRAR con contribuciones de colegas de distintos países de América Latina que muestra la vitalidad de la medicina respiratoria en nuestro continente.

La lectura con análisis crítico de los artículos seleccionados por comentaradores expertos, sin duda aportará a todos nuestros lectores una manera fácil y más elaborada para abordar de temas relevantes a la práctica diaria. Además, excelentes presentaciones de casos que tienen la finalidad de compartir el mecanismo de toma de decisiones que han utilizado las instituciones que los presentan y que ayudarán a nuestros lectores a comparar, debatir, analizar, sus propios mecanismos del proceso diagnóstico y terapéutico.

RESPIRAR Intenta acompañar al médico práctico en el proceso de llevar a cabo diagnósticos en el contexto de nuestro continente, con nuestros recursos y nuestras maneras regionales de actuar y pensar. Por eso, invitamos a todos los lectores a que participen activamente enviando sus casos o artículos comentados para que puedan ayudar a todos sus colegas a aplicar la literatura (proveniente a veces de contextos de trabajo muy diferentes) en nuestra propia región. RESPIRAR no busca casos excepcionales ni exóticos, sino aquellos casos que cualquier neumonólogo puede encontrar y que presentan alguna dificultad que los hace merecedores de análisis. La experiencia de cada centro, de cada médico que trabaja en soledad, de cada grupo con alta o baja disponibilidad de tecnología, ayudará a cientos de lectores que trabajan en condiciones similares.

RESPIRAR hace crecer ALAT, porque ALAT son sus miembros y son Uds., nuestros lectores, los que hacen RESPIRAR. Esperamos con entusiasmo sus contribuciones y sus comentarios.



**Stella Martínez Jaramillo**



**Silvia Quadrelli**  
Editoras en Jefe, Respirar ALAT



*Um novo número de RESPIRAR com contribuições de colegas de diferentes países da América Latina, mostrando a vitalidade da medicina respiratória no nosso continente.*

*A leitura com análises críticas de artigos selecionados por comentaristas especialistas, sem dúvida, trará a todos nossos leitores uma maneira fácil e mais elaborada de tratar temas relevantes para a prática diária. Além disso, excelentes apresentações de casos que têm a finalidade de compartilhar o mecanismo de tomada de decisões que tem sido usado pelas instituições que os apresentam e que vão ajudar nossos leitores a comparar, debater, analisar os seus próprios mecanismos do processo de diagnóstico e terapêutico.*

*RESPIRAR tenta acompanhar o médico prático no processo de realizar diagnósticos no contexto do nosso continente, com os nossos recursos e as nossas maneiras regionais de agir e pensar. Por isso, convidamos a todos os leitores a participar ativamente enviando seus casos ou artigos comentados, para que possam ajudar a todos os colegas a aplicar a literatura (proveniente às vezes de contextos de trabalho muito diferentes) na nossa própria região. RESPIRAR não procura casos excepcionais ou exóticos, mas aqueles casos que qualquer pneumologista pode encontrar e que apresentam alguma dificuldade que os torna dignos de análise. A experiência de cada centro, de cada médico que trabalha sozinho, de cada grupo com alta ou baixa disponibilidade de tecnologia, ajudará centenas de leitores que trabalham em condições semelhantes.*

*RESPIRAR faz a ALAT crescer, porque ALAT são seus membros, e são vocês, nossos leitores, os que fazem RESPIRAR. Esperamos com entusiasmo suas contribuições e seus comentários.*



**Stella Martínez Jaramillo**



**Silvia Quadrelli**  
*Editoras-Chefes, Respirar ALAT*



Es un placer para las Editoras de RESPIRAR presentar a la Dra. Sabrina Alvarez (Mendoza, Argentina) como la nueva Editora asociada.

Los artículos de RESPIRAR son todos sometidos a un proceso de revisión de pares. Es tarea de las Editoras conseguir las contribuciones, enviar los artículos a revisión, chequear los comentarios de los revisores y comandar el proceso de ida y vuelta que culmina en el artículo mejorado y listo para publicar. Pero, como en cualquier medio gráfico, la tarea de asegurar la calidad de la presentación, la estricta adherencia a las normas de RESPIRAR y la coherencia gráfica y de contenidos, es una tarea crítica para que nuestra revista pueda llegar a los lectores con la calidad que merecen. Esa tarea final que asegura que todo está bien antes de llegar a su publicación, es responsabilidad del Editor Asociado.

Durante dos años contamos con la colaboración del Dr. César Delgado de Ecuador para esta fatigosa pero esencial tarea. Hoy le damos la bienvenida a Sabrina Alvarez, que cuidará cada detalle para que cada uno de los lectores reciba el mejor material con la mejor calidad.

Agradecemos inmensamente a la Dra. Alvarez haber aceptado este desafío. Porque, una vez más, ALAT es sus miembros y el esfuerzo de cada uno por hacer de ALAT una gran sociedad, activa y participativa, es lo que construye cada día el futuro de la Medicina Respiratoria en América Latina.

*É um prazer para as Editoras de RESPIRAR apresentar a Dra. Sabrina Alvarez (Mendoza, Argentina) como a nova Editora Associada.*

*Os artigos de RESPIRAR são todos submetidos a um processo de revisão por pares. É tarefa das editoras obter contribuições, enviar os artigos para revisão, verificar os comentários dos revisores e comandar o processo de ida e volta que culmina com o artigo melhorado e pronto para publicar. Mas, como em qualquer meio gráfico, a tarefa de assegurar a qualidade da apresentação, a estrita adesão às normas de RESPIRAR e a coerência gráfica e de conteúdos, é uma tarefa crítica para que a nossa revista possa chegar aos leitores com a qualidade que merecem. Esta tarefa final que garante que tudo está bem antes de chegar à sua publicação é de responsabilidade do Editor Associado.*

*Durante dois anos, contamos com a colaboração do Dr. Cesar Delgado do Equador para esta tarefa trabalhosa, mas essencial. Hoje damos as boas-vindas a Sabrina Alvarez, quem vai cuidar de todos os detalhes para que cada um dos leitores receba o melhor material com a melhor qualidade.*

*Agradecemos imensamente à Dra. Alvarez por ter aceitado este desafio. Porque, mais uma vez, ALAT é seus membros, e o esforço de cada um por fazer da ALAT uma grande sociedade, ativa e participativa, é o que constrói a cada dia o futuro da medicina respiratória na América Latina.*



## Nintedanib en fibrosis pulmonar idiopática

### Fundamentos, evidencia y actualidad

Revisión a cargo de:

**María Otaola\***

\*Instituto de Rehabilitación Psicofísica. Buenos Aires, Argentina

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial pulmonar crónica y progresiva de etiología no conocida y con una mediana de supervivencia de aproximadamente tres años desde su diagnóstico.<sup>[1]</sup> Desde que el primer caso fatal de fibrosis pulmonar fue descrito por Louis Hamman y Arnold Rich más de 80 años atrás<sup>[2]</sup> toda la comunidad médica ha sido desafiada por la falta de tratamiento farmacológico eficaz para esta patología. En el año 2000, un panel de expertos propuso a la FPI como una entidad distintiva que afectaba a la población adulta y que se caracterizaba por su curso inevitable a la insuficiencia respiratoria y la muerte.<sup>[3]</sup> En 2011 se publicó un consenso internacional con criterios diagnósticos más precisos y se concluyó que aún existía evidencia insuficiente para recomendar el uso regular de cualquier tratamiento farmacológico para la FPI<sup>[4]</sup>.

Por muchas décadas los pacientes con FPI han sido tratados con dosis variable de glucocorticoides y combinaciones de éstos con azatioprina o ciclofosfamida. En el año 2005, con los resultados del estudio IFIGENIA (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine Annual*)<sup>[5]</sup> la N-acetilcisteína fue incorporada al tratamiento de prednisona-azatioprina consolidando el conocido "triple esquema" de la FPI que fue el tratamiento de primera línea para esta enfermedad en el mundo entero. Sin embargo, en octubre de 2011 el *National Institute of Health* (NIH) determinó que dicho tratamiento no sólo no era beneficioso, sino que también había resultado en una mayor tasa de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes tratados en un análisis preliminar del estudio PANTHER-IPF (*Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*).<sup>[6]</sup> Más aun, muchos ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos 15 años, con drogas como interferón gamma, antagonistas del receptor de la endotelina, warfarina, etanercept, imatinib, N-acetilcisteína

como monoterapia, también arrojaron resultados poco promisorios.<sup>[7][8][9][10][11][12][13][14][15]</sup>

Más recientemente, una mayor comprensión de los mecanismos patogénicos de la FPI permitió la identificación de un nuevo grupo de tratamientos potenciales, dos de los cuales, la pirfenidona y el nintedanib, han demostrado ser efectivos en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia que existe sobre la eficacia y seguridad de ésta última en el tratamiento de la FPI. Repasaremos brevemente la patogenia de la enfermedad antes de desarrollar el mecanismo de acción y los resultados de los estudios de fase II y fase III llevados a cabo con nintedanib.

#### Paradigma actual de la patogenia de la FPI

El modelo actual de la FPI postula que la fibrosis se desarrolla como consecuencia de una respuesta de reparación aberrante secundaria a una injuria pulmonar repetida. Esta injuria pareciera estar dirigida principalmente a las células epiteliales alveolares, gatillando su muerte una respuesta reparadora que incluye el aumento de la permeabilidad vascular con coagulación extravascular, activación del sistema inmune innato, reclutamiento, proliferación y activación de fibroblastos y síntesis y reticulación de la matriz extracelular. Cuando esta respuesta es apropiada en magnitud y duración, la reepitelización, la apoptosis de fibroblastos y la reabsorción de la matriz extracelular permiten restaurar la estructura y función pulmonar normal. Sin embargo, cuando la respuesta a la injuria es exagerada, la persistencia de la activación de fibroblastos y de la síntesis de la matriz resultan en la fibrosis progresiva y pérdida de función pulmonar.<sup>[16]</sup>

Todavía no se han identificado claramente las causas de injuria a las células epiteliales alveolares pero se cono-

ce que las infecciones virales, el reflujo gastroesofágico, el tabaquismo, las partículas inhaladas u otras exposiciones ambientales podrían contribuir<sup>[17][18][19]</sup> La FPI ocurre, sin embargo, en una porción muy pequeña de personas expuestas a estos estímulos, sugiriendo que éstos sólo pueden causar fibrosis a individuos particularmente vulnerables, posiblemente debido al envejecimiento y/o predisposición genética.<sup>[20]</sup>

Los estadios tempranos que siguen a la injuria se caracterizan por un aumento en la permeabilidad capilar que resulta en coagulación extravascular por extravasación de factores de coagulación en los tejidos. Esto constituye una matriz provisional de fibrina, fibronectina y plaquetas a la cual migran células inflamatorias, vasos sanguíneos y fibroblastos.<sup>[21]</sup> La acumulación y activación de fibroblastos transforma el tejido de granulación edematoso y celular en un tejido paucicelular constituido mayoritariamente por colágeno denso.<sup>[21]</sup>

