



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 • 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

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 de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.
Material de distribución exclusivamente gratuita entre socios de ALAT

Contenido

Editorial	3
CASOS CLÍNICOS COMENTADOS	
Adenocarcinoma de crecimiento lepidico Magdalena Mercuri Guillemi	4
Consolidaciones bilaterales como manifestación de enfermedad de Still del adulto Ibarrola, Manuel; Karlen, Hugo; Quadrelli, Silvia	9
Enfermedad intersticial pulmonar en paciente con exposición laboral Matar, Leila; Manganiello, Karina; Boetto, Viviana; Varas, Héctor	13
ARTÍCULOS COMENTADOS	
Colistin inhalado en pacientes con bronquiectasias e infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Vanessa Cordero	17
Efectos y seguridad del rituximab en esclerosis sistémica: un análisis del EUSTAR Group (Grupo Europeo De Investigaciones en Esclerodermia) Lisandro Churin, Javier Abdala	19
REVISIÓN	
Tiotropio en el asma grave Marcos Hernández	22
Preparando sus artículos para Respirar	25

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.



11



CONGRESO ALAT

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

¡México nos espera!



www.alatorax.org

Editorial

Esta Editorial es nuestra despedida de todos los lectores de **Respirar**.

Durante más de ocho años, inicialmente con las Dras. Alejandra Rey y Silvia Quadrelli en los últimos tres años con la Dra. Stella Martínez y la Dra. Quadrelli, **Respirar** ha intentado ser un enlace científico entre los socios de ALAT, estableciendo vínculos, compartiendo experiencias y acortando distancias.

Desde hace años, el Comité Editorial ha conseguido que **Respirar** se publique con regularidad, sin números faltantes y con la cantidad de artículos planificados en cada número. Esto nos ha requerido un enorme esfuerzo que nos alegra haya dado sus frutos. Pero por supuesto, esta tarea no hubiera sido posible sin la *contribución de los autores*, verdaderos responsables de **Respirar**. A ellos y a su trabajo desinteresado y entusiasta, les hacemos llegar nuestro mayor agradecimiento por haber mantenido viva esta publicación.

Todo este trabajo logístico y científico no hubiera llegado nunca a concretarse sin una figura fundamental para **Respirar** y para ALAT: Mariela Rodríguez. Mariela fue la Secretaria de ALAT (y la mano ejecutiva de **Respirar**) desde su primer día. Eficiente, atenta, vigilante, anticipándose a nuestras necesidades, contestando mails a la madrugada, perseverando en empresas que frecuentemente parecían merecer abandonarse. Para ella, corazón y mano trabajadora de **Respirar**, el interminable agradecimiento del Comité Editorial. De la misma forma el talento, la creatividad, la disponibilidad ilimitada, el consejo certero y prudente de Daniel Pereira, webmaster ALAT, y todo su equipo han sido absolutamente esenciales para que **Respirar** saliera en tiempo (aunque el Comité Editorial siempre entregara tarde) y no sólo con calidad científica sino con un diseño distintivo y de inusual calidad en publicaciones de este tipo. También a él, soporte incondicional sin horarios y sin tiempos libres, nuestro profundo agradecimiento.

Vaya también nuestro reconocimiento a una trabajadora silenciosa, constante y perseverante que aceptó ser nuestra Editora Asociada, la Dra. Sabrina Álvarez, de Mendoza (Argentina), que siempre debió trabajar contra reloj para que pudiéramos llegar a tiempo con las fechas de edición de cada número.

Agradecemos también a todas las gestiones del Comité Ejecutivo que apoyaron y sostuvieron **Respirar** y que la mantuvieron viva, pese a las inevitables dificultades que enfrentan este tipo de publicaciones. Fueron su convicción, su voluntad y su decisión política las que permitieron que, contra todos los obstáculos, **Respirar** continuara siendo publicada y mantuviera su cantidad y calidad de material.

Hoy nos toca dejar **Respirar** en manos del Comité Ejecutivo que comienza. Confiamos en que esta nueva etapa de ALAT verá una **Respirar** fortalecida y con creciente volumen de actividad, y que la nueva directiva le dará a la Revista un mayor vuelo acorde al crecimiento de la Asociación y de su número de asociados, continuando y mejorando una historia de comunicación regional.

ALAT respira, ALAT crece, ALAT mejora.

Y confiamos que **Respirar** acompañará ese camino de crecimiento y participación.

SILVIA QUADRELLI – STELLA MARTÍNEZ JARAMILLO
EDITORAS EN JEFE DE **RESPIRAR – ALAT**

Adenocarcinoma de crecimiento lepidico

Comenta:

Magdalena Mercuri Guillemi*

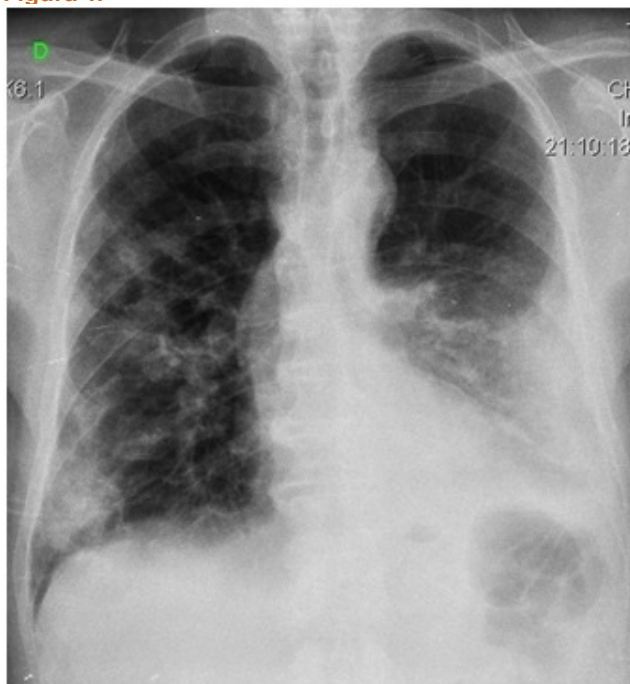
* Fundación Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 81 años, no tabaquista, con antecedentes de estenosis aórtica severa, cardiopatía isquémica y cáncer de próstata (diagnosticado en 2014) por lo que recibió radioterapia. Consultó por presentar tos seca, disnea mMRC I–II, astenia y adinamia asociado a pérdida de 5 kg de peso en los últimos 7 meses, sin fiebre o equivalentes. Refería haber consultado previamente y recibido tratamiento antibiótico (amoxicilina–ácido clavulánico) durante 14 días, con mejoría parcial del cuadro clínico.

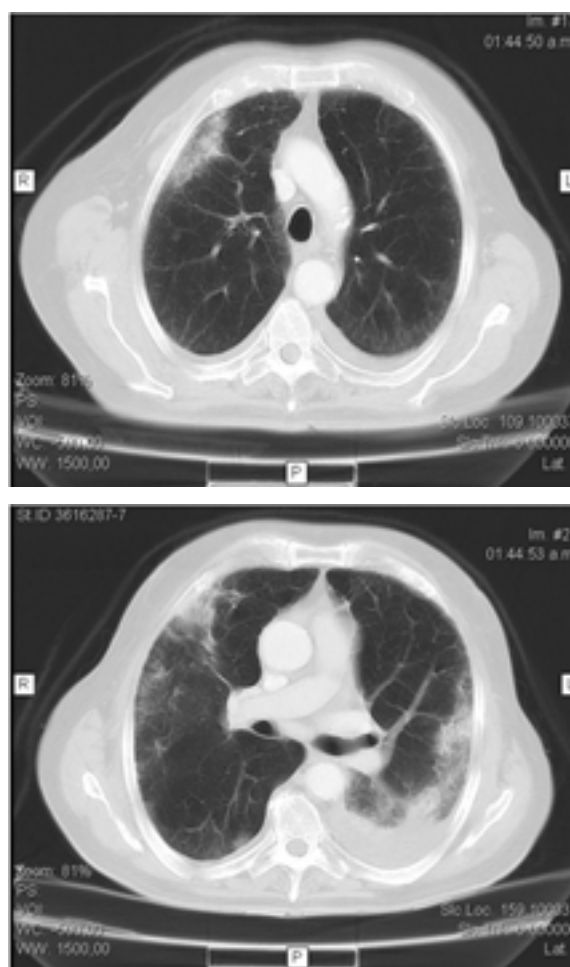
Se presentó a la consulta con las siguientes imágenes. (Figura 1).

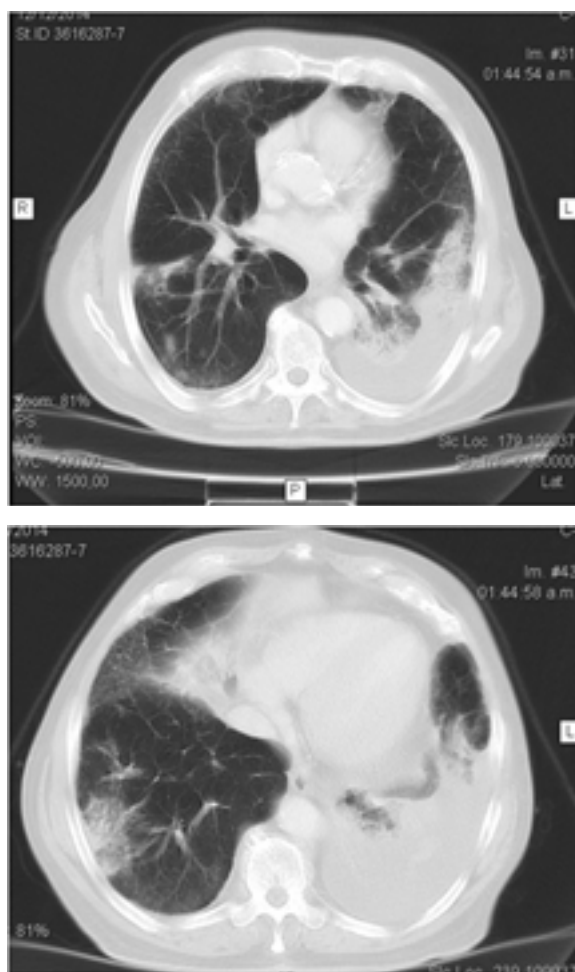
Figura 1.



En la radiografía de tórax se observan opacidades heterogéneas bilaterales de tipo algodonosas (ocupación alveolar) con broncograma aéreo. Las mismas predominan en base pulmonar izquierda y no presentan signo de la silueta cardíaca. (Figura 2).

Figura 2. [Continúa en siguiente página]





Pregunta 1

¿Cómo describiría la TC?

Se trata de una tomografía de baja resolución que evidencia en hemitórax derecho áreas de consolidación y de vidrio esmerilado de límites difusos localizadas predominantemente a nivel subpleural en LS, LM y LI. En hemitórax izquierdo se observa consolidación con broncograma aéreo que compromete LII, asociado a derrame pleural homolateral.

