



ALAT

Presidente	Dr. Mauro Zamboni	BRASIL
Presidenta Electa	Dra. Ma. Victorina López	URUGUAY
Secretario Ejecutivo	Dr. Miguel Abidon Aidé	BRASIL
Tesorera	Dra. Alejandra Rey	URUGUAY
Presidente pasado	Dr. Rogelio Pérez Padilla	MEXICO

Comité editorial de Respirar | ALAT

Dr. Rogelio Pérez Padilla
Dra. María Montes de Oca
Dra. Alejandra Rey

Departamentos científicos

- > Asma
- > Circulación pulmonar
- > Cirugía torácica
- > Endoscopia
- > Enfermedades intersticiales
- > EPOC
- > Fisiopatología
- > Infecciosos
- > Medicina crítica
- > Oncología torácica
- > Pediatría
- > Tabaquismo
- > Tuberculosis

¿Es importante el género en la Fisiopatología de la EPOC?

La influencia del género sobre algunas expresiones clínicas y características funcionales en pacientes con EPOC es un área que ha recibido gran atención en los últimos años. Algunos estudios sugieren que las mujeres tienen mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos del humo del tabaco y por esta razón se piensa que tendrían un mayor riesgo de desarrollar EPOC. Por otra parte, en pacientes con EPOC, las mujeres comparadas con los hombres tienen mayor frecuencia y severidad de síntomas respiratorios, peor calidad de vida, mayor ansiedad y depresión, pero aparentemente mejor sobrevida.

En este número de la revista educativa de ALAT, Respirar, hemos querido presentar dos artículos comentados de reciente publicación que exploran dos aspectos diferentes de la EPOC en los que se evalúa la influencia del género. El Dr. Miguel Ángel Bergna de Argentina nos presenta un análisis sobre un estudio realizado con la finalidad de evaluar la evolución de la función pulmonar en sujetos sanos y fumadores, que a diferencia del clásico estudio de Fletcher y Peto incluye una importante población femenina. Por otra parte la Dra. María Victorina López de Uruguay realizó el análisis de un trabajo que estudia las diferencias de género en el fenotipo de enfisema en individuos fumadores sin EPOC. Ambos trabajos proporcionan novedosa información sobre la influencia del género en diferentes aspectos de la fisiopatología de la EPOC.

El Departamento de EPOC de ALAT agradece la colaboración de estos colegas e invita al resto de sus asociados a contribuir con esta revista de educación médica continua.

María Montes de Oca
del Comité editorial de Respirar

Contenido

<i>Necesidad de biomarcadores para definir exacerbación de la EPOC</i>	2
<i>Una nueva mirada sobre la historia natural de la obstrucción crónica al flujo aéreo.</i>	
<i>Análisis de una cohorte</i>	5
<i>Diferencias por género en el fenotipo de enfisema en fumadores sin limitación al flujo aéreo</i>	6
<i>Quimioterapia versus tratamientos paliativos para carcinoma de células pequeñas (CCP) en estadio extendido</i>	7
<i>Hallazgos tomográficos en neumonía intersticial usual con confirmación histológica y su evaluación como predictores de mortalidad</i>	8
2010: Año del Pulmón	9
<i>Caso Clínico Comentado. Neumonía intersticial usual asociada a artritis reumatoide</i>	10

Necesidad de biomarcadores para definir exacerbación de la EPOC

Autora: Dra. María Montes de Oca.

Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela
Directora Departamento EPOC-ALAT
Correspondencia: Dra. María Montes de Oca
montesdeoca.maria@gmail.com

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** es el problema respiratorio de **mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo**, a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible (1–4). La enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo de la función pulmonar y la recurrencia de episodios de empeoramiento agudo de los síntomas llamadas exacerbaciones (5–7).

En general se define exacerbación de la EPOC (E-EPOC) como el **cambio agudo de la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, tos, expectoración o cualquier combinación de estos síntomas, lo cual requiere una intervención terapéutica o un cambio en la medicación habitual del paciente** (6). Estos eventos tienen gran importancia en la morbi-mortalidad de la enfermedad y su frecuencia se ha relacionado con la severidad de la EPOC (5,6).