Los fibroblastos, tanto en la reparación normal como en la fibrosis se diferencian a miofibroblastos<sup>[22]</sup> los cuales se distinguen por la adquisición de las cualidades contráctiles de las células musculares lisas y la capacidad de secretar niveles aumentados de los componentes de la matriz, por ejemplo proteínas.<sup>[23]</sup> La diferenciación a miofibroblastos es dirigida por mediadores bioquímicos (los cuales se activan o se producen en estadios tempranos de la patogénesis de la FPI, incluyendo injuria epitelial, coagulación extravascular y activación del sistema inmune) y señales bioquímicas.<sup>[24]</sup>

### Mecanismo de acción del nintedanib

Muchos de los mediadores que están involucrados en el reclutamiento, la proliferación y la activación de fibroblastos, así como la síntesis de colágeno en FPI actúan a través de receptores tirosinquinasa (TK). El nintedanib, antiguamente conocido como BIBF 1120, es un inhibidor intracelular de múltiples tirosinquinasa, como por ejemplo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)  $\alpha/\beta$ , el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) 1, 2 y 3 y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) 1 y 3 implicados en la patogénesis de la FPI.<sup>[25][26][27]</sup> El VEGF aumenta la permeabilidad vascular y estimula la angiogénesis.<sup>[28]</sup> El PDGF y el FGF determinan un comportamiento profibrótico de los fibroblastos. El nintedanib se une competitivamente al sitio de unión trifosfato de adenosina de estos receptores, bloqueando la unión del sustrato y consecuentemente inhibiendo la cascada de señalización. Ha demostrado tener propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en modelos animales de fibrosis pulmo-

nar e inhibir la proliferación y diferenciación de fibroblastos de pulmón humano *in vitro*.<sup>[25]</sup>

En humanos el nintedanib administrado por vía oral se absorbe rápidamente y llega a concentraciones máximas plasmáticas a las 2–4 horas, y a concentraciones estables a los 7 días. La principal vía metabólica es el clivaje hidrolítico por esterasas y más del 90% de sus metabolitos es eliminado por las heces.<sup>[29]</sup>

### Ensayos clínicos con nintedanib para la FPI

El estudio TOMORROW<sup>[30]</sup> (*To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120*) fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, fase II, que estudió 432 pacientes con FPI. Los pacientes fueron asignados a recibir 1 de 4 posibles dosis de nintedanib (50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día) o placebo por 52 semanas. La variable de evaluación primaria (“*endpoint primario*”) fue la caída de la capacidad vital forzada (CVF). Como variables de evaluación secundaria se evaluaron el número de exacerbaciones y la calidad de vida relacionada con la salud utilizando el cuestionario de calidad de vida Saint George’s (SGRQ). Como resultado, el tratamiento por 12 meses con 150 mg de nintedanib dos veces al día se asoció con una reducción en la declinación de la CVF, menos exacerbaciones y la preservación de la calidad de vida relacionada con la salud.

Estos resultados motivaron la conducción de dos ensayos simultáneos fase III controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, INPULSIS-1 e INPULSIS-2<sup>[31]</sup>, para evaluar la eficacia y seguridad de 150 mg de nintedanib dos veces al día por 52 semanas en pacientes con FPI, seguidos por un período de 4 semanas de seguimiento. El estudio se condujo en 205 centros en 24 países en América, Europa, Asia y Australia.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 40 años, con FPI de menos de 5 años de evolución, CVF mayor o igual de 50% del valor predictivo, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de entre 30 y 79% y una relación del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>)/CVF de al menos 0,7. El diagnóstico de FPI requirió una tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) con panalización o con una combinación de alteraciones reticulares y bronquiectasias por tracción, sin nódulos, consolidación u otros hallazgos sugestivos de diagnósticos alternativos. En caso de disponer de biopsia quirúrgica ésta se analizaba de manera centralizada y era utilizada para confirmar criterios de elegibilidad.

Se permitió el uso concomitante de esteroides en do-

sis estables por más de 8 semanas previas al enrolamiento (menos de 15 mg diarios de prednisona o dosis equivalente). Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo esteroides a dosis mayores, azatioprina o N-acetilcisteína. Durante el estudio se permitió la interrupción del tratamiento y una reducción de la dosis de nintedanib de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día para manejo de los eventos adversos.

Se aleatorizaron en total 1066 pacientes para recibir nintedanib o placebo en una proporción de 3:2. La variable de evaluación primaria fue la caída anual de la CVF. La tasa de declinación anual de la CVF en el INPULSIS-1 en pacientes tratados fue de -114,7 ml *versus* -239,9 ml en el grupo placebo (diferencia de 125,3 ml; con IC 95%: 77,7 a 172,8; P < 0,001). En el INPULSIS-2, la declinación anual de la CVF fue de -113,6 ml en la rama tratada con nintedanib y -207,3 ml en la rama placebo (diferencia de 93,7 ml; con IC 95%: 44,8 a 142,7; P < 0,001).

Las variables de evaluación secundaria fueron el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y cambios en el puntaje del SGRQ. En el estudio INPULSIS-1 no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo hasta la primera exacerbación, ni en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada. En el INPULSIS-2 hubo un aumento en el tiempo hasta la primera exacerbación en el grupo tratado con nintedanib (*hazard ratio* [HR] 0,38; 95% CI, 0,19 a 0,77; a favor del nintedanib, p=0,005) y en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada (3,6% vs. 9,6%). En el análisis conjunto no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con nintedanib y placebo en el tiempo hasta la primera exacerbación (HR 0,64; 95% CI, 0,39 a 1,05; a favor del nintedanib p = 0,08).

En INPULSIS-1 no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el cambio de puntaje del SGRQ (4,34 puntos en los tratados *versus* 4,39 puntos en el grupo placebo). En el INPULSIS-2 hubo un aumento significativo pero muy pequeño a favor del grupo tratado (2,80 puntos vs. 5,48 puntos; diferencia, -2,69; 95% CI, -4,95 a -0,43; P = 0,02). En el análisis en conjunto no hubo diferencias significativas en lo referido al SGRQ (diferencia, -1,43; 95% CI, -3,09 a 0,23; P = 0,09).

En ambos ensayos, el evento adverso más frecuente fue la diarrea (61,5% en el grupo tratado y 18,6% en el grupo placebo en el INPULSIS-1 y 63,2% y 18,3% en el INPULSIS-2). En más del 90% de los casos la diarrea fue leve o moderada y en 4,4% de los pacientes fue motivo de discontinuación. En ambos ensayos la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue similar para la rama tratada y placebo (INPULSIS 1: 31,1% de los pacientes tratados y 27,0% del grupo placebo; INPULSIS-2: 29,8% y

32,9%, respectivamente). Otro evento adverso observado fue la elevación de enzimas hepáticas. En ambos ensayos hubo una proporción mayor de pacientes tratados con nintedanib que placebo que presentó esta alteración. En el INPULSIS-1 4,9% de los tratados y 0,5% del placebo presentó elevación por tres veces o más de GOT y/o GPT. En INPULSIS-2 el 5,2% del grupo tratado y 0,9% del grupo placebo se asoció con dicha complicación.

En resumen: en ambos ensayos la tasa de caída anual de la CVF fue significativamente menor en la rama tratada con nintedanib que con placebo, y analizando ambos ensayos de manera conjunta se demostró un beneficio significativo en la tasa de declinación de la CVF con una diferencia en la tasa anual de -109,9 ml por año [95% CI, 75,9 a -144,0].

### Subestudios del INPULSIS

Varios subestudios han sido publicados o presentados en congresos internacionales. Algunos de los subgrupos analizados fueron pre especificados antes de comenzar el estudio INPULSIS y otros fueron conformados en la medida que surgieron algunos interrogantes luego de la publicación del estudio original.

#### Subestudios en relación al efecto de la CVF basal en el descenso de la función pulmonar con nintedanib en pacientes con FPI

Se realizó un análisis de subgrupos para investigar si había una asociación potencial en el efecto del nintedanib y variables clínicas y demográficas. Los subgrupos fueron analizados por sexo, edad ( $\leq 65$ ,  $> 65$ ), raza, CVF como % del predictivo ( $< 70\%$  o  $\geq 70\%$ ), puntaje basal del SGRQ ( $\leq 40$ ,  $> 40$ ), status tabáquico (nunca, ex/tabaquista actual), uso de corticoides sistémicos (si, no), uso de broncodilatadores (si, no).<sup>[32]</sup> No hubo diferencia estadísticamente significativa en el efecto del nintedanib para la variable de evaluación primaria y las variables de evaluación secundaria principales (cambio en el puntaje de SGRQ o tiempo a la primera exacerbación) en ningún subgrupo. En el subgrupo analizado por la CVF basal (% del predictivo) las exacerbaciones agudas se presentaron en 7,7% contra 14,9% (16 contra 23 pacientes) de pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente, con una CVF  $< 70\%$  (HR 0,52 [95% CI: 0,28, 0,99]), y en 3,5% contra 3,3% (15 contra 9 pacientes) de pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente, con CVF  $> 70\%$  predictivo (HR 1,00 [95% CI: 0,44, 2,30]). Estos resultados sugieren que los efectos del nintedanib para el número de exacerbaciones pareciera ser más pronunciados en el subgrupo de CVF  $\leq 70\%$  del predictivo.

En el estudio INPULSIS todos los pacientes con CVF  $\geq 50\%$  del predictivo eran elegibles para participar. Se presentó otro subestudio que evaluó el efecto de la CVF basal en el efecto del descenso de la función pulmonar con nintedanib. En esta oportunidad se realizó un análisis de subgrupos según CVF basal  $> 80\%$  o  $\leq 80\%$  del predictivo.<sup>[33]</sup> Se utilizaron los datos de ambos ensayos y se observó que 485 pacientes (nintedanib 295; placebo 190) tuvieron una CVF basal  $> 80\%$  del predictivo y 576 pacientes (nintedanib 343; placebo 233) una CVF basal  $\leq 80\%$  del predictivo. No hubo una diferencia en el tratamiento por subgrupos para la variable de evaluación primaria ya que en pacientes con CVF  $> 80\%$  del predictivo la diferencia ajustada en la tasa de caída de la CVF fue de 128,4 ml/año (95% CI: 78,0, 178,8) y en pacientes con  $\leq 80\%$  del predictivo esta diferencia fue de 94,8 ml/año (95% CI: 48,3, 141,4) ( $p=0,4959$ ). Con estos resultados se concluyó que la magnitud del efecto del nintedanib es similar en ambos subgrupos lo cual sugeriría que cuanto antes se inicie el tratamiento más función pulmonar se puede preservar.