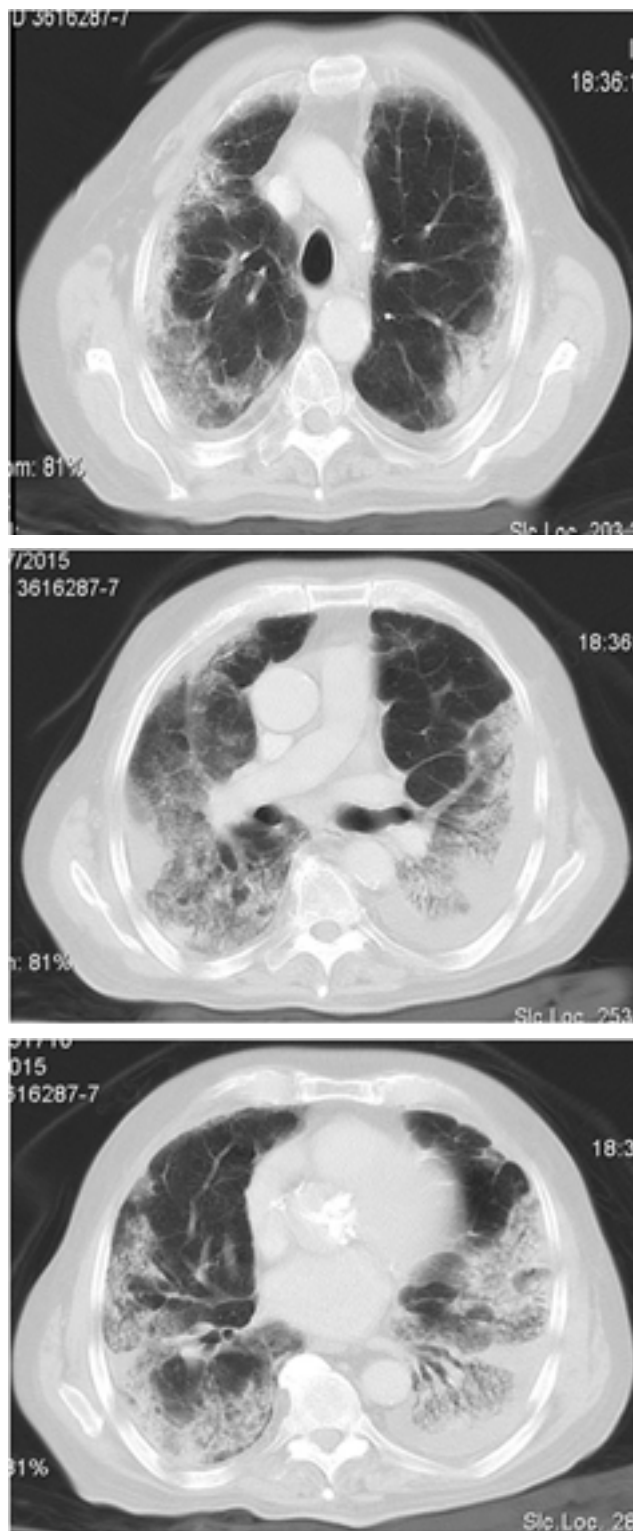
Laboratorio:

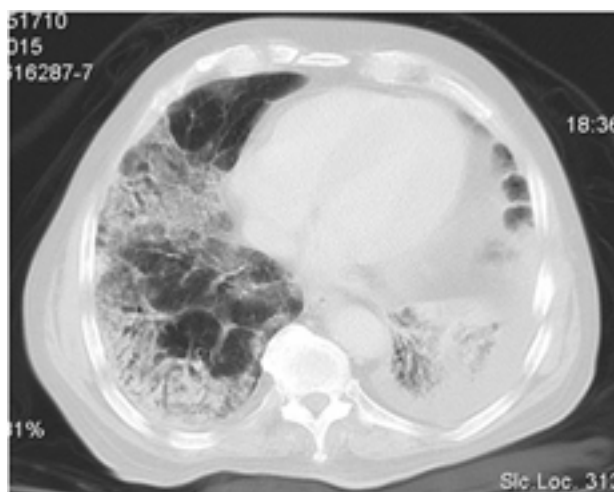
Tabla 1.

Hematocrito	39.5%
Hemoglobina	13.5 g/dL
Leucocitos	6.500 /uL
Urea	49 mg/dL
Creatinina	0.9 mg/dL
LDH	232 U/L
pH	7.46
PCO ₂	33 mm/Hg
PO ₂	50 mm/Hg
HCO ₃	23 mmol/L
EB	0.4 mmol/L
Saturación (0.21)	87%

La TC aportada por el paciente presentaba un atraso de 7 meses respecto al momento de la consulta, por lo que se decidió actualizar el estudio. (Figura 3).

Figura 3. [Continúa en siguiente página]





Pregunta 2

¿Qué diferencias presenta la nueva TC?

Se trata de una tomografía de alta resolución que evidencia marcada progresión de las lesiones a nivel bilateral, con mayor extensión del compromiso del pulmón derecho, presentando nuevas áreas de consolidación con broncograma aéreo de predominio subpleural.

Pregunta 3

De acuerdo a las imágenes presentadas ¿Qué diagnósticos diferenciales se presentan?

- a) Neumonía organizante
- b) Linfoma primario de pulmón
- c) Adenocarcinoma de crecimiento lepidico

Se trata de un cuadro de evolución subaguda caracterizado por un síndrome constitucional (febrícula, astenia y pérdida de peso) asociado a imágenes progresivas de consolidación con broncograma aéreo con mayor compromiso subpleural. Teniendo en cuenta la presentación tomográfica, todos los diagnósticos podrían ser probables. La presentación radiográfica del linfoma primario de pulmón suele ser una opacidad alveolar localizada o consolidación con broncograma aéreo, mientras que en la TC se evidencian lesiones irregulares bilaterales y múltiples. Sin embargo, menos del 10% presenta adenomegalias hiliares y mediastinales así como derrame pleural¹ y cerca de la mitad de los pacientes se encuentra asintomáticos al momento del diagnóstico (Figura 4).

La neumonía organizante se presenta con áreas de consolidación subpleurales y/o peribroncovascular (80%) asociadas a vidrio esmerilado. Si bien el cuadro clínico es similar al que presenta el paciente, éste tipo de patolo-

Figura 4.

Linfoma primario de pulmón

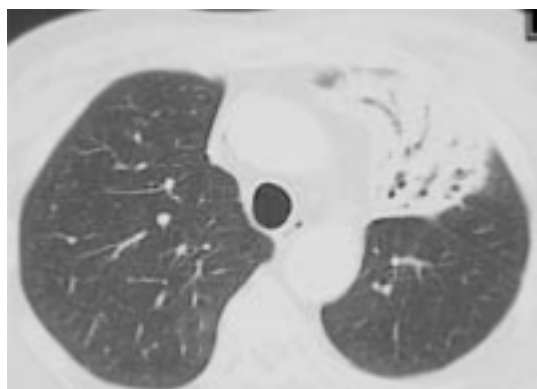
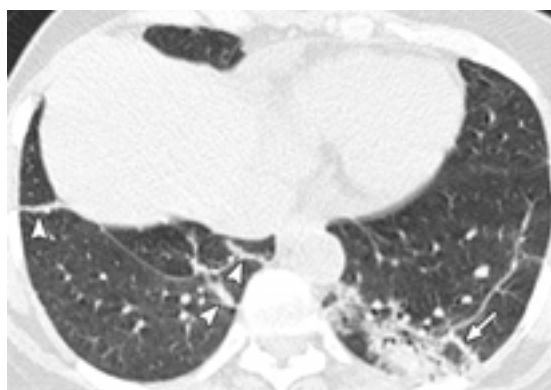


Figura 5.

Neumonía organizante



gía (al igual que el linfoma primario de pulmón) se presenta habitualmente entre la 5^{ta} y 6^{ta} década de la vida.² (Figura 5).

Por último, el adenocarcinoma de crecimiento lepidico (Anteriormente denominado broncoalveolar) puede presentarse como nódulos subsólidos, masas, áreas de consolidación localizados o con presentación difusa. La presencia de adenomegalias mediastinales es poco frecuente. Aunque la edad media de presentación es 69 años, el rango puede variar entre los 26 y los 96 años.^{3,4} (Tabla 2).

Tabla 2

Hallazgos tomográficos del adenocarcinoma de pulmón

Término	Hallazgos en TC
Adenocarcinoma in situ	Usualmente subsólido, pero puede ser en parte sólido o pequeñas zonas de baja atenuación (bubblelike)
Adenocarcinoma mínimamente invasivo	Mayormente subsólido, más pequeño componente central sólido (aprox. ≤ 5 mm)
Adenocarcinoma predominantemente lepidico no mucinoso	Mayormente sólido, pero puede ser subsólido ocasionalmente Bubblelike
Adenocarcinoma predominantemente invasivo con componente lepidico no mucinoso	Mayormente sólido aunque puede presentar componente subsólido.
Adenocarcinoma mucinoso invasivo	Aspecto que varía desde sólido o mayormente sólido a parcialmente sólido a subsólido, puede ser único o multifocal.

Pregunta 4

¿Qué conducta diagnóstica tomaría?

Se realiza ecografía pleural y toracocentesis que evidencia líquido compatible con exudado no complicado, sin otros hallazgos de relevancia.

Se decide realizar fibrobroncoscopia (FBC) con lavado broncoalveolar y biopsia transbroncoscópica (BTB). Se evidenció mucosa friable y sangrante contacto con el broncoscopio en el árbol bronquial izquierdo.

La anatomía patológica de la biopsia transbronquial informó adenocarcinoma de crecimiento lepidico, se realizó análisis de mutaciones para EGFR (*epidermal growth factor receptor*) y para ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) con resultados negativos.

Se presentó el caso en ateneo conjunto con cirugía de tórax y oncología (ateneo de tumores). Se decidió tratamiento oncológico y cuidados paliativos considerando que se trata de un paciente en estadio IV según la clasificación TNM. Teniendo en cuenta la edad y condición clínica del paciente (*performance status*) se optó por realizar una quimioterapia con monodroga a base de vinorelbina vía oral, por tratarse de una droga de primera línea en el cáncer de pulmón de células pequeñas y con buena tolerancia en pacientes de similares características.⁵

Dentro de las posibilidades diagnósticas previamente descritas, para este tipo de imágenes donde predomina el patrón de consolidación bibasal, la FBC con BTB

tiene un rédito diagnóstico cercano al 65% para la neumonía organizante⁶, y alrededor del 70% para carcinoma de crecimiento lepidico.⁷ En el caso del linfoma el rédito diagnóstico de éste método puede ser mayor cuando se presenta con lesión endobronquial o anomalías radiológicas.¹ El fórceps de biopsia permite obtener muestras que corresponden a la región centrolobulillar, por lo tanto, presentarán mayor rédito en aquellas patologías que comprometan bronquiolos terminales y alvéolos o se distribuyan a lo largo de los linfáticos.⁸

Adicionalmente, la BTB presenta menor riesgo de complicaciones en relación al riesgo de complicaciones que implica la biopsia quirúrgica, siendo la más temida el neumotórax, que alcanza una incidencia de 0,5 a 1% o menor, realizada bajo visión fluoroscópica y personal entrenado.⁹ Considerando que el rédito diagnóstico de las patologías en estudio es mayor al 50% con baja tasa de complicaciones, la FBC con BTB es un procedimiento de primera línea para este tipo de presentación radiológica.