También se ha propuesto otro tipo de definición para la E-EPOC que tiene como base la utilización de recursos sanitarios (visita no programada, cambios o incremento en el uso de medicación, uso de antibiótico o esteroides orales y admisión hospitalaria) (7). La utilización de los recursos sanitario en la EPOC puede variar ampliamente y depende de factores como el acceso que tienen los sujetos a los mismos. Por esta razón resulta muy difícil estandarizar E-EPOC este tipo de definición, lo que lleva a un mayor uso de la definición basada en los síntomas.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados para lograr una definición más objetiva de E-EPOC, la realidad es que sigue siendo un área de controversia. Definir la E-EPOC únicamente en función de los síntomas o el uso de recursos sanitarios implica definitivamente la utilización de criterios subjetivos, por parte del paciente o del médico. La falta de una definición objetiva crea dificultades tanto en la práctica clínica como en la investigación, porque sin ella la distinción entre exacerbación y variación diaria de los síntomas no es fidedigna. Existe entonces una clara necesidad de una prueba diagnóstico o "**biomarcador**" en la EPOC que nos ayude objetivamente a confirmar que los cambios en los síntomas respiratorios corresponden a una exacerbación de la enfermedad y no son variación cotidiana de los mismos. Por otra parte, los biomarcadores no solo podrían ayudar a distinguir entre la EPOC estable y exacerbada, si no también podrían proporcionar información pronóstica.

Inflamación durante la exacerbación de la EPOC

Varios estudios indican que las exacerbaciones frecuentes en la EPOC se asocian con un deterioro más acelerado de la función pulmonar, peor calidad de vida, mayor inflamación sistémica y de la vía aérea y peor sobrevida (figura 1) (8–17). Aunque se asume que las E-EPOC se asocian con mayor inflamación bronquial, a menudo es complejo demostrar esto por las dificultades que implica tomar muestras histológicas durante estos eventos.

Los mecanismos patogénicos de la E-EPOC no están bien definidos. La mayoría de la evidencia sugiere que algunos disparadores como bacterias, virus o estímulos no infecciosos como la contaminación ambiental, activan el factor de transcripción nuclear (NF)-κB de las células epiteliales y los macrófagos. Como