#### Subestudios en relación al efecto de tratamientos concomitantes en el descenso de la función pulmonar con nintedanib en pacientes con FPI

Se presentaron dos subestudios con respecto a la evaluación de la interacción de tratamientos concomitantes en el efecto del nintedanib. El primero de ellos fue un análisis de subgrupos pre especificados previo a la realización de estudio original en relación a la administración concomitante de corticosteroides.<sup>[34]</sup> Cabe recordar que el INPULSIS permitía el ingreso de pacientes con esteroides en dosis estables por más de 8 semanas previas al enrolamiento (menos de 15 mg diarios de prednisona o dosis equivalente). De los 1066 pacientes incluidos 225 (21,2%) estaban recibiendo corticoides (136 nintedanib; 89 placebo) y 836 (78,8%) no (502 nintedanib; 334 placebo). La diferencia ajustada en la caída anual de CVF fue de 98,5 ml/año (95% CI: 24,7, 172,3) y 113,1 ml/años (95% CI: 74,5, 151,6) en pacientes recibiendo y no recibiendo corticoides. La diferencia no fue significativa entre subgrupos ( $p=0,9379$ ), por lo tanto el efecto del nintedanib no pareciera verse afectado por el uso concomitante de corticosteroides.

Otro subestudio que analizó el efecto del tratamiento concomitantes dividió a los subgrupos según si recibían o no medicación antiácida (inhibidores de la bomba o inhibidores del receptor 2 de la histamina).<sup>[35]</sup> Este fue un *post-hoc* donde se observa que 406 pacientes estaban recibiendo medicación antiácida (244 nintedanib; 162 placebo) y 655 no (394 nintedanib; 261 placebo). En pacientes recibiendo medicación antiácida la diferencia

ajustada en la caída anual de la CVF fue de 128,6 ml/año (95%CI: 74,9, 182,2) y en los pacientes no recibiendo esta diferencia fue de 98,3 ml/año (95%CI: 54,1, 142,5). Al ser esta diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0,1664$ ) se concluyó que el tratamiento con terapia antiácida no influencia el efecto del tratamiento con nintedanib.

#### Perspectiva

El nintedanib ha sido aprobado por la FDA en octubre de 2014, por la Comisión Europea en enero de este año y está en vías de aprobación en América Latina. En julio del corriente año, en un consenso internacional<sup>[36]</sup> donde se actualizaron las recomendaciones del consenso de 2011<sup>[4]</sup>, por primera vez hubo una recomendación a favor de un tratamiento farmacológico para la FPI. Este consenso hizo una recomendación a favor condicional (esto significa que en la mayoría de los pacientes debería ser indicado, aunque en algunos no) para el uso del nintedanib y la pirfenidona.

De todas maneras, continúan surgiendo muchos interrogantes con respecto al uso de estas drogas novedosas para el tratamiento de la FPI. Algunos de ellos son, por ejemplo, por cuánto tiempo deberíamos tratar a los pacientes. Para responder a esta pregunta se está llevando a cabo el estudio INPULSIS-ON, un estudio de extensión del INPULSIS original. Se presentó recientemente el primer análisis interino de dicho estudio.<sup>[37]</sup> De los 734 pacientes que continúan en el estudio de extensión (430 continuaron nintedanib; 304 iniciaron nintedanib) la media de cambio en la CVF basal del inicio de la extensión a la semana 48 fue  $-87$  ml ( $-1,95\%$  de la CVF predictiva). En total, 92,8% de los pacientes que continuaron con nintedanib y 96,7% de aquellos que iniciaron nintedanib presentaron  $\geq 1$  evento adverso durante la extensión. El evento adverso más frecuente fue la diarrea reportada en 63,3% de los pacientes que continuaron nintedanib y 64,1% de los pacientes que iniciaron. Este análisis interino confirma la eficacia y seguridad del nintedanib observada en los estudios INPULSIS.

Sin embargo, todavía nos quedan algunos otros cuestionamientos por resolver como, por ejemplo, si estos datos son extrapolables a pacientes con FPI severa. A priori pensaríamos que no ya que no fue ésta la población estudiada en ninguno de los ensayos, pero estaremos a la espera del desarrollo de nuevos estudios.

#### Conclusión

En pacientes con FPI leve a moderada el nintedanib reduce significativamente la caída de la CVF, enlenteciendo de



esta manera la progresión de la enfermedad. No se han identificado subgrupos donde se haya observado mayor o menor respuesta a dicho fármaco. Los efectos adversos son, por lo general, bien tolerados y han sido motivo de discontinuación del tratamiento en una muy baja proporción de pacientes. Se pueden manejar con reducción de la dosis y tratamiento sintomático.

La aprobación del nintedanib y la pirfenidona significan un gran avance en el manejo de la FPI. Es muy importante proporcionar muchos de estos conocimientos a los pacientes de modo tal que puedan participar en la decisión de implementar el tratamiento.

## Bibliografía

- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;**156**:684–91. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004
- Hamman L RA. Case No Unit History 40726. *Int Clin MD Johns Hopkins Hosp* 1933.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:646–64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:788–824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
- Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;**353**:2229–42. doi:10.1056/NEJMoa042976
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;**366**:1968–77. doi:10.1056/NEJMoa1113354
- King TE, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IN-SPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:222–8. doi:10.1016/S0140-6736(09)60551-1
- Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Etaanercept. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:948–55. doi:10.1164/rccm.200709-1446OC
- King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:75–81. doi:10.1164/rccm.200705-732OC
- King TE, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:92–9. doi:10.1164/rccm.201011-1874OC
- Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:604–10. doi:10.1164/rccm.200906-0964OC
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:88–95. doi:10.1164/rccm.201202-0314OC
- Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013;**42**:1622–32. doi:10.1183/09031936.00104612
- Raghu G. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Ambrisentan. *Ann Intern Med* 2013;**158**:641. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003
- Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;**370**:2093–101. doi:10.1056/NEJMoa1401739
- Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:867–78. doi:10.1164/rccm.201403-0509PP
- Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;**134**:136–51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177318 (accessed 11 Sep2015).
- Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;**345**:517–25. doi:10.1056/NEJMra003200
- Hunninghake GW, Schwarz MI. Does current knowledge explain the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis? A perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2007;**4**:449–52. doi:10.1513/pats.200702-036MS
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest* 2012;**122**:2756–62. doi:10.1172/JCI60323
- Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;**315**:1650–9. doi:10.1056/NEJM198612253152606
- Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007;**132**:1311–21. doi:10.1378/chest.06-2568
- Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005;**13**:7–12. doi:10.1111/j.1067-1927.2005.130102.x
- Tschumperlin DJ, Liu F, Tager AM. Biomechanical regulation of mesenchymal cell function. *Curr Opin Rheumatol* 2013;**25**:92–100. doi:10.1097/BOR.0b013e32835b13cd
- Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;**349**:209–20. doi:10.1124/jpet.113.208223
- Allen JT, Spiteri MA. Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. *Respir Res* 2002;**3**:13. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=64811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract (accessed 8 Oct2015).
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1220: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;**68**:4774–82. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6307
- Kaner RJ, Ladetto J V., Singh R, et al. Lung Overexpression of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene Induces Pulmonary Edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;**22**:657–64. doi:10.1165/ajrcmb.22.6.3779
- Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2015;**9**:121–9. doi:10.1177/1753465815579365
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;**365**:1079–87. doi:10.1056/NEJMoa1103690
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;**370**:2071–82. doi:10.1056/NEJMoa1402584
- Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Across Pre-specified Subgroups in INPULSIS®. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**rccm.201503-0562OC**. doi:10.1164/rccm.201503-0562OC
- Maher TM, Flaherty KR, Noble PW, et al. Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in patients with IPF. *Eur Respir J* 2015;**46**:4.
- Cottin V, Li H, Luppi; Fabrizio, et al. Effect of baseline corticosteroid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015;**46**:4.
- Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2014;**46**:5.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**192**:e3–19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
- Crestani B, Ogura T, Pelling K, et al. Interim analysis of nintedanib in an open-label extension of the INPULSIS® trials (INPULSIS®-ON). *Eur Respir J* 2015;**46**:4.



**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**



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



## Aortopexia toracoscópica para el manejo de traqueomalacia

Comenta:

**Stella I. Martínez\***

\*Hospital Santa Clara ESE – Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

World J Surg (2015) 39:158–164  
DOI 10.1007/s00268-014-2798-2



ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT

### Thoracoscopic Aortopexy for Tracheomalacia

David C. van der Zee · Marieke Straver

#### Introducción

La aortopexia es un tratamiento efectivo para la traqueomalacia severa en niños. Su realización por cirugía mínimamente invasiva añade ventajas al procedimiento porque produce menos dolor, cicatrices más pequeñas y menos alteraciones del desarrollo o posturales.

#### Métodos, resultados y conclusiones

Retrospectivamente revisaron la experiencia de 11 años (enero 2002 – diciembre 2012) en aortopexia toracoscópica, en una única institución holandesa, usando toracoscopia izquierda con tres puertos y evaluación simultánea con broncoscopia flexible. Encontraron 16 enfermos, 14 con historia de atresia esofágica, 8 niños y 8 niñas, con edades entre 2 semanas y 12 meses, operados por traqueomalacia severa diagnosticada, en 15 de ellos, por episodios agudos de riesgo de muerte (*Acute Life-Threatening Events*: ALTE) y en el otro por apneas, cianosis e infecciones recurrentes.

Para el diagnóstico se realizó pHmetría de 24 horas buscando reflujo severo y broncoscopia rígida con ventilación espontánea; se consideró candidato a aortopexia si se producía contacto entre la pared anterior y posterior de la tráquea<sup>1,2,3</sup>.

No usaron drenaje pleural, extubaron en sala de operaciones, excepto cuando habían tenido mucha manipulación de la vía aérea, ninguno presentó complicaciones intraoperatorias y el resultado final fue bueno en todos. Ninguno presentó nuevos ALTE, aunque 6 (37,5%) requirieron re-operación debido a recurrencia de síntomas antes de 4 semanas; en 4 por dehiscencia o desgarro de la

adventicia y en dos porque se requirió colocar suturas más altas a nivel del tronco braquiocefálico. Las re-operaciones fueron siempre exitosas, cinco toracoscópicas y una supra-esternal. En el que se desgarró la adventicia los nuevos puntos se colocaron directamente a la pared de la aorta sin complicaciones.

Sólo a los dos pacientes iniciales se les realizó cirugía anti-reflujo por laparoscopia como procedimiento previo.

El estudio concluye que la vía toracoscópica es factible y segura tanto para la aortopexia inicial como para la re-operación y que la alta incidencia de fallos técnicos que requirieron re-operación se debió a la curva de aprendizaje; la mayoría, 4 de 6, por suturas demasiado superficiales en la adventicia —por el temor de colocarlas muy profundamente en la aorta— y dos porque requerían suturas más altas en el tronco braquiocefálico y que al menos en un caso no se colocaron por incompleta evaluación intraoperatoria de la tráquea, debido a que el anestesiólogo no aceptó retirar el tubo para su revisión.

#### COMENTARIO

El artículo confirma los excelentes resultados de la aortopexia como tratamiento para la traqueomalacia severa en niños<sup>1,2,3</sup> y evalúa la toracoscopia como vía de abordaje.