Pregunta 5

¿Cuáles fueron los cambios en la nomenclatura del carcinoma broncoalveolar?

La clasificación de adenocarcinoma broncoalveolar (BAC) realizada por la OMS en 2004 fue revisada en conjunto por la *European Respiratory Society* (ERS), la *American Thoracic Society* (ATS) y la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) en el año 2011. Su cambio más significativo fue la discontinuación del uso del término BAC ya que este concepto hacía alusión sólo a las características histo-morfológicas, pero incluía al menos cinco entidades distintas con diferencias clínicas y biológicas. Se introdujeron entonces, entre otros cambios, los términos: carcinoma de crecimiento lepidico (crecimiento limitado a las estructuras alveolares) y dos nuevas entidades para adenocarcinomas solitarios de crecimiento lepidico, sin invasión (*in situ*) AIS y con invasión mínima, MIA.^{10,11} (Ver tabla 3).

Tabla 3

Clasificación de adenocarcinoma de pulmón según ASLC/ATS/ERS

I.	Lesiones preinvasivas
i.	Adenocarcinoma in situ (AIS, ≤3cm,)-Mucinoso, no mucinoso o mixto
ii.	Hiperplasia adematosa atípica (AAH)
II.	Lesiones mínimamente invasivas
i.	Adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA)-Mucinoso, no mucinoso, o mixto
III.	Adenocarcinoma invasivo
i.	Predominantemente acinar
ii.	Predominantemente sólido con producción de mucina
iii.	Predominantemente papilar
iv.	Predominantemente micropapilar
v.	Predominantemente lepidico (LPA, invasión ≥ 5 mm)
IV.	Variantes de adenocarcinoma invasivo
i.	Adenocarcinoma invasivo mucinoso
ii.	Coloide, fetal y entérico.

Al referirnos al término carcinoma broncoalveolar y evaluar este tipo de tumores desde el punto de vista clínico, es de notar que su presentación puede variar desde aisladas opacidades en vidrio esmerilado en la TC, cuyo pronóstico suele ser favorable luego de la resección quirúrgica, a tumores que se presentan con extenso compromiso multilobar con y peor pronóstico, como en el presente caso. Por lo expuesto, se debería evitar el término carcinoma broncoalveolar y referirnos a alguna de las categorías descriptas previamente en la nueva clasificación.

Deberá continuarse con el estudio de esta nueva nomenclatura a fin de determinar si los términos propuestos tendrán impacto en la estadificación acorde al TNM.

Bibliografía

- 1 Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma, Eur Respir J 2002; 20: 750-762.
- 2 Ujita M, Renzoni E, Veeraraghavan S. Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT. Radiology 2004; 232:757-761.
- 3 Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. Eur Respir J 2002; 19: 722-742.
- 4 Austin J, Garg K, Aberle D. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. Radiology 2013; 266:62-71.
- 5 Cobo Dols M, Gil Calle S, Villar Chamorro E. First line oral vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Oncología, 2007; 30 (1):12-20.
- 6 Poletti V, Cazzato S. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic. Eur Respir J, 1996, 9, 2513-2516.
- 7 Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosing and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 137-158.
- 8 Gurioli C, Poletti V. The role of transbronchial biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Pro. Rev Port Pneumol. 2012;18:57-60.
- 9 Grupo de Consenso AABE para la Elaboración de normas para la realización de fibrobroncoscopia. Consenso de la Asociación Argentina de Broncoesofagología para la realización de Fibrobroncoscopia. Rev Am Med Resp 2009;9: 196-209.
- 10 Travis W, Brambilla E. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011; 6: 244-285.
- 11 Zugazagoitia J, Enguita A, Nuñez J. The new iaslc/ats/ers lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. J Thorac Dis. 2014; 6: S526-S536.

Consolidaciones bilaterales como manifestación de enfermedad de Still del adulto

Comentan:

Ibarrola, Manuel; Karlen, Hugo; Quadrelli, Silvia

Fundación Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

Caso Clínico

Una paciente de 24 años, no tabaquista, con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 mg/día e intolerancia a la glucosa, tratada con metformina 500 mg/día y de ocupación estudiante de agronomía en área urbana, comienza su cuadro clínico 20 días previos a la consulta con odinofagia y adenomegalias laterocervicales y retroauriculares palpables, dolorosas. Evoluciona con registros febriles diarios de hasta 40° C, astenia, adinamia, mioartralgias, rash cutáneo y úlceras orales, motivo por el cual consulta a guardia externa.

Al ingreso a guardia externa se constata: paciente lúcida, reactiva, orientada, taquipneica, taquicárdica, con mioartralgias a predominio de miembros inferiores a nivel proximal, hipoventilación bibasal con rales crepitantes escasos, sin utilización de músculos accesorios. Por laboratorio se constata: hematocrito 29%, leucocitos 11300/mm³ (87% neutrófilos), plaquetas 58.000, eritrosedimentación 56, láctico deshidrogenasa 5328, GOT 238, GPT 582, urea 18, creatinina 0.6, sedimento urinario que evidencia proteinuria ++, proteinemia 5,2, HIV No reactivo, estado ácido-base: pH 7.41, pCO₂ 29, pO₂ 45.5, bicarbonato 18.3, SatO₂ 82.4% (0,21).

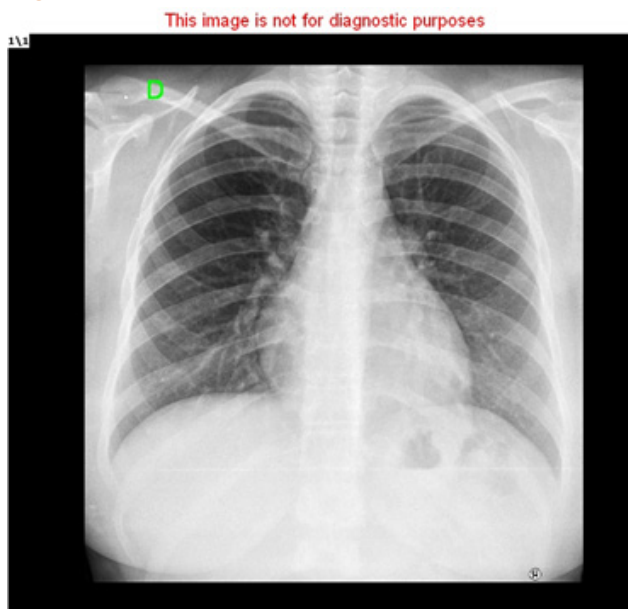
La radiografía de tórax al ingreso evidencia radiopacidades bibasales de aspecto algodinoso que afectan hasta campo medio. (Figura 1).

Pregunta 1

¿Qué conducta inicial adoptaría luego de la evaluación inicial de la paciente?

Tanto los datos clínicos como los estudios complementarios evidencian una afección sistémica con un claro componente inflamatorio. La misma puede ser originada por distintas entidades. En la evaluación inicial se intenta diferenciar entre causas infecciosas y causas autoinmunes,

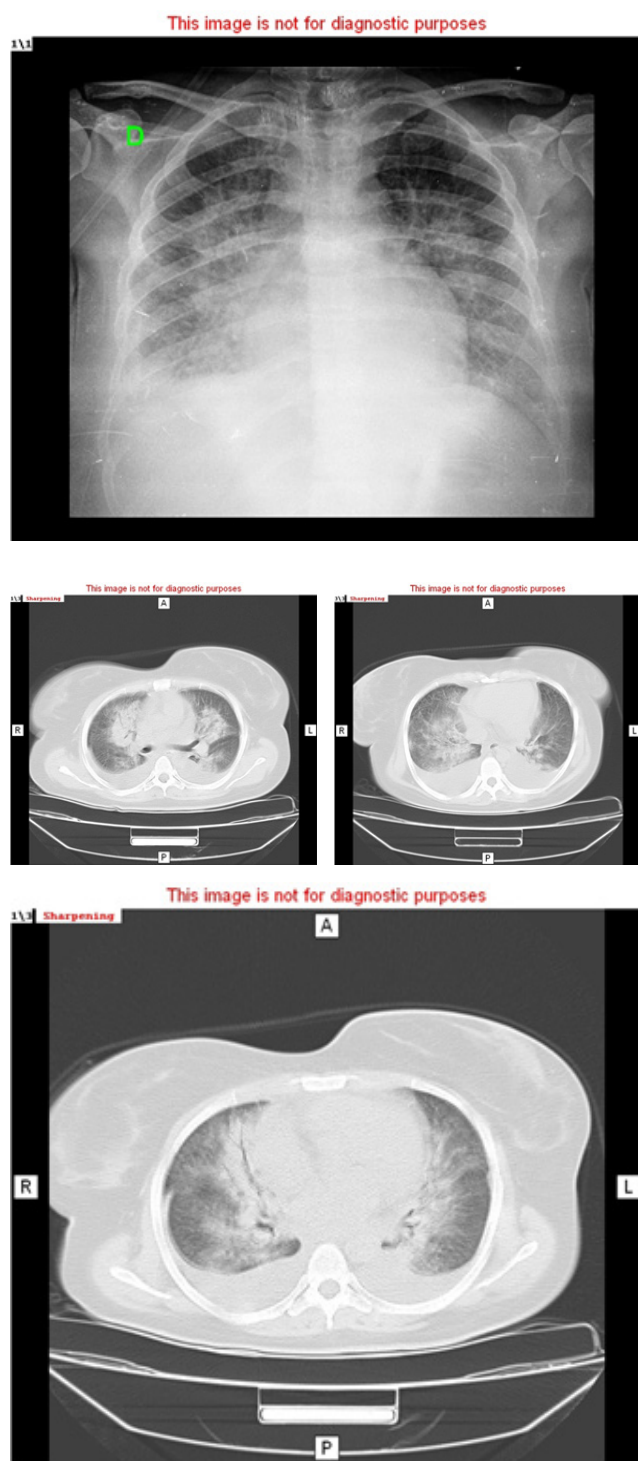
Figura 1.



debiendo instaurar un tratamiento temprano con el fin de limitar el progreso de las lesiones.

Se interna en sala general para estudio, se inicia tratamiento antibiótico cubriendo un foco respiratorio. Durante su internación en piso evoluciona rápidamente con deterioro respiratorio hasta el grado de insuficiencia, motivo por el cual ingresa al servicio de terapia intensiva, sin requerimiento de ventilación invasiva, y se inicia tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam, vancomicina, claritromicina y oseltamivir. Evoluciona persistentemente febril, con hepatoesplenomegalia, derrame pleural e imágenes pulmonares de aspecto consolidativo bilaterales. (Figura 2).

Figura 2.



Pregunta 2

¿Qué diagnósticos diferenciales deberían ser considerados?

La tomografía de tórax evidencia imágenes de aspecto consolidativo perihiliares bilaterales con broncograma aéreo, vidrio esmerilado adyacente, engrosamientos septales y derrame pleural bilateral.