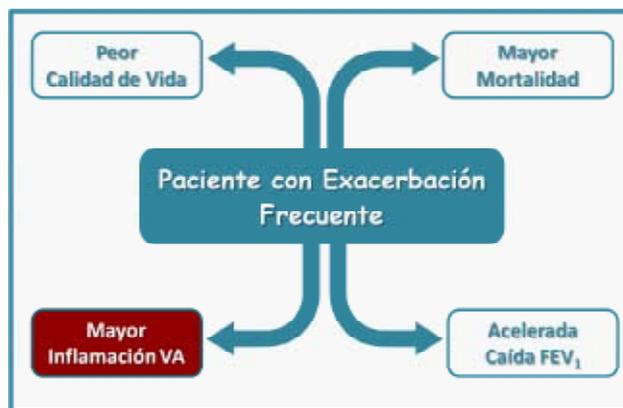


Figura 1. Consecuencia de las exacerbaciones en la EPOC

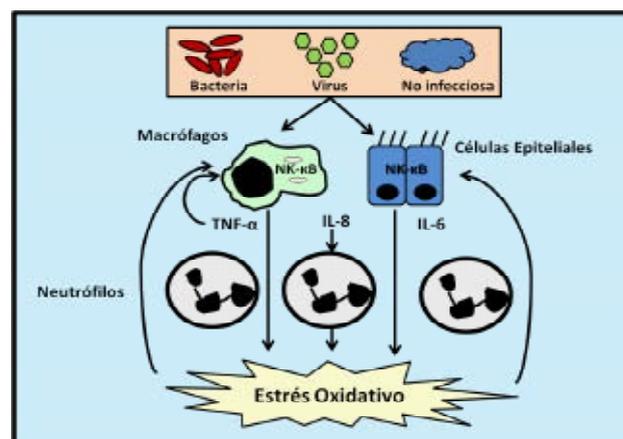


Figura 2. Mecanismos patogénicos en la exacerbación de la EPOC

consecuencia de esto aumenta el número de neutrófilos en la vía aérea y se liberan citocinas inflamatorias, particularmente interleucina 6 (IL-6), IL-8, y factor de necrosis tumoral que amplifican el proceso inflamatorio y generan estrés oxidativo (figura 2). En un estudio de seguimiento de tres años, Fujimoto y colaboradores (12) analizaron el número de células inflamatorias y los niveles de marcadores inflamatorios en esputo de pacientes con EPOC en fase estable y durante la exacerbación. Los resultados indican que la E-EPOC se asocia a un incremento del proceso inflamatorio de la vía aérea mediado por neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, IL-8 y RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) (12).

Por otra parte existen evidencias de afectación sistémica durante la E-EPOC (14–16,18,19). Algunos estudios han evaluado la respuesta inflamatoria sistémica durante la E-EPOC y su relación con los cambios clínicos y funcionales (15,17–19). Hurst y colaboradores (15) analizaron 36 biomarcadores séricos en 90 pacientes con EPOC durante su fase estable y agudizada. Los re-

sultados indican incremento en los niveles de varios biomarcadores (PCR, MPIF-1, IL-6, PARC, adiponectin, entre otros) durante la exacerbación comparado con los valores basales de los mismos pacientes. Entre estos la PCR fue el biomarcador que mostró mayor utilidad diagnóstica (15).

Utilidad de los biomarcadores en la EPOC exacerbada

El uso de biomarcadores para evaluar la inflamación de la vía aérea es un proceso difícil. Por lo general involucra realizar procedimientos invasivos para tomar las muestras de lavado bronquiolo alveolar o biopsia de mucosa bronquial, por esto su uso es limitado. Por otra parte, el análisis de otro tipo de muestra como el esputo o aire exhalado es complejo y los resultados son inconsistentes. Esto ha llevado a prestar gran atención al análisis y la búsqueda de marcadores sistémicos. Algunos estudios han evaluado los cambios de diferentes marcadores plasmáticos entre la fase estable y agudizada de la enfermedad (14–16). El uso entonces de estos biomarcadores estaría fundamentalmente dirigido a mejorar la definición de la E–EPOC y determinar su pronóstico. En otras palabras se puede decir que la determinación de marcadores sistémicos en la E–EPOC busca los siguientes objetivos:

1. *Objetivizar el diagnóstico de E–EPOC.*
2. *Evaluar la severidad de la E–EPOC y la etiología.*
3. *Evaluar el curso o pronóstico de la E–EPOC.*

Uso de biomarcadores en el diagnóstico de la E–EPOC

La medicina es una ciencia de probabilidades. Una prueba diagnóstica ayuda a estimar la probabilidad que tiene una persona de presentar una enfermedad. La **sensibilidad** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo (verdaderos positivos), es decir la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga en la prueba diagnóstica un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Por otra parte la **especificidad** es la probabilidad de clasifi-

car correctamente a un individuo sano (verdaderos negativos), es decir, la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos (tabla 1).

A pesar de la gran necesidad que existe de contar con una prueba diagnóstica (sensible y específica) que ayude a diferenciar la EPOC estable de la exacerbada, los trabajos realizados en esta área son limitados. Probablemente el estudio más extenso es el de Hurst y colaboradores (15). En este se evaluó la utilidad diagnóstica en la E–EPOC de 36 biomarcadores séricos. Entre ellos el marcador que mostró la mejor selectividad para confirmar el diagnóstico de la E–EPOC fue la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, esta por sí sola no fue lo suficientemente sensible ni específica para hacer el diagnóstico del evento. En la tabla 2 se muestra el valor diagnóstico que tendría el punto de corte más utilizado en la práctica clínica para la PCR (5 mg/L) para confirmar la E–EPOC, así como los valores necesarios de PCR para conseguir un 90% de sensibilidad o especificidad diagnóstica (15). El mismo estudio también demostró que la combinación de PCR con cualquiera de los síntomas cardinales de la E–EPOC (empeoramiento de la disnea, aumento del volumen o cambio de coloración del esputo) aumentaba significativamente el área bajo la curva (0.88, 95% IC 0.82–0.93; p < 0.0001) para el diagnóstico de E–EPOC (15). Esto indica que en presencia de uno de estos síntomas un nivel de PCR \geq 8 mg/L tendrá 95% de especificidad y 57% de sensibilidad diagnóstica para la E–EPOC (15).