Aunque los resultados finales fueron buenos, mayores al 90% reportado<sup>3</sup>, la necesidad de reintervención fue francamente mayor en la toracoscopia, debido particularmente a curva de aprendizaje y a incompleta evaluación broncoscópica intraoperatoria, ambos susceptibles de mejorar, por lo cual vale la pena insistir en el desarro-

llo de la técnica toracoscópica, ya que con una adecuada experiencia se reduce de manera importante la invasión de los procedimientos convencionales: toracotomía o esternotomía parcial.

La traqueomalacia primaria, la más frecuente, se asocia a atresia esofágica, la secundaria en cambio, se relaciona con compresión extrínseca por masas o malformaciones cardiovasculares. En su valoración preoperatoria, además de la evaluación del reflujo, debe confirmarse la presencia de traqueomalacia severa, la cual se observa mejor en broncoscopia con respiración espontánea<sup>4</sup>, aunque también en tomografía computarizada dinámica, sin embargo la broncoscopia rígida determina más precisamente la extensión y localización del área afectada y permite descartar una fistula traqueo–esofágica asociada<sup>1</sup>.

Las adherencias normales de la vía aérea a los grandes vasos, en la cara anterior y a las estructuras mediastinales, en la cara posterior permiten que al fijar la aorta, traccionándola hacia al esternón, se evite el colapso de la vía respiratoria, consecuencia de la traqueomalacia, sin requerir cirugía sobre la tráquea<sup>1</sup>.

Este procedimiento usualmente era precedido de cirugía anti–reflujo, por considerarse este último una cirugía menor que corregía una patología asociada con ALTE; al cambiar al abordaje toracoscópico ya no se hace, a menos que haya evidencia de reflujo gastroesofágico severo.

Para mejorar los resultados se debe trabajar estrechamente con anestesiólogos familiarizados con esta patología, con el uso del broncoscopio y con técnicas anestésicas que permitan una adecuada y completa valoración de la vía aérea intraoperatoriamente<sup>4</sup>.

Desafortunadamente, su baja incidencia impide realizar estudios aleatorizados con un mayor número de casos que además permitan acortar el tiempo de la curva de aprendizaje.

### Mensaje

*La aortopexia toracoscópica es muy efectiva, idealmente debe hacerse en grupos con experiencia en cirugía toracoscópica avanzada, usando evaluación broncoscópica simultánea intraoperatoria y bajo técnicas anestésicas que permitan la respiración espontánea.*

### Bibliografía

1. Jennings RW., Hamilton TE., Smithers CJ., Ngermcham M., Feins N., Foker J.E. Surgical approaches to aortopexy for severe tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 2014; 49:1 (66–71).
2. Arnaud AP., Rex D., Elliot MJ., Curry J., Kiely E., Pierro A., Cross K., De Coppi P. Early experience of thoracoscopic aortopexy for severe tracheomalacia in infants after esophageal atresia and trachea–esophageal fistula repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24:7 (508–512).
3. Dave S., Currie B.G. The role of aortopexy in severe tracheomalacia. *J Pediatr Surg* 2006; 41:3 (533–577).
4. Kumar, S., Gupta R., Wadhawan S. Anesthetic management of an infant for aortopexy. *J Anesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29:2 (252–254)

## Cambios en la distribución por edad de casos de sarcoidosis en Japón

Comentan:

**Fernanda Mayumi Nomura, Leonardo Ignácio Cação, Sílvia Carla Sousa Rodrigues**

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Brasil



## Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan

Michiru Sawahata <sup>a,\*</sup>, Yukihiro Sugiyama <sup>a</sup>,  
Yosikazu Nakamura <sup>b</sup>, Masayuki Nakayama <sup>a</sup>, Naoko Mato <sup>a</sup>,  
Hideaki Yamasawa <sup>a</sup>, Masashi Bando <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan

<sup>b</sup> Department of Public Health, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan

### Introducción

Trabajos recientes conducidos en Japón sugieren un aumento en la incidencia de sarcoidosis en mujeres mayores de 50 años, mayor frecuencia de compromiso de los ojos, piel y corazón y menor frecuencia de compromiso en los ganglios intratorácicos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, desconocemos si estos cambios en la presentación clínica de la sarcoidosis, se deben al aumento de la edad en el momento del diagnóstico.

### Objetivo

Identificar diferencias relacionadas con la edad en el compromiso orgánico, y determinar los cambios en la distribución por edad de casos de sarcoidosis en las últimas cuatro décadas en Japón.

### Métodos

Fueron revisados retrospectivamente los registros médicos de 588 pacientes con diagnóstico reciente de sarcoidosis (431 probado por biopsia; 157 a través de los datos clínicos). La evaluación del compromiso orgánico fue retrospectivamente determinada en cada paciente a través de los hallazgos de examen físico, datos clínicos, exámenes de laboratorio e imágenes.

Para comparación entre los grupos se utilizó la prue-

ba de  $\chi^2$ . Significación estadística se estableció cuando  $p$  fue  $< 0,05$ .

### Resultados

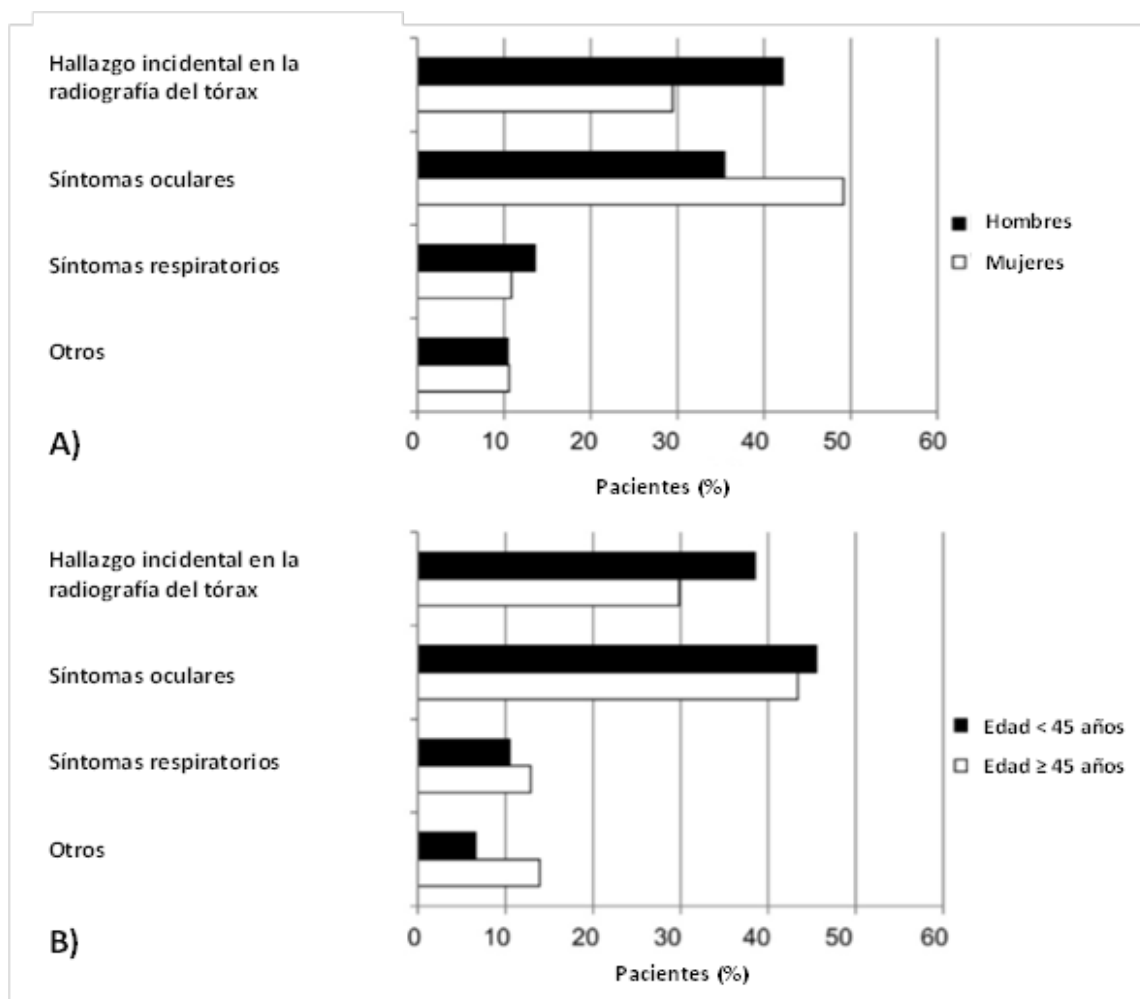
La población del estudio consistió de 204 hombres y 384 mujeres (275  $< 45$  años; 313  $\geq 45$  años). La figura 1 muestra la distribución de los casos por edad y sexo en períodos de 10 años.

El compromiso pulmonar fue observado en 98,5% de los pacientes, seguido por ojos (68%), ganglios extratorácicos (19,6%), hipercalcemia (14,1%), piel no eritema nodoso (8,8%), sistema nervioso (7%), tracto gastrointestinal (6,6%), glándulas parótidas/salivares (6,1%). Las frecuencias de compromiso del hígado, bazo, huesos/articulaciones, corazón, músculos, eritema nodoso y riñones fueron  $< 5\%$ .

Una tendencia a una mayor frecuencia de hipercalcemia y compromiso del tracto gastrointestinal, piel excluyendo eritema nodoso, sistema nervioso, músculos y riñones fue observado en ambos sexos, todos más frecuentes en el grupo con mayor edad en el momento del diagnóstico.

### Discusión

Este estudio tiene tres observaciones importantes. *Prime-*



**Figura 1.**

Comparación de la proporción de pacientes de acuerdo con la razón para la detección de la sarcoidosis de acuerdo con A) sexo y B) edad, al diagnóstico. En hombres, detección incidental ( $\chi^2=9,08$ ;  $p=0,0026$ ) fue más común; en mujeres, síntomas oculares ( $\chi^2=9,59$ ;  $p=0,0020$ ) fueron la principal razón para el diagnóstico. En el grupo joven, detección incidental ( $\chi^2=4,63$ ;  $p=0,0314$ ) fue más común; en el grupo de mayor edad, otros síntomas ( $\chi^2=7,75$ ;  $p=0,0054$ ) fueron la principal razón para el diagnóstico.

ro: en el grupo que fue diagnosticado a menor edad, adenomegalia extratorácica, glándulas parótidas/salivares e hígado fue el compromiso más común; en el grupo de mayor edad, el compromiso de diversos órganos extratorácicos, como ojos, corazón, músculos y riñones, fue más común. *Segundo:* en las últimas cuatro décadas, la edad en el momento del diagnóstico aumentó en ambos sexos; la distribución monofásica en hombres cambió a bifásica, mientras que la distribución bifásica en mujeres cambió a monofásica. *Tercero:* se observaron cambios históricos en la proporción de pacientes con compromiso orgánico.