Ante estas imágenes, la etiología infecciosa debe ser

siempre considerada. En este caso, la afección multilobar, bilateral y con derrame pleural representaría una neumonía severa, y la etiología más probable sería la bacteriana.

Por otro lado, las lesiones pueden ser consecuencia de actividad inflamatoria no infecciosa. Las enfermedades autoinmunes más frecuentes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren o esclerodermia, presentan frecuentemente afección pulmonar en algún momento de su evolución. Las lesiones pulmonares relacionadas con estas enfermedades varían según la entidad subyacente.

De esta forma, en la artritis reumatoide se pueden observar imágenes nodulares o pseudonodulares con o sin cavitación, derrame pleural, afección intersticial como neumonía intersticial usual o neumonía intersticial no específica.

El LES presenta como formas más frecuentes de afección pulmonar el derrame pleural, la hemorragia alveolar y la enfermedad intersticial de presentación variable según los anticuerpos involucrados en las distintas formas de la enfermedad. Puede cursar con neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, entre otras.

El síndrome de Sjögren afecta al pulmón bajo la forma de neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfocítica o neumonía intersticial usual como variantes más frecuentes.

La esclerodermia suele presentar hipertensión pulmonar o neumonía intersticial, siendo más frecuente la variante neumonía intersticial usual.

En todas las enfermedades autoinmunes se puede presentar la neumonía organizada.

De estas afecciones descritas en enfermedades autoinmunes, las imágenes evidenciadas en el caso descrito no son compatibles con todas ellas. Pueden representar hemorragia alveolar, neumonía organizada, o derrame pleural secundario a enfermedad del colágeno.

Dentro del grupo de enfermedades neoplásicas existen principalmente dos entidades que pueden expresarse como consolidaciones pulmonares: el linfoma primario de pulmón y el adenocarcinoma de crecimiento lepidótico (ex carcinoma bronquioloalveolar).

Pregunta 3

¿Considerando la evolución clínica de la paciente, qué estudios considera necesarios realizar?

Dentro de los estudios realizados se destacan los siguientes resultados:

- Proteína C reactiva 117, eritrosedimentación 110.

- Látex para artritis reumatoidea 14, ANCA, Ac anti membrana basal glomerular, FAN, anti DNA negativos.
- Ferritina 4003 ng/ml (normal 13–150).
- CPK 20, Aldolasa 13.
- Microalbuminuria: 79,45 mg (normal < 30 mg/24 hs).
- C3 157 (normal 55–120) C4 33,6 (normal 20–50).
- Líquido pleural: amarillo, post centrifugado amarillo límpido, leucocitos 30/mm³ a predominio PMN, glucosa 92, proteínas 2,1, pH 9, LDH 2114.
- Ecocardiograma: leve derrame pericárdico, resto sin particularidades.
- Baciloscopía de esputo seriada: negativa.
- HCV Ac, VDRL, monotest, IgG e IgM para leptospira y reacción de Huddleson para brucelosis negativos.
- Hemocultivos negativos, cultivo de líquido pleural negativo.

Pregunta 4

Con los datos de estudios complementarios obtenidos hasta el momento, ¿qué reevaluación hace del caso y qué conducta terapéutica considera apropiada llevar a cabo?

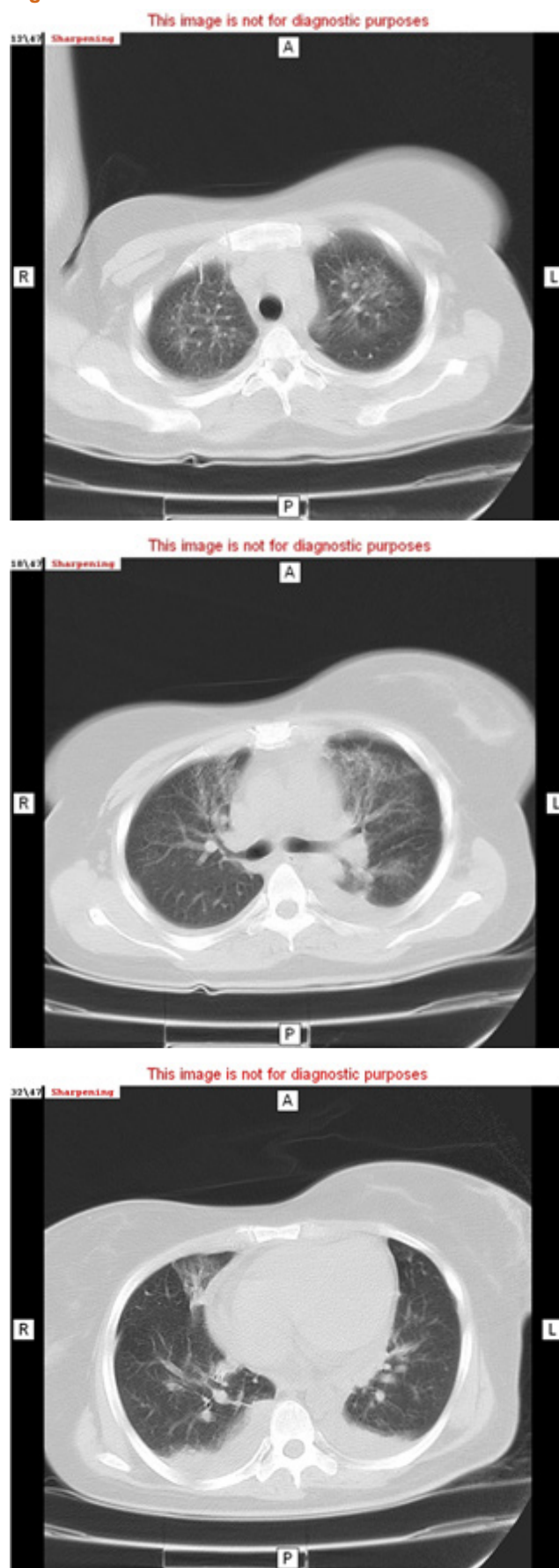
Considerando la evolución desfavorable a pesar de tratamiento antibiótico, y los resultados negativos de los estudios microbiológicos realizados, la posibilidad de que se trate de un cuadro de origen infeccioso es cada vez menor. En cambio, los valores de eritrosedimentación, proteína C reactiva y ferritina evidencian un alto nivel de actividad inflamatoria. Dicha actividad puede ser la causa de las lesiones orgánicas y el deterioro clínico de la paciente. Basándonos en estos conceptos, se inició tratamiento inmunosupresor con corticoides sistémicos. Se logró mejoría clínica y analítica, con disminución de las lesiones pulmonares. La paciente fue externada sin requerimiento de oxígeno. (Figura 3).

Pregunta 5

¿Cuál es el diagnóstico del caso?

Una vez descartado el origen infeccioso e instaurado un tratamiento inmunosupresor ante la alta sospecha de enfermedad inflamatoria, se evidenció clara mejoría clínica de la paciente, así como de los estudios complementarios. Esto descarta también enfermedad oncológica, por lo que se analizaron los resultados de los estudios complementarios y las características clínicas del caso, arribando al diagnóstico de **enfermedad de Still**.

Figura 3.



Enfermedad de Still

La etiología de la enfermedad de Still del adulto no ha sido determinada. Se sospecha que una infección de origen viral o bacteriana puede actuar como gatillo para la interacción entre factores genéticos del huésped, mecanismos de autoinmunidad y antígenos patogénicos.

La presentación clínica es variable. El síntoma más común es el dolor articular, presente entre el 70 y el 100% de los casos. Manifestados como artralgia o artritis, afecta principalmente las muñecas, rodillas y tobillos. Puede evolucionar agresivamente, llevando a una poliartritis crónica destructiva simétrica. Se ha observado registros febriles en el 60 al 100% de los pacientes, y generalmente precediendo a otras manifestaciones. Típicamente se presentan registros una o dos veces al día. Las lesiones en piel también son frecuentes, presentes en un 60 a 80% de los casos, manifestada como rash maculopapular evanescente que suele presentarse junto a los registros febriles. Principalmente en el tronco y región proximal de los miembros. La odinofagia se presenta en alrededor del 70% de los pacientes, durante el primer mes de la enfermedad.

Otros síntomas, menos frecuentes, incluyen: mialgias (45%), adenomegalias (50%), esplenomegalia (40%), hepatomegalia (30%), pleuresía (21%), pericarditis (16%), descenso de peso (27%) y dolor abdominal (18%). Se han descrito lesiones pulmonares de tipo intersticial, con rápida mejoría con el tratamiento, la hipertensión pulmonar es infrecuente. e han reportado síntomas aún menos frecuentes, generalmente como reporte de casos únicos.

Los exámenes de laboratorio no son característicos. Se observa eritrosedimentación acelerada y valores elevados de proteína C reactiva en el 90 al 100% de los casos, leucocitosis neutrofílica (alrededor del 80% de polimorfonucleares) en un 80% de los pacientes aproximadamente, elevación de las enzimas hepáticas en el 65% de los casos, anemia (50% de los casos) y trombocitosis (25% de los casos).

La elevación de la ferritina se considera marcador de la actividad de la enfermedad y su presencia es caracte-

rística en cuatro condiciones médicas poco frecuentes: el síndrome de activación macrofágica, el síndrome antifosfolípido catastrófico, el shock séptico y la enfermedad de Still del adulto.

Los criterios utilizados para diagnosticar la enfermedad han variado con el tiempo. Los criterios de Yamaguchi demostraron la mayor sensibilidad en el diagnóstico.

El tratamiento se basa en la inmunosupresión con corticoides sistémicos. El pronóstico parece estar relacionado a las manifestaciones que haya presentado el caso. De esta manera, en un artículo publicado por Mathieu Geraud-Valentin et al., se propone la división de la enfermedad en dos grupos: por un lado, los casos de presentación altamente sintomática, con registros febriles elevados, serositis, enzimas hepáticas elevadas y artralgias (sin artritis), los cuales evolucionarían a la variante sistémica de la enfermedad (monocíclica o policíclica), y por el otro lado, los casos de presentación más indolente, con artritis, en ocasiones erosiones articulares en los estudios por imágenes, y escasa sintomatología sistémica, los cuales evolucionarían a la variante crónica de la enfermedad.

Discusión

La enfermedad de Still del adulto posee una amplia variedad clínico-analítica de presentación, dificultando su diagnóstico temprano. Se han mencionado sus manifestaciones más frecuentes, pero existen múltiples publicaciones describiendo lesiones infrecuentes o, en algunos casos, reportes de casos únicos. Por este motivo se desarrollaron criterios diagnósticos, de los cuales los criterios de Yamaguchi son los que presentan mayor sensibilidad para el diagnóstico. En este trabajo se describe el caso de una paciente con manifestación pulmonar de una enfermedad de Still del adulto confirmada por sus criterios mayores y con respuesta favorable al tratamiento. Las publicaciones revisadas describen lesiones de tipo intersticial fibróticas, nodulares o vasculíticas, por lo cual se presenta en este trabajo un caso de la enfermedad con lesiones de tipo consolidativas, infrecuentemente descriptas.