En este estudio, la hipercalcemia fue más común en el grupo de diagnóstico con mayor edad en comparación con el grupo más joven, pero esta diferencia no tuvo relevancia estadística. La menor ocurrencia de adenomegalia extratorácica en el grupo de mayor edad al momento del diagnóstico puede ser parcialmente explicada por los cambios en la proporción de compartimientos de cé-

lulas T consecuente a la disminución de la respuesta inmune con la edad.

Este estudio no debe ser extrapolado para otras poblaciones por cuenta de algunas cuestiones que pueden haber influenciado los resultados. En las décadas de 1970 y 1980, el radiograma de tórax fue incorporado como rutina en exámenes de admisión ocupacional, predominantemente en hombres, pudiendo explicar la probabilidad mayor de detección incidental de la sarcoidosis en hombres jóvenes. En definitiva, el avance y la mayor disponibilidad de uso de los exámenes de imagen en personas más viejas, también puede haber contribuido para mayor detección de sarcoidosis en personas  $\geq 45$  años en las últimas décadas.

**Conclusión:** pacientes mayores en el momento del diagnóstico, presentaron compromiso de varios órganos extratorácicos, incluyendo ojos, piel y lesiones cardíacas. No obstante, la edad al diagnóstico continúa aumentando.

do en ambos sexos, influenciando la tendencia reciente en la presentación clínica de la sarcoidosis.

## COMENTARIO

Hasta finales del siglo XX, la sarcoidosis era considerada una enfermedad más común en personas jóvenes, con pico de presentación entre 20 y 29 años<sup>5</sup>. Dos grandes estudios epidemiológicos<sup>1,2</sup> llamaron la atención para un posible cambio en la presentación de la sarcoidosis en el momento del diagnóstico, con un aumento en la proporción de pacientes (principalmente mujeres) con edad  $\geq 40$  años, lo que se confirmó en este estudio. Hay varios factores de riesgo para la sarcoidosis<sup>6</sup>, y el tipo de exposición ambiental asociado con los perfiles genéticos contribuyen a la presentación clínica de la enfermedad. El ACCESS concluyó que la presentación clínica de la sarcoidosis (incluyendo el compromiso orgánico) está relacionada con la edad, sexo y raza. Aunque el estudio, acá discutido, haya sido conducido solamente en japoneses, confirmó la influencia de la edad y sexo en la presentación de la sarcoidosis. Estudios semejantes, de preferencia multicéntricos, deben ser realizados para confirma-

ción de estos datos en otras poblaciones, incluyendo la población de Latinoamérica.

## Bibliografía

1. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):372–9.
2. Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Bando M. Age-related differences in chest radiographic staging of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1810–2.
3. James DG, Sharma OP. Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000 Mar;17(1):27–32.
4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885–9.
5. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):736–55.
6. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, Knatterud GL, Thompson BW, Teirstein AS, Yeager H Jr, Johns CJ, Rabin DL, Rybicki BA, Cherniak R; ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec 15;170(12):1324–30.



## Punción biopsia con aguja fina guiada por ecografía endobronquial para el diagnóstico de metástasis ganglionares de enfermedades oncológicas extratorácicas. Meta-análisis y revisión

Comentan:

**Nicolás Itcovici, Marcela Heres, Sebastián Lamot**

Fundación Sanatorio Guemes. Argentina



### REVIEW

## Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: A meta-analysis and systematic review

BO YANG,<sup>†</sup> FANG LI,<sup>†</sup> WEIWEI SHI, HUI LIU, SHENGJIE SUN, GUOQING ZHANG AND SHUNCHANG JIAO

Department of Oncology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing, 100853, China

### Introducción

Las adenomegalias intratorácicas son el hallazgo más común en pacientes con patología oncológica, siendo el cáncer de pulmón la principal causa de adenomegalias mediastinales e hiliares. Las metástasis (MTS) ganglionares de tumores extratorácicos son menos frecuentes<sup>1</sup>.

Sin embargo, hasta un 30% de las enfermedades oncológicas extratorácicas puede dar MTS mediastinales<sup>2</sup>.

Para evaluar el mediastino se cuenta con estudios por imágenes, procedimientos quirúrgicos (entre ellos la mediastinoscopia, cirugía torácica) y la punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endobronquial (EBUS-TBNA).

La resonancia magnética, la tomografía computarizada y la tomografía con emisión de positrones son considerados insuficientes por no poder obtener muestra histológica. Hasta la fecha, la mediastinoscopia es considerada como el patrón de oro para la correcta evaluación del mediastino<sup>3</sup>. Lo negativo de estas técnicas son su in-

vasividad, la necesidad de anestesia general, la necesidad de hospitalización y los altos costos.

El EBUS-TBNA es un procedimiento ambulatorio utilizado para el diagnóstico de la patología mediastinal e hilar y su valor en el diagnóstico mediastinal e hilar de la enfermedad oncológica extratorácica aún no ha sido establecido.

Este estudio analiza en un meta-análisis el valor diagnóstico del EBUS-TBNA para MTS ganglionares intratorácicas de enfermedad oncológica extratorácica.

### Métodos

Se realizó una búsqueda de estudios publicados en múltiples idiomas previo a mayo de 2013. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Embase y Cochrane.

Los términos MeSH incluidos fueron EBUS-TBNA, ganglio linfático intratorácico, adenopatía mediastinal, adenopatía hilar, enfermedad oncológica extratorácica,



## Punción biopsia con aguja fina guiada por ecografía endobronquial para el diagnóstico de metástasis ganglionares de enfermedades oncológicas extratorácicas. Meta-análisis y revisión

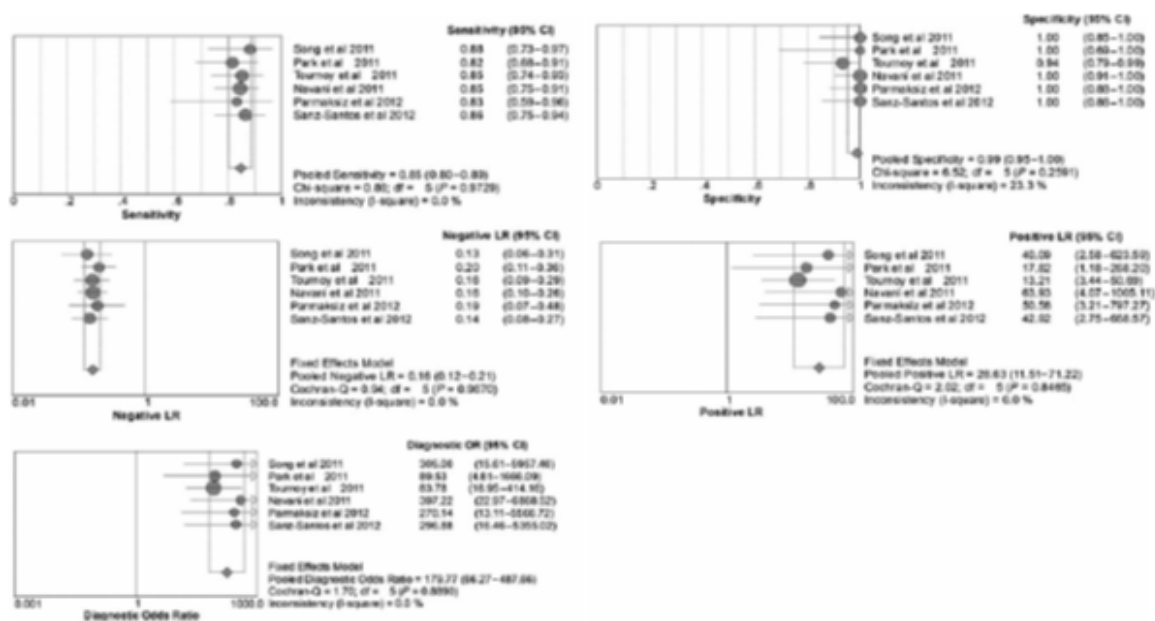


Figura 1.

(Ver texto).

sensibilidad, especificidad, odds ratio, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).

Se usó el *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS) para evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados.

## Resultados

Un total de 15 estudios fueron elegidos siguiendo la estrategia de selección. Luego de una detallada revisión del *full-text*, sólo 6 estudios cumplieron con el criterio de inclusión. De estos 6 estudios fueron incluidos los 533 pacientes del meta-análisis.

Un solo estudio enroló pacientes de forma prospectiva<sup>4</sup>. Dos estudios incluyeron pacientes de forma retrospectiva y tres, pacientes de forma consecutiva como casos. Dos estudios se desarrollaron en Corea y los otros cuatro en países europeos.

Las adenopatías median entre 2 y 50 mm. Los ganglios linfáticos fueron punzados entre 1 a 6 veces usando una aguja de 21 a 22 gauge.

El Área bajo la Curva (ABC) fue de 0,9247 con un error estándar de 0,0698. La eficacia diagnóstica para el diagnóstico de MTS ganglionar intratorácica de enfermedad oncológica extratorácica usando EBUS-TBNA fue de  $0,8588 \pm 0,0819$ .

La sensibilidad global fue de 0,85 (IC 95% 0,80-0,89), sin evidenciar heterogeneidad entre los estudios.

Tampoco existió heterogeneidad entre los estudios para la especificidad observando un valor global de 0,99

(IC 95% 0,95-1,00). No existió heterogeneidad para NCR. El NCR global fue de 0,16 (IC 95% 0,12-0,21).

DOR global fue de 179,77 (IC 95% 66,29-487,50) sin evidenciar heterogeneidad entre los estudios. (Figura 1).

## Conclusiones

Este meta-análisis calculó una eficacia diagnóstica de 85,58% utilizando EBUS-TBNA para la detección de MTS ganglionares de enfermedad oncológica extratorácica con un NLR y sensibilidad del 16% y 85%, respectivamente. Como dato importante, no existió heterogeneidad entre los estudios. DOR es un buen indicador de precisión diagnóstica por no depender de la prevalencia de la enfermedad. Una alta DOR indica una alta precisión. En este meta-análisis, el DOR fue de 209,20, indicando un alto nivel de precisión.

En los estudios incluidos en el presente meta-análisis, se realizó punción ganglionar entre 1 a 6 veces utilizando una aguja de 21 a 22 gauge. En la bibliografía internacional no hay evidencia ni de posición ni del número de punciones que se debe realizar.

A pesar de que las técnicas por imágenes para evaluar el mediastino son adecuadas, la necesidad de toma de muestra histológica es fundamental para un adecuado diagnóstico. El EBUS-TBNA ofrece una posibilidad con menos complicaciones quirúrgicas comparadas con la mediastinoscopia y la cirugía de tórax además de poder realizarlo sin anestesia general. Los costos del EBUS-TB-

NA son menores de los de una cirugía torácica o mediastinoscopia<sup>5</sup>.

## COMENTARIOS

El compromiso ganglionar, tanto mediastinal como hilar relacionado con enfermedad oncológica es habitual en el cáncer de pulmón. Este dato es fundamental para la correcta estadificación de esta entidad. En menor frecuencia, el mediastino es asiento de MTS ganglionares de enfermedad oncológica extratorácica.

Como ya se ha descrito, hay técnicas no invasivas e invasivas para evaluar el mediastino. Ante la sospecha de compromiso metastásico de enfermedad oncológica extratorácica, las técnicas por imágenes son insuficientes para diagnóstico y eventual tratamiento, por lo que la mediastinoscopia, la cirugía de tórax o el EBUS-TBNA toman un papel fundamental en este punto. Dentro de estas tres posibilidades invasivas, tanto la cirugía de tórax como la mediastinoscopia requieren de internación, de anestesia general y comparativamente con los métodos no invasivos, generan un mayor costo al sistema de salud.

El EBUS-TBNA es un método que puede ser ambulatorio, no requiere de anestesia general y sus costos son ampliamente menores.

Este meta-análisis analizó seis estudios desarrollados en Europa y Asia donde se incluyeron 533 pacientes con compromiso mediastinal. Los resultados finales confirmaron en términos de eficacia diagnóstica, sensibilidad y especificidad, la buena opción del EBUS-TBNA para el diagnóstico de MTS ganglionares mediastinales de enfermedad oncológica extratorácica.

## Bibliografía

1. Libson E, Bloom RA, Halperin I, et al. Husband JE. Mediastinal lymph node metastases from gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 1490–1493.
2. Kamby C, Andersen J, Ejlersen, et al. Pattern of spread and progression in relation to the characteristics of the primary tumour in human breast cancer. *Acta Oncol.* 1991; 30: 301–308.
3. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 118: 894–899.
4. Parmaksiz ET, Caglayan B, Salepci B, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrathoracic malignancy: benign or malignant? *Ann Thorac Med.* 2012; 7: 210–14.
5. Steinfurt DP, Liew D, Conron M, et al. Cost-benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer: a decision tree sensitivity analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1564–1570.



## Linfadenitis generalizada

Jaime Guillén, Hernán Difilippo, Hugo Karlen, Sebastián Lamot

Fundación Sanatorio Guemes. Argentina

### CASO CLÍNICO

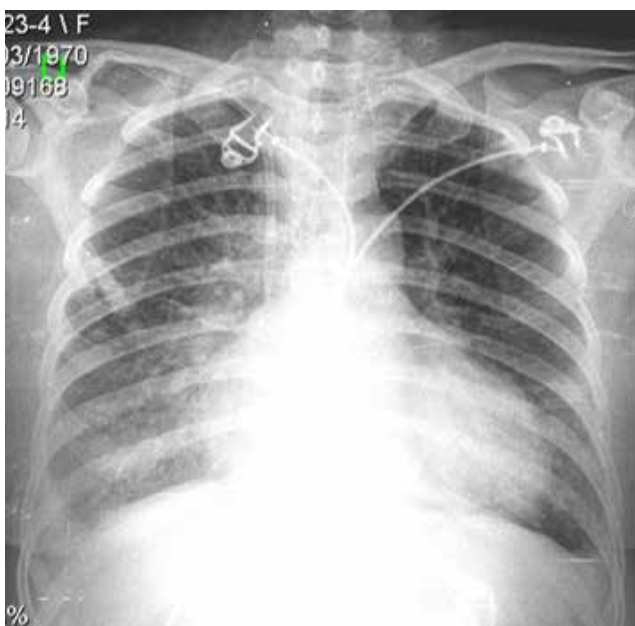
Paciente femenina de 44 años de edad con antecedentes de diabetes tipo II insulino requiriente, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en terapia de remplazo renal reciente. Última internación programada hace un mes para la colocación de un catéter de hemodiálisis.

Acude a guardia por cuadro clínico de astenia, adinamia, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna de aproximadamente 20 días de evolución. Al examen físico se encuentra leve hipoventilación basal derecha, resto el examen sin particularidades.

La tensión arterial 110/70, SatO<sub>2</sub> 90%, FC 70 x min, FR 16 x min, los estudios de laboratorio muestran Hto 24%, Gb 13.300, urea 123, creatinina 8,4. La radiografía de tórax evidencia infiltrado basal derecho acompañado

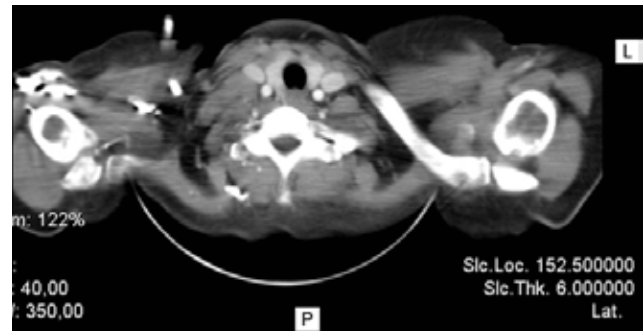
**Figura 1.**

Radiografía anteroposterior de tórax



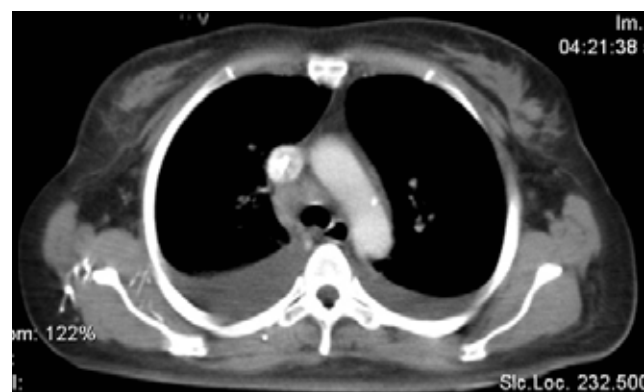
**Figura 2.**

TC de tórax con contraste endovenoso que evidencia adenomegalias supraclaviculares



**Figura 3.**

TC de tórax con contraste endovenoso que evidencia adenomegalias pretraqueales

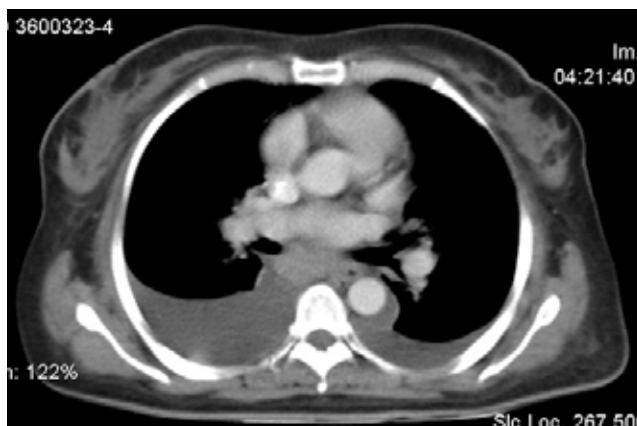


de escaso derrame pleural. Se toman hemocultivos, retro cultivos de catéter de hemodiálisis y urocultivo.

En este contexto se interpreta como probable sepsis a foco respiratorio por neumonía asociada a los cuidados de la salud o sepsis a posible foco endovascular por infección asociada a catéter asociada a insuficiencia renal crónica reagudizada. Razón por la que inicia tratamiento

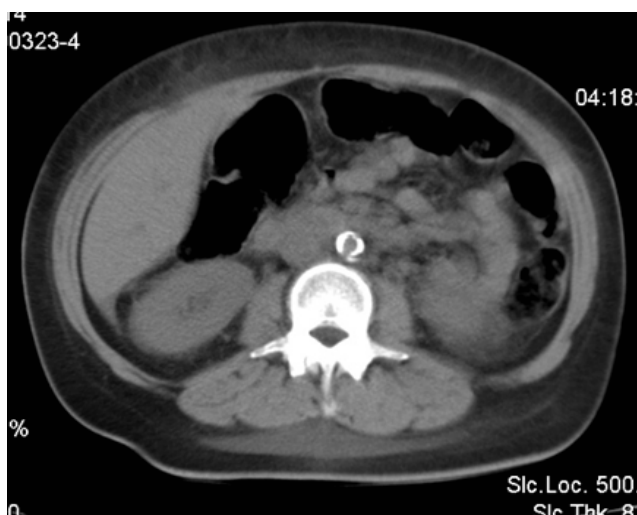
**Figura 4.**

TC de tórax con contraste endovenoso que evidencia adenomegalias infracarinales



**Figura 5.**

TC de abdomen sin contraste que evidencia adenomegalias prevertebrales



antibiótico empírico con piperacilina – tazobactam y vancomicina ajustado a función renal. Los cultivos cierran sin rescates bacteriológicos.

Por continuar con registros febriles diarios se decide realizar tomografía de región cervical, tórax, abdomen y pelvis que informa imágenes ganglionares supraclaviculares derechas de aproximadamente 15 y 16 mm, también se evidencian ganglios mediastinales en rango adenomegálico a nivel retrocavo, pretraqueal e infracarinal, así como también adenopatías subcentimétricas en región retroperitoneal prevertebral. No se observan adenomegalias laterocervicales, inguinales o pelvianas. Se evidencia también derrame pleural bilateral con mayor predominio derecho el cual se estudia con características de exudado, sin recates microbiológicos y celularidad normal.

### Pregunta 1

*¿Qué diagnósticos diferenciales deberíamos plantear ante una linfadenitis generalizada?*

Los diagnósticos diferenciales que tenemos que plantearnos ante una linfadenitis generalizada incluirán patologías onco–hematológicas como: linfoma, carcinoma epidermoide de forma primaria o metastásica, carcinoma papilar tiroideo. Procesos inflamatorios y autoinmunes como la enfermedad de Wegener, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, artritis reumatoide, amiloidosis, policondritis y por último procesos infecciosos como la enfermedad por arañazo de gato, toxoplasmosis, actinomicosis, tularemia y mononucleosis<sup>1-2</sup>. Se debe conocer también si existe la posibilidad de contacto o exposición a pacientes con tuberculosis (TBC) o si el paciente procede de áreas endémicas de TBC.

En los pacientes con infección VIH en estadio SIDA es frecuente encontrar diseminación linfática con afectación de más de una localización<sup>3-4</sup>.

En este contexto se replantea el diagnóstico como probable proceso onco–hematológico o TBC, por lo que se realiza punción de médula ósea que informa leve hiperplasia trilineal con cambios dismielopoyéticos discretos y presencia de 12% de células plasmáticas. Proteinoograma electroforético normal, se realizó también biopsia renal que evidencia esclerosis nodular en contexto de nefropatía diabética. VIH (ELISA): negativo.

Debido al fácil abordaje de las linfadenopatías supraclaviculares se decide realizar una biopsia de ganglio supraclavicular derecho que informa adenitis granulomatosa necrotizante de tipo tuberculoide, con técnicas de Ziehl Nielsen, PAS y Grocott negativas. Cultivo de ganglio negativo, bacilo de Koch negativo y citología sin blastos o linfoma.