Enfermedad intersticial pulmonar en paciente con exposición laboral

Comentan:

Matar, Leila; Manganiello, Karina; Boetto, Viviana; Varas, Héctor

Servicio de Neumonología, Hospital L. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

Caso Clínico

Varón de 63 años de edad, con antecedentes patológicos de HTA esencial, miocardiopatía hipertensiva, tabaquismo crónico no actual (80 P/Y), obesidad grado II quien trabajó durante aproximadamente 18 años en fábrica de filtros de precipitación para bodega con amianto, carbón activado y polvo celulosa hasta hace 20 años. Consulta por presentar disnea de 1 año de evolución, grado 2 en la escala de mMRC que progresa a grado 3–4 en los últimos 10 días acompañado de tos con expectoración mucopurulenta. No refiere ortopnea, disnea paroxística nocturna, ni fiebre. **Medicación habitual:** enalapril 40 mg, amlodipina 20 mg, furosemida 40 mg, clonazepam 0,5 mg. **Examen físico:** T° 36°C, FR 20/min, FC 84/min, Sat (aa) 85%, Sat (FiO₂ 24%) 90%, TA 140/80mmHg. R1 y R2 normofonéticos, silencios libres, no ingurgitación yugular ni reflujo hepatoyugular, edemas ++/++++ infrapatelares. Buena mecánica respiratoria, murmullo vesicular conservado, rales “Velcro” en ambas bases pulmonares. Clubbing. **Ecocardiograma:** HVI concéntrica, demás parámetros en límites normales. Por presentar proteinuria se realiza biopsia renal: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Inmunológico: FAN, FR, ANCA negativo. Espirometría: relación VEF₁/FVC: 0,84 VEF₁: 80% FVC: 76% Sin respuesta a broncodilatadores. Pletismografía: TLC 78 (4,37 L), RV 78, DLCO 41, DLCO/VA 69. **Gases arteriales al in-**

greso: pH: 7,43, pCO₂: 30,2 mmHg, pO₂: 55,7 mmHg, HCO₃: 19,9 mmol/L, SO₂: 82,6%. Analítica: Hto: 52%, Hb: 17,4 mg/dl, uremia: 0,40 (VR hasta 0,49), creatinina: 1,32 (VR hasta 1,2). Se realiza TACAR de tórax. (Figura 1).

Pregunta 1

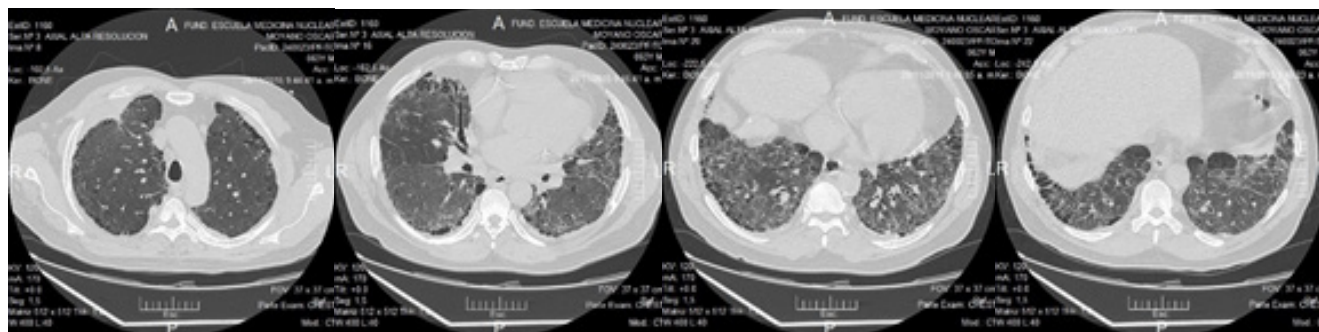
¿Cómo describiría la TACAR?



Figura 2.

(Figura 2). En la tomografía de alta resolución se observa patrón de tipo intersticial que consiste en imágenes reticulares más acentuadas en sectores periféricos. Se aprecia aumento del tamaño de los espacios aéreos por enfisema a predominio centro lobulillar, asociado con múltiples quistes subpleurales bilaterales. Engrosamiento pleural bilateral con algunas placas pleurales calcificadas. En mediastino se observan algunos ganglios en rango no adenomegálico.

Figura 1.



Pregunta 2

Con las imágenes de TACAR descriptas ¿qué diagnósticos diferenciales plantearía?

Por las características tomográficas y considerando la exposición laboral, uno de los principales diagnósticos son las neumoconiosis¹ y, dentro de ellas, la asbestosis; la presentación típica como una enfermedad intersticial difusa dada por su expresión clínica crónica y progresiva con el antecedente de exposición continua por más de 15 años y con el factor agravante de tabaquismo, nos aproximan a pensar en esta entidad.² En estadios iniciales se presenta como un patrón reticular fino que progresa a un patrón lineal marcado y en “panal de abeja” en estadios más avanzados. En todos los estadios las anomalías afectan de manera predominante a las regiones subpleurales de las zonas pulmonares inferiores. En sujetos con exposición a fibras de asbesto su asociación con placas pleurales y bandas parenquimatosas definidas como opacidades alargadas, que a menudo se extienden a la pleura, refuerzan el diagnóstico de asbestosis.³

Podemos también plantearnos el diagnóstico diferencial con neumonitis por hipersensibilidad⁴, también denominada alveolitis alérgica extrínseca, la cual está constituida por un grupo de enfermedades pulmonares causadas por la inhalación de diferentes antígenos, generalmente orgánicos que produce daño a nivel alveolar, bronquiolar e intersticial. Estos agentes etiológicos se pueden clasificar en tres categorías: microorganismos (bacterias, hongos y amebas), proteínas animales y compuestos químicos de bajo peso molecular (ej. isocianatos y anhídridos ácidos) ninguno de los cuales parecen corresponder con la exposición al amianto de nuestro paciente. Aunque la presentación clínica del paciente podría corresponder a la forma crónica de esta patología, la afectación tomográfica de esta entidad, se caracteriza por presentar distorsión de la arquitectura pulmonar engrosamiento de septos inter e intralobulillares y panalización a predominio de lóbulos superiores, lo cual no concuerda con nuestro paciente.^{5,6}

Considerando la presencia de quistes subpleurales bilaterales y de reticulaciones con predominio periférico, sumado al rango etario, sexo y presentación clínica del paciente podemos plantear el diagnóstico diferencial de FPI^{7,8,9,10}, que si bien se ha visto asociada a factores de riesgo como el tabaquismo, no se ha demostrado una clara asociación entre ésta y la exposición al asbesto.

Por los diagnósticos diferenciales planteados, se debe destacar que es importante realizar una anamnesis dirigida no solo teniendo en cuenta la exposición laboral sino también los factores medioambientales.

Pregunta 3

¿Qué grado de posibilidad tiene este paciente de que su enfermedad sea debida a su ocupación laboral?

Considerando el tipo de exposición ocupacional del paciente, con un tiempo de la misma mayor a 8 h diarias (40 horas semanales), durante más de diez años con un período de latencia de aproximadamente 20 años; es imperioso considerar que su enfermedad sea debida a dicho antecedente ya que sin lugar a dudas cumple con las condiciones de trabajador potencialmente expuesto.

Pregunta 4

Asumiendo que es una asbestosis: ¿cuál es el pronóstico esperado?

Por lo general se acepta que la asbestosis es una afección lentamente progresiva. Diagnosticada en fases tempranas y eliminado el agente causal, los tiempos de supervivencia están más condicionados por las enfermedades asociadas, si las hubiere, que por el proceso en sí. Sin embargo la edad avanzada, la amplitud de las lesiones radiológicas, el antecedente de tabaquismo y la disminución de la capacidad de difusión de este paciente, son indicadores de mal pronóstico.¹¹

Dentro de las complicaciones que pueden derivar de esta afectación pulmonar son las patologías pleuro pulmonares que pueden ser benignas o malignas. Dentro de las formas benignas se encuentran las placas pleurales, fibrosis pleural difusa, atelectasia redonda (síndrome de Blesowski), derrame pleural benigno como complicación más frecuente. Dentro de las formas malignas pueden encontrarse el adenocarcinoma y el mesotelioma (tanto en su forma maligna como benigna).¹²

Pregunta 5

Debido al progreso de sus síntomas respiratorios, ¿se puede pensar en FPI concomitante a la asbestosis?

Si bien aclaramos que los pacientes con asbestosis tienen una evolución lenta luego de la retirada del agente causal, resulta interesante plantear la coexistencia de una FPI sobreagregada debido al rápido deterioro de la función pulmonar en el último tiempo. A pesar de la presunción de que no existe ninguna causa etiológica, varios estudios epidemiológicos implican como factores de riesgo a la exposición de polvo metálico, tabaco y madera. Teniendo en cuenta que la lesión epitelial probable es el evento inicial, la presencia de una exposición significativa

es biológicamente plausible. La susceptibilidad genética podría explicar porque la exposición provoca la enfermedad solo en algunos individuos. Aunque un patrón UIP se presume es "idiopática", la literatura actual apoya una relación entre exposición al amianto y UIP.

Es de destacar que el patrón UIP de FIP en etapas avanzada de la enfermedad podría llegar a ser indistinguible de la asbestosis.¹³

Pregunta 6

¿Qué tratamiento se podría ofrecer a este paciente?

La asbestosis actualmente carece de tratamiento. Alejar al paciente de su exposición ambiental (incluyendo al tabaquismo) u ocupacional es la primera medida a tomar, si bien esto no detiene el progreso de la enfermedad, además de considerar medidas de soporte como oxigenoterapia y rehabilitación pulmonar.

Si bien la prescripción de pirfenidona o nintedanib tienen eficacia probada en FPI, para el tratamiento de asbestosis no se cuenta con estudios actuales que avalen su uso.¹³

En el caso de plantearnos el diagnóstico de FPI asociada a asbestosis y teniendo en cuenta el riesgo-beneficio se podría plantear el uso de pirfenidona. Sin embargo, es

ta posibilidad se vería limitada por la alteración renal que cursa en su actualidad el paciente.

Bibliografía

1. C.Martínez Gonzalez. Neumoconiosis. Rev. Patol. Resp. 8(1): 43–44. 2005
2. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis—An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010;134:462–80.
3. Isidro Montes y col. Normativas sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. Arch Bronconeumol. 2005; 41:153–68
4. Xaubeta A, Ancochea J, Blanquer R et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. NORMATIVA SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39(12): 580 – 600.5.
5. 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.
6. P. Cebollero. Hypersensitivity Pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). Anales Sis San Navarra v.28 supl.1 Pamplona . 2005
7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases. Archivos de bronconeumología 2003;39:580–600.
8. 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.
9. Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. Prim Care Respir J 2011;20:120.
10. Gabriela Tabaj, Juan Ignacio Enghelmayer. Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar. AAMR. 2009
11. Isidro Montes y col. Normativas sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. Arch Bronconeumol. 2005; 41:153–68
12. Sahara paloma escobar Agudelo. Asbestosis: epidemiología, prevención y tratamiento. Revista CES salud pública. Volumen 3, número 2, Diciembre de 2012. Pag 251 – 258
13. Mridu Gulati and Carrie A. Redlich. Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia. Curr Opin Pulm Med. 2015 March.



11



CONGRESO ALAT

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

¡México nos espera!

www.alatorax.org



Colistin inhalado en pacientes con bronquiectasias e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Comenta:

Vanessa Cordero*

* Hospital Enfermeros Argentinos. Gral. Alvear, Mendoza. Argentina

ORIGINAL ARTICLE



Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection

Charles S. Haworth¹, Juliet E. Foweraker², Peter Wilkinson³, Robert F. Kenyon⁴, and Diana Bilton⁵

¹Cambridge Centre for Lung Infection and ²Department of Microbiology, Papworth Hospital, Cambridge, United Kingdom; ³Wilkinson Associates, Radnage, Bucks, United Kingdom; ⁴Profile Pharma Ltd., Tangmere, Chichester, West Sussex, United Kingdom; and ⁵Hospital Defence Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

Am J Respir Crit Care Med. 2014 15;189(8): 975–982.



Introducción

La infección crónica por *P. aeruginosa* está asociada al incremento en la frecuencia de exacerbaciones, rápida declinación en la función pulmonar y aumento de la mortalidad en pacientes con bronquiectasias.

Objetivos

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, para evaluar la eficacia y seguridad del colistin inhalado en pacientes con bronquiectasias e infección crónica por *P. aeruginosa*.

Métodos

Se reclutaron pacientes mayores de 18 años con bronquiectasias confirmadas por tomografía computada e infección crónica por *P. aeruginosa* o que luego de una exacerbación por *P. aeruginosa*, completaron 21 días de tratamiento antiseudomónico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir colistin (1 millón UI n=73) o placebo (0,45% solución salina n=71) 2 veces al día por 6 meses, vía I-neb (dispositivo que supervisa el tiempo y el flujo

pico de las primeras tres respiraciones y luego produce pulsos de la medicación al inicio de la fase inspiratoria para optimizar la administración del fármaco). Las visitas se programaron en las semanas 4, 12 y 26, o antes si el paciente desarrollaba exacerbación.

Resultados

Objetivo primario: tiempo de exacerbación.

Objetivos secundarios: tiempo de primera exacerbación basada en adherencia al tratamiento, obtenido de los registros del nebulizador I-Neb, carga bacteriana de *P. aeruginosa* y calidad de vida; y parámetros de seguridad del fármaco. Todos los análisis están basados en intención de población a tratar. El tiempo medio de exacerbación fue de 165 días en el grupo colistin, comparado con 111 días en el grupo placebo ($p=0,11$). En pacientes adherentes, la media del tiempo de exacerbación fue 168 (65) días comparado con 103 (37) días en grupo colistin y placebo respectivamente ($p=0,038$). La densidad de *P. aeruginosa* se redujo luego de 4 ($p=0,001$) y 12 semanas ($p=0,008$). El resultado total del cuestionario de calidad de vida de Saint George mejoró después de 26

semanas ($p=0,006$) en los pacientes con colistin comparado con placebo. Con respecto a los parámetros de seguridad, cinco pacientes (7%) del grupo colistin presentaron broncoconstricción. Otros efectos adversos menores se registraron en 47 pacientes (64%) del grupo colistin, y en 38 pacientes (54%) en el grupo placebo ($p=0,25$). Una muerte (por fallo cardiovascular) en el grupo colistin y dos muertes (una por fallo respiratorio y otra por síndrome coronario agudo) en el grupo placebo. No se observó caída significativa del FEV₁ luego de la administración del fármaco ni resistencia microbiológica.

Conclusión

Aunque el objetivo primario no fue alcanzado, este estudio mostró que el tratamiento con colistin inhalado es seguro y efectivo en pacientes adherentes con bronquiectasias e infección crónica por *P. aeruginosa*.

Comentarios del editor

La infección crónica por *P. aeruginosa* afecta entre el 12–27% de los adultos con bronquiectasias, asociado al aumento en el número de exacerbaciones, declinación en el FEV₁ y al incremento en la mortalidad⁽³⁾. Existen varias guías que indican colistin y tobramicina inhalada a largo plazo, aunque falta evidencia que avalen su uso. En este estudio se intentó demostrar la eficacia del colistin inhalado en relación con el tiempo libre de exacerbación. Los resultados primarios no fueron estadísticamente significativos, pero cuando se realizó un subanálisis con los pacientes que habían sido adherentes al tratamiento con colistin inhalado, se pudo observar aumento en el tiempo de aparición de una exacerbación. Cabe destacar que no aclara si los pacientes que se exacerbaban eran reagudizadores frecuentes previamente, o si tenían antecedentes de FQ, ya que el comportamiento clínico de estos últimos es diferente. Otro de los puntos evaluados fue

la reducción en la carga bacteriana, mostrando resultados significativos a partir de la 4^{ta} y 12^{da} semana. Sin embargo, cuando se comparan los resultados de este estudio con los datos arrojados en ORBIT–2, el cual evaluó el uso de ciprofloxacina liposomal inhalada; éste demuestra una marcada reducción en forma más temprana.⁽¹⁾ Con respecto a los efectos adversos, el más frecuente fue broncoespasmo inducido por hipersensibilidad al fármaco pero fueron pocos casos, comparado con otros estudios donde se usó tobramicina.^(2,4,5) Un punto importante es que no se observó diferencia en el FEV₁ en ambos grupos, a pesar de una mejoría en el cuestionario de la calidad de vida a partir de la semana 26. Finalmente podemos decir que frente a un paciente con bronquiectasias debemos valorar su etiología, comportamiento clínico y función respiratoria; y si los beneficios que le aporta el tratamiento inhalado, teniendo en cuenta la población de pacientes necesaria a tratar de para prevenir una exacerbación, justifican los efectos adversos a los que se expone el paciente y el costo que implica el tratamiento. Se requieren más evidencias de estudios comparativos que demuestren que colistin sea superior frente a otras terapias antibióticas inhaladas.

Bibliografía

1. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT–2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. David J Serisier, John Kolbe, Diana Bilton, Hugh W Greville, the ORBIT–2 investigators. Anthony De Soyza, David Cipolla, Philip J Thompson, Paul Bruinenberg, Igor Gonda, Thorax 2013; Vol. 68 (9): 812–817.
2. Induced Tolerance to Nebulized Colistin After Severe Reaction to the Drug. J Domínguez–Ortega, E Manteiga, C Abad–Schilling, 1MA Juretzke, J Sánchez–Rubio, C Kindelan J Invest Allergol Clin Immunol 2007; Vol. 17(1): 59–61
3. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. Alessandra Monteiro Brodt, Elizabeth Stovold and Linjie Zhang 1. ERJ J 2014 Vol 44(2):382–93
4. Tratamiento inhalado con colistina a largo plazo en pacientes ancianos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y bronquiectasias. Eva Tabernero Hugueta, Pilar Gil Alana, Ramón Alkiza Basanez, Anibal Hernández Gil, Javier Garros Garay y Juan Luis Artola Igarza. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; Vol. 50 (03): 1–5
5. Aerosolized Antibiotics for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Bruce K. Rubin, M.Eng., M.D., M.B.A., F.R.C.P.C. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 2008; Vol. 21 (1): 71–76



Efectos y seguridad del rituximab en esclerosis sistémica: un análisis del EUSTAR Group (Grupo Europeo de Investigaciones en Esclerodermia)

Comenta:

Lisandro Churin¹, Javier Abdala²

1. Fundación Sanatorio Güemes (Buenos Aires). 2. Hospital Central de Mendoza, Argentina

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group

Suzana Jordan,¹ Jörg H W Distler,² Britta Maurer,¹ Dörte Huscher,³ Jacob M van Laar,⁴ Yannick Allanore,⁵ Oliver Distler,¹ on behalf of the EUSTAR Rituximab study group

Objetivo

El objetivo es evaluar el efecto del rituximab (RTX) sobre la piel y la fibrosis pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica (Ssc) que pertenecen al grupo europeo de investigaciones en esclerodermia (EUSTAR) usando el diseño caso-control.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron según la clasificación para esclerodermia del Colegio Americano de Reumatología, el tratamiento con RTX y los datos de seguimiento. Los pacientes tratados con RXT fueron comparados con pacientes control no tratados con RXT de la base de datos EUSTAR. Los parámetros a comparar para la piel/fibrosis pulmonar fueron el *score* de piel de Rodman modificada (mRSS, por sus siglas en inglés), la capacidad vital forzada (CVF), la duración del seguimiento, el subtipo de esclerodermia, la duración de la enfermedad y el co-tratamiento inmunosupresor. El objetivo primario fueron los cambios en el *score* de piel de Rodman desde el inicio y durante el seguimiento en los pacientes del grupo de RXT con respecto al grupo control. El *outcome* secundario incluye cambios en la CVF y las medidas de seguridad.

Resultados

63 pacientes tratados con RXT fueron incluidos en el análisis. El análisis de casos-controles en pacientes con esclerodermia

difusa severa mostró que los cambios en el *score* de piel de Rodman fueron mayores en el grupo de RXT frente a los controles (N=25; $-24.0 \pm 5.2\%$ vs $-7.7 \pm 4.3\%$; $p=0.03$). Por otra parte, en pacientes tratados con RTX, la mRSS media se redujo significativamente durante el seguimiento en comparación con el valor inicial (26.6 ± 1.4 vs 20.3 ± 1.8 ; $p=0.0001$). Además, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, el RXT previno significativamente la futura declinación de la CVF comparada con controles (N=9; $0.4 \pm 4.4\%$ vs $-7.7 \pm 3.6\%$; $p=0.02$). Las medidas de seguridad mostraron un buen perfil, consistente con estudios previos en enfermedades reumáticas autoinmunes.

Conclusión

La comparación de pacientes con esclerodermia tratados con RXT *versus* los no tratados del estudio EUSTAR, demostró mejoría de la fibrosis de la piel y prevención del empeoramiento de la fibrosis pulmonar, soportando el concepto terapéutico de inhibición de las células B en la esclerodermia.

Comentario

La afectación pulmonar en la esclerosis sistémica (ES) comprende principalmente la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En los últimos 40 años la tasa de mortalidad por esclerosis

sistémica no ha cambiado significativamente. Sin embargo, mientras la frecuencia de muertes por falla renal ha disminuido significativamente del 42% al 6%, la proporción de muerte debido a EIP y HAP se ha incrementado.

De hecho, EIP y HAP son las dos causas principales de muerte en ES, representando el 33% y 28%, respectivamente⁽¹⁾.

Después de dos estudios doble–ciego⁽²⁾⁽³⁾ y un ensayo aleatorio controlado, en el que los pacientes tratados con ciclofosfamida (CYC) mostraron un aumento significativo o una tendencia en el aumento de la FVC, la CYC es el fármaco más usado como inducción.

Los resultados del *Scleroderma Lung Study I* mostraron que los efectos beneficiosos de la CYC oral persisten o aumentan por varios meses luego de suspender el tratamiento aunque no más allá de 12 meses; lo que sugiere que el tratamiento de mantenimiento luego de la terapia con CYC es necesario. Cuando se utiliza CYC, la toxicidad es un problema; en el corto plazo incluye leucopenia e infecciones, mientras que los efectos a largo plazo incluyen infertilidad, toxicidad de médula ósea y carcinogénesis.