### Pregunta 2

*¿Cuántos tipos de abordajes diagnósticos disponemos para el estudio de ganglios supraclaviculares y mediastinales? ¿Cuáles son sus ventajas y desventajas? ¿Cuán redituables son estas muestras?*

En este caso en particular, por la presencia de ganglios supraclaviculares fácilmente abordables el diagnóstico se puede iniciar con una punción aspiración con aguja fina (PAAF). La PAAF es simple, segura y con pocas complicaciones. Tiene una especificidad del 93% y una sensibilidad del 77%. El rendimiento de la PAAF se puede incrementar si se realiza el test de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detección del bacilo<sup>5</sup>. Para un diag-

nóstico definitivo es preciso el cultivo microbiológico y conocer sus posibles resistencias a antibióticos.

Cuando la PAAF no ofrece una orientación diagnóstica y existe la posibilidad de estudiar ganglios fácilmente abordables, como es este caso, una biopsia ganglionar es la intervención diagnóstica más acertada.

En cuanto a qué tipo de biopsia realizar se prefiere la biopsia excisional a la incisional; esta última conlleva un mayor riesgo debido a la posibilidad de producir tractos fistulosos.

Es necesario recordar dos temas importantes:

- 1) Si la sospecha inicial es un proceso onco-hematológico se priorizará en realizar la biopsia ganglionar ya que el aporte diagnóstico y el rédito es mucho mayor que el de una PAAF.
- 2) Ante la sospecha de una linfadenitis tuberculosa, es necesario tener en cuenta que el cultivo ganglionar negativo no excluye la enfermedad, ya que estos podrían no contener bacilos vivos.

Si las adenopatías son de localización mediastinal, existen varios métodos diagnósticos. Los menos invasivos como la punción-aspiración guiada por ecografía esofágica (EUS-FNA) particularmente para las linfadenopatías de mediastino posterior<sup>12</sup>, la punción-aspiración guiada por ecografía endobronquial (EBUS-TBNA) y los métodos invasivos convencionales como la mediastinoscopia y la videotoracoscopia, naturalmente asociados con mayor morbilidad. De los estudios previamente mencionados, el estándar diagnóstico para la evaluación de las linfadenopatías mediastinales continúa siendo la mediastinoscopia.<sup>6-7</sup>

Estudios recientes sugieren que el EBUS-TBNA es útil no solo para el diagnóstico de linfadenopatías malignas, sino para el estudio de linfadenopatías benignas como la sarcoidosis y la linfadenopatía tuberculosa. Incluso previo en un 87% de los casos la necesidad de realizar una mediastinoscopia debido a su alto rédito diagnóstico, alcanzando una sensibilidad del 92%.<sup>13</sup>

Otro estudio evaluó la efectividad y seguridad del EBUS-TBNA como herramienta diagnóstica inicial para procesos malignos y benignos, alcanzando una precisión diagnóstica global del 83,9% para cualquiera que sea el propósito del estudio, con una precisión diagnóstica estimada para cada patología, por ejemplo, TBC 50%, sarcoidosis 60%, aspergilosis 100%, absceso pulmonar 100%, cáncer pulmonar 100% y linfoma 100%. Por tal motivo es posible recomendar esta práctica como una herramienta diagnóstica inicial con alta efectividad y seguridad comparada con la mediastinoscopia.<sup>14</sup>

### Pregunta 3

*¿Qué relación existe entre la insuficiencia renal y la tuberculosis?*

En la última década se ha evidenciado un aumento de la incidencia de enfermedad tuberculosa en estados inmunocomprometidos como la edad avanzada, trasplante, malnutrición, enfermedades hematológicas malignas, enfermedad VIH/SIDA y enfermedad renal crónica, particularmente aquellas que requieren tratamiento de remplazo renal.

En base a los hallazgos de la anatomía patológica se inicia tratamiento antifímico con esquema de cuatro drogas con: isoniacida (H) 300 mg/día, rifampicina (R) 600 mg/día, pirazinamida (Z) 1250 mg post diálisis y etambutol (E) 1200 mg cada 48 horas por un periodo de 2 meses y posterior descenso a esquema de 2 drogas: H y R por 6 meses más.

La paciente evoluciona con buena respuesta clínica y sin complicaciones adversas al tratamiento, controlándose de manera ambulatoria.

Actualmente cursa el sexto mes de tratamiento.

### Pregunta 4

*¿Qué esquema de tratamiento antifímico está recomendado en el caso de una linfadenitis tuberculosa?*

El esquema de tratamiento antifímico en una linfadenitis tuberculosa es similar al tratamiento de una TBC pulmonar. Está constituido por la asociación de los tres fármacos más eficaces: H, R y Z. Se aconseja asociar un cuarto fármaco como el E ya que la resistencia inicial a H es elevada en muchos países en vías de desarrollo. De esta manera evitamos la posibilidad de realizar una monoterapia encubierta.

Los regímenes farmacológicos son bien tolerados, de baja toxicidad y se administran en dos fases:

- a) *Fase intensiva o esterilizante*: dos meses de H, R, Z y E en forma diaria.
- b) *Fase de consolidación*: cuatro meses de H y R en forma diaria o intermitente<sup>1-9-10</sup>.

## DISCUSIÓN

La TBC es una enfermedad granulomatosa crónica provocada por el *Mycobacterium tuberculosis*, su forma de presentación más conocida es la pulmonar pero puede afectar a cualquier órgano, su forma de transmisión es fundamentalmente a través del tracto respiratorio.

Es un problema de salud global con casi 8 millones de personas afectadas por año, con una prevalencia de 4,4 casos/1.000 habitantes y una incidencia de 168/100.000 personas/año, alcanzando una mortalidad de 3 millones de personas/año.

Actualmente la TBC extrapulmonar constituye el 25% del total de los pacientes con diagnóstico de TBC, del cual la afectación ganglionar puede observarse hasta en un 35% de los mismos. La afectación pulmonar simultánea no es tan frecuente ya que se observa sólo en un 10% de los pacientes.

La linfadenitis cervical tuberculosa supone el 5% de los procesos linfadenopáticos de dicha zona, siendo los ganglios del triángulo posterior, los supraclaviculares y los de la cadena yugular interna los ganglios más comúnmente afectados. La posible vía de infección es aérea, por exposición a las gotas de Pflügge que entran en contacto con el anillo de Waldeyer y posterior diseminación con afectación secundaria local.

La inoculación directa desde un foco pulmonar a laringe, faringe y cavidad oral es posible mediante expectoración de esputo infeccioso, así como la inoculación directa por vía hematogena o linfática a los ganglios.

Actualmente el tratamiento antibiótico es la opción indicada, con 80 a 90% de éxito si se siguen las pautas mencionadas. Por otra parte la cirugía, opción controvertida, se reserva a aquellos casos de grandes conglomerados adenopáticos o abscesos fríos, o bien cuando es precisa una biopsia (siempre excisional y nunca realizando linfadenectomías amplias), porque el diagnóstico definitivo no se ha podido obtener de otro modo (habitualmente por citologías no determinantes). Podemos encontrar tasas de recidiva de 3,5%, o de persistencia tras la terapia de 7% al 11%<sup>7-8-9</sup>.

Es necesario reconocer que actualmente no encontramos frente a una TBC diferente. Con afectaciones orgánicas únicas, problemas asociados a la coexistencia con el VIH y un aumento progresivo de las multirresistencias a los antimicrobianos.

Por tal motivo su diagnóstico se ha convertido en un reto para el médico, el cual debe poseer un alto índice de sospecha diagnóstica para TBC, así como también debe conocer las posibles resistencias farmacológicas del bacilo en su lugar de trabajo<sup>11</sup>, de tal manera que pueda enfrentarse al desafío terapéutico, cumplir con los objetivos de curación y evitar la transmisión.

## Bibliografía

1. Rodríguez Zapata M, Sánchez Martínez L. Protocolo diagnóstico: fiebre y adenopatías. *Medicine* 1998; 7(79): 3693-3696.
2. Peralta Fernández, G. Tuberculosis de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009; 60(1):59-66.
3. Vaidis S; Lee Yyp; Rawat S; Luthra A. Tuberculosis in the head and neck—a forgotten differential diagnosis. *Clinical Radiology* 2010; 65: 73-81.
4. Wang WC; Chen JY; Chen YK. Tuberculosis of the head and neck: a review of 20 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 381-6.
5. Singh KK; Muralidhar M; Kumar A. Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of mycobacterium tuberculosis DNA in granulomatous lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 2000; 53: 355.
6. Kanlikama M, Mumbuc S, Bayazit Y, Sirikci A. Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J LaryngolOtol* 2000; 114(4): 274-278.
7. Weiler Z, Nelly P, Baruchin AM, Oren S. Diagnosis and treatment of cervical tuberculous lymphadenitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(5): 477-481.
8. Kanlikama M, Gokalp A. Management of mycobacterial lymphadenitis. *World J Surg* 1997; 21(5): 516-519.
9. Ammari FF; Bani Hani AH; Ghariyeh KI. Tuberculosis of the lymph glands of the neck: a limited role for surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 576-80.
10. Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, Verbeek AL. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000; 15(1): 192-195.
11. Hayase Y, Tobika K. Cervical tuberculous lymphadenitis in a frequent traveler to endemic areas of tuberculosis. *Intern Med* 1997; 36(3): 211-213.
12. Savides T, Behling C. EUS for unexplained mediastinal lesions. *Endoscopy* 2006;38(S1):73-76.
13. Chin Kook Rhee. Is there enough support for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration as an initial diagnostic tool. *Korean J Intern Med* 2013;28:652-653.
14. Choi YR, An JY, Kim MK, et al. The diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration as an initial diagnostic tool. *Korean J Intern Med* 2013;28:660-667.



## Síndrome de Caplan

Liliana Arias (Radióloga), Carlos Carvajal (Cirujano de tórax),  
José Luis Blanco (Neumólogo), Paulina Ojeda (Patóloga)  
Hospital Santa Clara, Bogotá (Colombia)

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años de edad, procedente y residente en Bogotá (Colombia), quien consulta por cuadro de 1 mes de evolución de malestar general deterioro de la clase funcional, disnea progresiva, pérdida de peso y 15 días de fiebre subjetiva y tos con expectoración mucopurulenta. Niega contactos sintomáticos respiratorios.

Al ingreso al hospital paciente en mal estado general, deshidratado.

Signos vitales: TA 80/60 mmHg, TAM 66 mmHg, FC 106 lpm, FR 22 T 36.9°C.

SaO<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub> 0.21: 86%

Auscultación: murmullo vesicular disminuido y estertores crepitantes en base pulmonar izquierda. Tirajes subcostales y retracciones supraclaviculares.

Paraclínicos: BUN 19,3 mg/dL. Cr 0,63 mg/dL. Na 137 mmol/dL. K 4,26 mmol/L. LDH 117 UI/L PCR 13,3 mg/dL. Glicemia 70.