Recientemente, el uso de mofetil micofenolato (MMF) en el tratamiento de EIP–ES ha producido un gran interés. Hasta el año anterior, solo se habían realizado estudios observacionales sobre la eficacia del MMF. Un reciente meta–análisis que incluyó un estudio prospectivo y cuatro retrospectivos evaluó la eficacia y seguridad del MMF y micofenolato sódico⁽⁴⁾. El resultado de este meta–análisis mostró que el micofenolato es un agente seguro y que su administración se ha relacionado con la estabilización de los parámetros de función pulmonar. Los resultados preliminares de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado “*the Scleroderma Lung Study II*” mostraron que el efecto de MMF comparado con la administración oral de CYC en pacientes con EIP–ES, fue igualmente efectivo como terapia de inducción.

Dada la eficacia demostrada en casos–reporte de enfermedad intersticial asociada a diversas enfermedades del tejido conectivo, el rituximab (RTX) ha generado gran interés. Hace algunos años, un estudio piloto randomizó 14 pacientes con ES cutánea difusa a recibir tanto RTX asociado a terapia estándar versus terapia estándar solamente⁽⁵⁾. Dos ciclos de RTX fueron administrados (al inicio y durante 24 semanas). Cada ciclo consistió en la infusión de RTX cada 4 semanas (375 mg · m⁻² · semana⁻¹). Después de un año de seguimiento, los pacientes tratados con RTX mostraron una mejoría significativa en la FVC, DLCO y *Rodnan skin score* modificado (mRss). Dos ciclos adicionales de RTX fueron administrados al grupo RTX, con un intervalo de 6 meses. Después de 2 años de seguimiento, se observó una mejoría significativa en la función

pulmonar (FVC: +9%, p<0.0001; DLCO: +10.88%, p<0.001) y afectación cutánea.

El presente estudio del grupo EUSTAR es el primer estudio multicéntrico de casos y controles–anidado con RTX en ES. A pesar de que hay un importante sesgo de selección en este estudio, el tratamiento con RTX mejoró la fibrosis cutánea y estabilizó los parámetros de función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar asociado a ES. Es para destacar que los efectos de RTX podrían evidenciarse tanto en piel como en fibrosis pulmonar. Estos efectos en dos órganos diferentes manifestados con fibrosis, evidencia el potencial de RTX como agente antifibrótico en la ES. La ventaja más importante sobre estudios previos de RTX en ES fue la inclusión de un gran grupo control usando un diseño de casos y controles anidado.

Por eso, los efectos de RTX previamente reportados en estudios no controlados podrían deberse a la historia natural de la enfermedad y no al efecto de RTX. Por otra parte, hasta el momento es el estudio reportado más grande sobre el uso de RTX en ES. También refleja la práctica clínica más que situaciones clínicas artificiales ya que los casos y los controles fueron obtenidos del registro EUSTAR y tratados por decisiones del médico local.

A pesar de que la eficacia de RTX se encuentra a la espera de validez en un RCT, los resultados son alentadores y consideramos al RTX como una opción de tratamiento válida en pacientes que no toleran la CYC o en quienes tienen contraindicaciones para la misma. RTX también puede ser usado después de CYC, en lugar de comenzar mantenimiento con MMF o AZA particularmente si el paciente no responde a CYC.

Bibliografía

- 1 Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754–763.
- 2 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1–year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 76: 1026–1034.
- 3 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double–blind, placebo–controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–3970.
- 4 Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis–associated interstitial lung disease: a meta–analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637.
- 5 Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1–year, proof–of–principle study. *Rheumatology* 2010; 49: 271–280.

11



CONGRESO ALAT

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

¡México nos espera!



www.alatorax.org



Tiotropio en el asma grave

Marcos Hernández

Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

Introducción

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo. Y está claro que puede ser controlada pero no curada.¹ A pesar de existir múltiples tratamientos disponibles para el control del asma, una gran cantidad de pacientes tienen síntomas recurrentes y exacerbaciones, lo cual denota el pobre control de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las opciones terapéuticas suelen tener limitaciones debido a altos costos, falta de acceso, efectos adversos, escasa eficacia y la inconveniencia en la vía de administración.^{2,3}

Según la guía internacional ERS/ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society*), el asma se define como grave, si requiere tratamiento según el paso 4–5 de la guía GINA (*Global Initiative for Asthma*), esto implica el uso de corticoides inhalados en alta dosis y agonistas β_2 de acción prolongada o anti-leucotrienos/teofilina, el año anterior o requerir corticoides sistémicos el 50% del último año para evitar que se convierta en no controlada, o sigue siendo no controlada a pesar de este tratamiento. Existen también criterios para definir al asma como no controlada. Esta debe tener alguna de las siguientes características:

- Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, estancia en una unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior;
- Exacerbaciones frecuentes graves: dos o más series de corticoides sistémicos de más de 3 días, en el año anterior;
- Mal control de los síntomas: ACQ < 1,5 (cuestionario de control del asma) o ACT > 20 (test de control de asma), o no está bien controlada según las guías GINA y NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*);
- Limitación del flujo aéreo: VEF₁ post broncodilatador es < 80% del valor teórico (reducción de VEF₁/CVF menor que el límite inferior normal); presentar asma con-

trolada que empeora con la reducción de las altas dosis de corticoides inhalados o sistémica (o biológicos) que el paciente recibe.⁴

El asma grave es una entidad aún poco comprendida. Se ha sugerido que podría ser una forma diferente de asma, en lugar de considerarla como un aumento de los síntomas del asma.⁵ En la publicación del grupo ENFUMOSA, se cita el artículo de *Serra-Batllés J, et al* para hacer énfasis en el aumento de costos y utilización del servicio de salud de pacientes con asma grave (riesgo 15 veces mayor de utilizar los servicios de emergencia y un riesgo 20 veces mayor de internación que los pacientes con asma leve o moderada, generando alto gasto en salud).⁶

Esta revisión tiene por finalidad describir los estudios clínicos más importantes publicados sobre el uso de tiotropio en el asma grave, poder describir sus propiedades farmacológicas y revisar su lugar actual en el tratamiento de esta enfermedad.

Propiedades farmacológicas

El bromuro de tiotropio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) que se administra por vía inhalatoria. En las vías respiratorias, el bromuro de tiotropio se une en forma competitiva y reversible a los receptores M₃ en la musculatura lisa bronquial, antagonizando los efectos de la acetilcolina, generando la relajación del músculo liso bronquial (broncodilatación).⁷

Se encuentra disponible en el mercado, desde el año 2002, tras recibir aprobación como tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁸ En 2014, se ha extendido su aprobación para la indicación en asma en pacientes adultos (solución para inhalación). Se encuentra indicado como complemento del tratamiento broncodilatador de mantenimiento, en pacientes adultos con asma que son tratados actualmente con la combinación de corticoides

inhalados (≥ 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o su equivalente) y agonistas β_2 acción prolongada y que experimentaron una o más exacerbaciones graves en el año anterior. La dosis recomendada es de 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ (2 puff por día en el mismo momento del día).⁷

Estudios clínicos

Los beneficios de tiotropio en el asma bronquial, como tratamiento de mantenimiento, habían sido notificados en reportes de casos y estudios de cohortes. Tres estudios clínicos evalúan la eficacia y seguridad de la adición de tiotropio, al tratamiento con un agonista β_2 de acción prolongada más corticoides inhalados en altas dosis en pacientes con asma grave.

Fardon et al., en el año 2006, publicó un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego controlado con placebo, en 18 pacientes asmáticos severos no fumadores, con la finalidad de evaluar la utilidad de tiotropio en descenso de corticoides inhalados. El diseño del estudio se basó en un periodo inicial de 4 semanas de "wash out", seguidos de 4 semanas de administración de propionato de fluticasona 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$, para posteriormente realizar la aleatorización en dos grupos: uno de ellos recibiendo propionato de fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, salmeterol 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ y tiotropio 18 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el otro recibiendo propionato de fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, salmeterol 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ más placebo por 4 semanas y luego en forma cruzada por otras 4 semanas.⁹

Como resultado la adición de salmeterol a la mitad de la dosis de fluticasona, logró una mejoría del pico flujo matinal y de las resistencias de la vía aérea. La adición de salmeterol y tiotropio produjo resultados similares, agregando incrementos medios de la CVF 240 mL ($p < 0.059$), VEF₁ de 170 mL ($p < 0.05$); reduciendo el óxido nítrico exhalado 2.86 ppb ($p < 0.05$). No hubo diferencias en la capacidad pulmonar total, el volumen residual, los síntomas y la calidad de vida, entre ambos tratamientos.⁹

Kerstjens HA et al., en el año 2011 publicó un ensayo clínico con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de tiotropio en dos dosis diferentes. El diseño del estudio, fue doble ciego, cruzado con tres bloques de tratamiento de 8 semanas. Un total de 107 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5 μg tiotropio, 10 μg o placebo a través del dispositivo Respimat®. Los pacientes presentaban asma grave no controlada (ACQ > 1.5 ; VEF₁ pos broncodilatador $< 80\%$ del valor predicho) a pesar del tratamiento de mantenimiento con una dosis alta de corticoides inhalados más un agonista β_2 de acción prolongada. La edad media de la población en estudio fue de 55 años (entre 18–75 años), con 5 o más años de historia de

asma y diagnóstico de asma grave persistente.

El objetivo principal del estudio fue el cambio del valor inicial del VEF₁ pico al final de cada periodo de tratamiento versus placebo, el cual resultó estadísticamente significativo para ambas dosis. Para la dosis de 5 μg fue de 139 mL con un IC de 95% de 96 a 181 ($p < 0.001$), para la dosis de 10 μg fue de 170 mL, con un IC de 95% 128 a 213 ($p < 0.001$). La diferencia entre las dosis de 5 y 10 μg entre sí, no fue estadísticamente significativa.

En cuanto al VEF₁, al final del intervalo de dosificación, fue mayor con tiotropio: con la dosis de 5 μg alcanzó 86 mL (IC del 95%, de 41 a 132 mL) con la dosis de 10 μg alcanzó 113 mL (IC del 95%, de 67 a 159 mL $p < 0.0004$).

Los efectos adversos más comunes reportados con mayor frecuencia con el tratamiento de tiotropio que con placebo incluyeron tos, dolor de cabeza y boca seca, esta última más frecuente con la dosis de 10 μg .

Como conclusión, este estudio muestra que la adición de tiotropio en pacientes asmáticos cuyos síntomas no son controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoide inhalado mejora significativamente la función pulmonar en pacientes con asma grave persistente.¹⁰

Otro estudio publicado por el mismo Kerstjens HA et al., financiado por Boehringer Ingelheim y Pfizer, en el año 2012, fue el estudio PrimoTina 1 y PrimoTina 2, dos estudios gemelos, aleatorizados, controlados con placebo, con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad de la adición de tiotropio, administrado a través del dispositivo Respimat, en comparación a placebo, a pacientes que recibían como tratamiento de mantenimiento un corticoide inhalado en altas dosis (budesonide ≥ 800 μg o equivalente) y un agonista β_2 de acción prolongada. Se evaluaron los efectos de tiotropio 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs placebo sobre la función pulmonar y exacerbaciones, en un total de 912 pacientes, durante un periodo de 48 semanas.¹¹

La población en estudio tenía una edad media de 53 años (entre 18 y 75 años), con antecedentes de 5 o más años de asma, con diagnóstico previo a los 40 años, limitación del flujo aéreo persistente (VEF₁ post-broncodilatador $\leq 80\%$ del valor predicho y CVF $\leq 70\%$, a los 30 minutos luego de cuatro puff de 100 μg de salbutamol o 90 μg de albuterol, a pesar de recibir un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoide inhalado [≥ 800 μg budesonide o su equivalente]), antecedente de una exacerbación que requirió corticoides sistémicos en el último año, ser no fumadores o tener antecedentes de tabaquismo menor a 10 paquetes/año y no fumar el año previo antes del enrolamiento en el estudio, presentar una puntuación de en el ACQ-7 ≥ 1.5 , haber tenido en el último año, al menos una exacerbación con requerimiento de corticoides sistémicos. Se excluyeron los pacientes que reciben

broncodilatadores anticolinérgicos, aquellos con diagnóstico previo de EPOC y con enfermedades coexistentes graves.¹¹

Los objetivos principales del estudio fueron los cambios desde el inicio en el VEF₁ pico post-broncodilatador, y del VEF₁ valle (semana 24) y el tiempo a la primera exacerbación grave con necesidad de iniciar o duplicar los corticoides sistémicos por un periodo de 3 días o mayor (semana 48). En la semana 24, el cambio medio en el VEF₁ respecto al valor basal fue mayor con tiotropio que con placebo. En comparación con placebo, las diferencias en el VEF₁ pico en cada ensayo fueron 86 ml (IC del 95%: 20 a 152, p <0.05) y 154 ml (IC del 95%: 91 a 217, p <0.001); los cambios en el VEF₁ valle fueron 88 ml (IC del 95%: 27 a 149, p <0.01) y 111 ml (IC del 95%: 53 a 169, p <0.001), para el PrimoTina 1 y 2, respectivamente.¹¹

El agregado de tiotropio al tratamiento, incrementó el tiempo a la primera exacerbación grave que fue de 282 días para tiotropio, en comparación con 226 días de placebo, (HR 0.79; IC del 95%: 0.62 a 1.00; p=0.03), con una reducción global del 21% en el riesgo de una exacerbación grave. El 26,9% de los pacientes que recibieron tiotropio tuvieron al menos 1 exacerbación grave en comparación con un 32,8% de los pacientes en el grupo placebo. Con respecto a otros objetivos secundarios de este estudio como el AQLQ y ACQ-7, no lograron diferencias significativas.¹¹

Conclusiones

La existencia de un grupo de pacientes con asma grave, donde la enfermedad es difícil de controlar o se requiere múltiples fármacos para lograrlo (corticoides inhalados en altas dosis más LABA), genera la necesidad de recurrir a nuevas terapias con mecanismos de acción diferentes a los ya incorporados.

En los pacientes con asma grave, la falta de control de los síntomas se explica en su mayoría por una mala adherencia al tratamiento, por lo tanto cualquier estudio con

la finalidad agregar un nuevo fármaco debe investigar y estimular el nivel de adherencia de los pacientes al tratamiento base, previo a la aleatorización de los grupos de manera de disminuir el sesgo en la intervención. En los estudios analizados en esta revisión, no se realizó dicha intervención. Cabe resaltar en el análisis final que no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que enfrenten a tiotropio con otros broncodilatadores en este grupo de pacientes.

La adición de un broncodilatador de acción prolongada con acción sobre el sistema colinérgico, como tiotropio, ha demostrado mejorar la función pulmonar y aumentar el tiempo libre de exacerbaciones graves en forma significativa. En este grupo de pacientes lograr beneficios, aunque sean modestos, justifica tenerlo como una opción terapéutica.

Referencias

14. Global Initiative for Asthma (GINA), 2015. Global strategy for asthma management and prevention [online]. Available: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf [Accessed 19 August 2015].
15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2011 (http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf).
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73
18. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–7.
19. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejou E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1322–1326.
20. Spiriva Respimat 2.5 microgram, inhalation solution. Summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH, December 2014.
21. Tiotropium – what role in asthma? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015; 53: 102–104.
22. Fardon T, et al. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med*. 2007 Jun; 101(6):1218–28. Epub 2006 Dec 18.
23. Kerstjens HA et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308–14.
24. Kerstjens HA et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–207. ne in the placebo group.

Preparando sus artículos para Respirar

Respirar es una revista educativa de ALAT que tiene como objetivo fundamental **complementar el programa de educación continua de la Asociación y mejorar la interacción y participación de nuestros miembros.**

El **arbitraje** de los artículos de esta revista estará a cargo de un **Comité Editor**, el cual está constituido por un *Editor Principal* y varios *Editores Asociados* que pertenecen a los diferentes Departamentos Científicos de ALAT. Los autores deben someter y enviar los artículos de las diferentes categorías al Comité Editorial, quien se encargará de evaluar y decidir sobre el artículo sometido.

En la revista educativa **Respirar** los artículos son divididos en varias categorías. Las exigencias específicas de cada categoría son presentadas a continuación, pero algunos aspectos son comunes a todos. Los artículos deberán ser suministrados en el formato .doc.

Estilo de escritura de Respirar

Respirar emplea un estilo de escritura menos formal que una publicación original de una revista sobre la especialidad como por ejemplo, Archivos de Bronconeumología. Sin embargo, *no es menos riguroso*. Los autores deberán recordar que ellos escriben para una audiencia internacional, principalmente latinoamericana: la claridad es esencial. Los autores deben ser concisos y, de ser posible, deben evitar extensas explicaciones o largas informaciones técnicas (estos deberían ser presentados como figuras o tablas).

Figuras y tablas

Los autores serán estimulados a incluir figuras, flujogramas o tablas para ilustrar sus artículos. Los gráficos, diagramas y tablas deben ser realizados por el autor en casa; otras imágenes, como fotografías, radiografías, etc., deberían ser suministradas en formato .jpg o el formato .tif, con una resolución de más de 72 puntos por pulgada (dpi) en su tamaño de edición final. Las imágenes **no deben estar integradas en el documento .doc que contiene el texto de artículo, deben ser enviadas en un documento aparte bien identificado.**

Referencias

Las referencias deben ser limitadas hasta un máximo de 4 en la mayoría de las categorías, como se muestra a continuación:

1. Bannerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 685–692.
2. Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory Medicine*. 3rd ed. Elsevier Science, Edinburgh/Philadelphia, 2002; pp. 64–81.
3. Los sitios web pueden ser listados en la bibliografía pero no entre los textos, y deben usarse sólo cuando el original a citar es inaccesible por otros medios: WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

No serán tenidos en cuenta trabajos que no hayan sido aprobados o que aún habiéndolo sido, no hayan sido publicados.

Unidades

Se deben usar unidades internacionales y estas deben estar claramente señaladas en el texto, figuras y tablas.

Tipos de Artículos

La Revista Educativa Respirar de ALAT considera inicialmente los siguientes tipos de artículo: *Casos Clínicos comentados*, *Artículos relevantes comentados*, *Revisiones*, *Editoriales* y *Carta de los Lectores*, cada una de las cuales tiene sus propias características.

1. Revisiones

Los artículos de revisión no deben exceder las 3000 palabras (excluyendo referencias, tablas y figuras). Como **Respirar** es una **revista educativa**, cada artículo debe incluir al inicio: objetivos del artículo, resumen y palabras claves. Los objetivos deben ser uno o dos objetivos educativos claros. El resumen debe incluir uno o dos párrafos de antes del texto. Palabras clave: los autores deben suministrar de 2–4 puntos o palabras claves, detallando los aspectos esenciales del artículo. Para ayudar a

los lectores a evaluar su conocimiento y entendimiento del artículo los autores deben preparar 4–5 preguntas sencillas de autoevaluación que deben ser suministradas al final del artículo.

2. Caso Clínico Comentado Interactivo

El objetivo primario de **Respirar** es educativo, por consiguiente **los casos deben ser escogidos por su importancia clínica y el valor educativo** y no por su rareza. Los artículos de casos clínicos interactivos y comentados no deben exceder las 3000 palabras (excluyendo referencias, tablas y figuras) y se debe hacer pleno uso de los estudios complementarios, mediciones, resultados de laboratorio e imágenes de pruebas diagnósticas. El caso debe ser presentado en una manera cronológica, esparcido con preguntas y respuestas explicativas relacionadas con los datos disponibles en la literatura. El artículo debe concluir con una discusión sencilla del caso con preguntas o mensajes relacionados al mismo. Las referencias deben ser limitadas hasta un máximo de 4. Esta guía es similar a la que se utiliza en la revista educativa *Breathe* de la ERS.

3. Artículo Comentado Interactivo

La sección de artículos comentados de la Revista **Respirar** de ALAT está diseñada para **destacar y discutir un estudio relevante de reciente publicación**. El análisis debe ser breve (me-

nos de 700 palabras) y estructurado. Éste debe incluir un título que proporcione detalles sobre el trabajo, como por ejemplo la razón por la que produce el mismo o el área de controversia. Una breve introducción de dos oraciones, debería declarar la exposición razonada para el estudio. Esto debe ser seguido de un contorno de los métodos, resultados y conclusiones del estudio, y finalmente un comentario editorial (que debería constituir el 30–50% de la cuenta de palabra total) y un mensaje de una oración. Las referencias deben ser limitadas hasta un máximo de 4. Esta guía es similar a la que se utiliza en la revista educativa *Breathe* de la ERS.

4. Carta de los Lectores

La sección de carta de los lectores de la Revista **Respirar** de ALAT está diseñada para dar la oportunidad a los lectores a realizar una discusión o comentario estructurado sobre alguno de los casos clínicos o artículo comentado en ediciones anteriores de la Revista.

El análisis debe ser corto (menos de 200 palabras) y estructurado. Éste debe incluir el título del caso o artículo a comentar, detalle de su publicación y proporcionar un razonamiento documentado de la discusión, como por ejemplo la razón por la que se produce el mismo, o el área de controversia. Las referencias deben ser limitadas hasta un máximo de 2.



Newsletter Científico de ALAT

respirar



Asociación Latinoamericana de Tisiología
Asociación Latinoamericana de Neumología

Publique con nosotros
Envíenos sus documentos a través del sistema de carga de artículos para Respirar ALAT.
Todos los documentos enviados son sometidos a revisión por pares previo aceptación para su publicación.



ENVÍE AQUÍ SU ARTÍCULO

11



CONGRESO ALAT

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

¡México nos espera!

www.alatorax.org

Mantente en contacto

Asociación Latinoamericana de Tórax
Associação Latino–americana do Tórax

Secretaría ALAT

Laura Iturbe

secretaria@alatorax.org

11^{er} Congreso ALAT 2018, México

<http://www.alat2018.mx>

<http://www.alatorax.org>