Hemograma: leucocitos 8500, neutrófilos 5800, linfocitos 1800, monocitos 800, Hb 10.9 g/dL, Hto. 33,9%, VCM 86, plaquetas 681000.

### Figura 1.



### Pregunta 1

¿Cómo informaría la radiografía de tórax?

**Figura 1.** Radiografía de tórax PA y lateral. Engrosamiento pleural apical bilateral. Opacidades nodulares con mayor profusión en lóbulos superiores. Derrame pleural bilateral de predominio derecho y consolidación en lóbulo inferior izquierdo.

### Pregunta 2

¿Las alteraciones radiológicas son características de alguna entidad?

La presencia de nódulos pulmonares múltiples, debe orientar el interrogatorio y enfoque hacia la identificación de tres grupos de enfermedades:

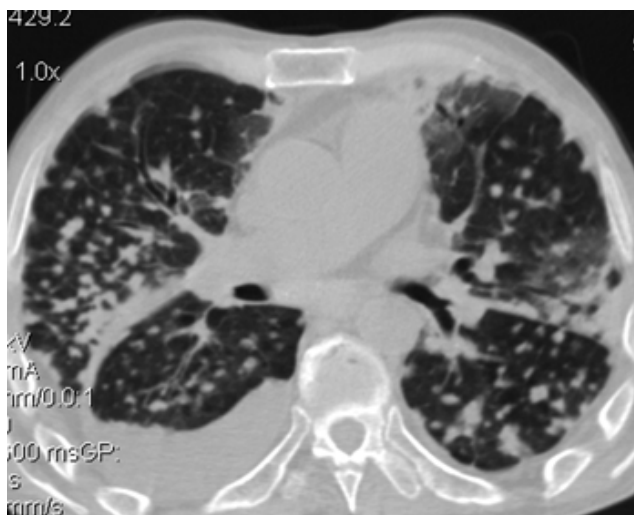
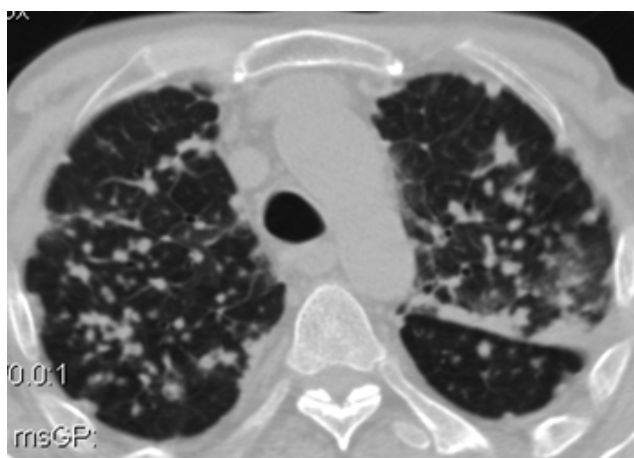
1. Infecciosas: en nuestro medio TB e histoplasmosis.
2. Expositivas.
3. Neoplasias: secundaria principalmente.

La cronicidad del cuadro y los síntomas constitucionales apoyan la posibilidad de enfermedad infecciosa de comportamiento subagudo y enfermedad neoplásica secundaria. Sin embargo la localización de los nódulos hace que deba considerarse enfermedad exposicional. Se realiza un segundo interrogatorio al paciente haciendo énfasis en sus antecedentes y se identifica diagnóstico conocido de artritis reumatoide y exposición a sílice como obrero de la construcción hasta dos años antes de la consulta actual.

Se solicita TC para caracterizar las alteraciones.

### Figura 2

TC de tórax. Cortes axiales con filtro de pulmón



### Pregunta 3

¿Qué interpretación daría a la tomografía?

La tomografía confirma la presencia de nódulos con densidad de tejido blando, de distribución aleatoria con diámetros entre 3 mm y 10 mm, que tienen tendencia a

coalescer y distorsionan la arquitectura pulmonar. Los nódulos tienen mayor profusión hacia lóbulos superiores y segmentos superiores de lóbulos inferiores. Nodularidad subpleural y derrame pleural derecho.

Los nódulos subpleurales se ven normalmente en pacientes que presentan distribución perilinfática. Se han descrito en el 80% de los pacientes con silicosis o neumoconiosis de los trabajadores del carbón y en al menos el 50% de los pacientes con sarcoidosis.<sup>1</sup>

La distribución de los nódulos en paciente con antecedente exposicional sugiere silicosis. Sin embargo, la presencia de consolidación y derrame pleural no es un hallazgo frecuente en esta entidad por lo que se debe descartar enfermedad infecciosa asociada. En particular, se debe considerar la alta frecuencia de TB asociada a silicosis.<sup>2</sup>

La presencia de nódulos de mayor tamaño, al que de manera habitual se ve en silicosis, debe hacer considerar, en paciente con antecedente conocido de artritis reumatoide, el diagnóstico de síndrome de Caplan.

Desde 1950 se conoce la asociación de neumoconiosis (especialmente silicosis) y enfermedades autoinmunes.<sup>3</sup>

### Pregunta 4

¿Cuáles serían los diagnósticos más probables con los datos obtenidos hasta el momento?

1. Silicotuberculosis
2. Síndrome de Caplan.

La silicosis es la más prevalente de las neumoconiosis. Es una enfermedad fibrosante del pulmón causada por la inhalación y depósito de partículas de sílice. La forma crónica es oligosintomática. La disnea es el síntoma más frecuente. Adicionalmente a su importancia como enfermedad ocupacional, la exposición a sílice sin enfermedad establecida o la silicosis, incrementan el riesgo de desarrollar varias comorbilidades pulmonares y sistémicas<sup>4</sup> entre las que ya mencionamos infección por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas y su asociación con enfermedad autoinmune.

El riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar es 2.8 a 39 veces más alto en pacientes con silicosis vs. controles sanos.<sup>5</sup> La forma extrapulmonar de tuberculosis también es mayor siendo la forma más común, la pleural, hasta en el 61% de los casos.<sup>6</sup>

En pacientes con silicosis es extremadamente importante excluir la coexistencia de tuberculosis activa.

El síndrome de Caplan está caracterizado por la presencia de artritis reumatoidea asociada a neumoconiosis, se caracteriza por presentar nódulos múltiples, y se pre-



senta fundamentalmente en pacientes trabajadores de minas de carbón y en personas expuestas a sílice y asbesto.

Las lesiones tienden a coalescer y formar grandes nódulos o masas.

Se ha clasificado el síndrome de Caplan en tipo *clásico* caracterizado por presentar nódulos grandes, con necrosis uniforme y asociada a neumoconiosis leve y el tipo *silicótico* caracterizado por nódulos pequeños con necrosis similar al patrón de silicosis.<sup>7</sup>

### Pregunta 5

¿Cuál o cuáles serían las intervenciones a realizar?

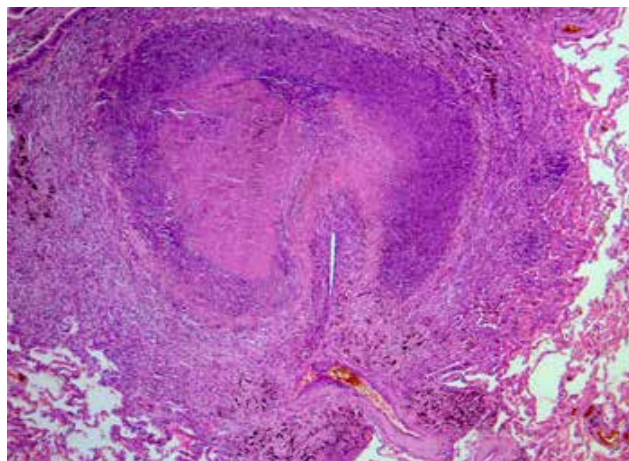
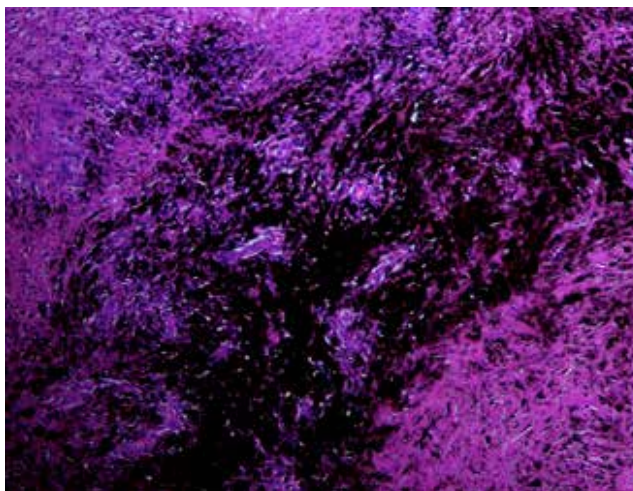
1. Se decide iniciar tratamiento empírico para TB.
2. Se solicita fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar.
3. Toracentesis guiada por ecografía.
4. Biopsia pulmonar.

La toracentesis guiada por ecografía reportó exudado neutrofilico complicado sin evidencia de microorganismos. Cultivos negativos. Se consideró secundario a artritis reumatoide.

Fibrobroncoscopia: lavado negativo para gérmenes, antracosis en el árbol bronquial.

Biopsia pulmonar: las tinciones de HE y luz polarizada (Figura 3) demuestran la presencia de cristales de sílice y nódulos antracóticos asociados a nódulos necrobióticos (Figura 3a) relacionados con artritis reumatoide que confirman el diagnóstico de síndrome de Caplan. Se descarta la presencia de gérmenes en el tejido pulmonar.

Figura 3 y 3a (siguiente columna)



### Conclusión

En el contexto de un paciente con artritis reumatoide y antecedente exposicional, la presencia de nódulos con las características descritas o la evolución acelerada de las alteraciones debe hacer considerar la posibilidad de esta entidad, en particular se debe identificar la presencia de nódulos de mayor tamaño al rango esperado para silicosis.

El lavado broncoalveolar tiene gran utilidad para descartar infección asociada y la biopsia es determinante en la confirmación del diagnóstico.

### Bibliografía

1. Remy-Jardin M, Beuscart R, Sault MC, et al. Subpleural micronodules in diffuse infiltrative lung diseases: evaluation with thin section CT scans. *Radiology* 1990; 177:133-139.
2. Rees D, Murray J. Silica, Silicosis and Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 May;11(5):474-84.
3. Mello E, Schweller M, Mendes da Silva C, Metzke K, Figueiras EM, Barros M. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) with a classical presentation.
4. Galvao CE, Winter DH, Seiscento M, Santos U, Terra M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *J. bras. Pneumol.* 2008; 34 (11).
5. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med.* 2003;60(2):122-9.
6. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):36-41.
7. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med* 2010;21:168-72.

## Mantente en contacto

### Asociación Latinoamericana de Tórax Associação Latino–americana do Tórax

Contacto Secretaría ALAT  
Mariela Rodríguez  
secretaria@alatorax.org

Presente su trabajo: <http://trabajos.congresosalat.org/es>