Uso de biomarcadores para evaluar la severidad de la E–EPOC y la etiología

Muy pocos estudios han evaluado la relación entre niveles séricos de biomarcadores y los indicadores clínicos de severidad de la E–EPOC (15). La escasa información disponible sugiere que no hay relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y los índices clínicos del evento, por lo que no es posible determinar la gravedad de la exacerbación a través de los niveles séricos de ningún biomarcador. Aunque existen evidencias que sugieren la posible asociación entre niveles séricos de algunos marcadores inflamatorios y la presencia de infección bacteriana durante la E–

Tabla 1.

Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)
Sensibilidad = $\frac{VP}{VP + FN}$		Especificidad = $\frac{VN}{VN + FP}$

Tabla 2.

Sensibilidad y especificidad de la PCR en el diagnóstico de la exacerbación de la EPOC Hurst y colaboradores (15)

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PCR 2.3 mg/L	90	29
PCR 5 mg/L	74.4	57.5
PCR 27.6 mg/L	40	90
PCR \geq 8 mg/L + 1 Síntoma	57	95

POC, no es posible decir que con el uso de algún biomarcadores se pueda identificar la causa de la E-EPOC (16,20).

Uso de biomarcadores para evaluar el curso o pronóstico de la exacerbación de la EPOC

Algunos estudios han evaluado la evolución de los cambios clínicos, funcionales y de los marcadores inflamatorios durante la recuperación de la E-EPOC (15,18,19,21). En pacientes hospitalizados por E-EPOC severa se ha observado disminución progresivamente de los niveles de algunos marcadores inflamatorios en el curso de la recuperación de la exacerbación (15,18,19,21). La relación entre los cambios de los marcadores inflamatorios y la evolución de los parámetros clínicos ha mostrado resultados contradictorios (15,19). Pinto-Plata y colaboradores reportaron una relación significativa entre los cambios observados en la disnea y el descenso en los niveles de IL-6 e IL-8, así como entre los cambios del FEV1 y los niveles de IL-6 y TNF- α (19). En contraste, otros autores en una publicación reciente no muestra relación alguna entre la progresión de los marcadores inflamatorios con los parámetros de mejoría clínica y funcional (15). Las evidencias entonces son insuficientes para establecer el valor pronóstico que tienen estos marcadores para predecir el curso de la E-EPOC.

Conclusiones

En la práctica clínica es frecuente el uso de biomarcadores en el diagnóstico de diferentes patologías como por ejemplo la cardiopatía isquémica. Existe una clara necesidad de una prueba diagnóstica o biomarcador que ayude a diferenciar entre la E-EPOC y la variabilidad diaria de los síntomas respiratorios en pacientes con EPOC. Importantes esfuerzos se han realizado en este sentido, sin embargo hasta la fecha solo la PCR en combinación con algún síntoma cardinal de E-EPOC ha mostrado tener alguna utilidad diagnóstica. No existen suficientes evidencias que avalen el uso de algún tipo de biomarcador para determinar la etiología o gravedad de la exacerbación, así como el pronóstico de la misma.

Puntos claves (biomarcadores en la E-EPOC)

- Las exacerbaciones son eventos frecuentes en la EPOC.
- Existe una clara necesidad de una prueba diagnóstica o "biomarcador" que ayude a confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad del evento.
- Varios biomarcadores locales y sistémicos se elevan durante la E-EPOC.
- La presencia de síntomas más PCR ≥ 8 mg/L ayuda a diferenciar la E-EPOC de la Variabilidad Diaria de los síntomas.
- Los biomarcadores plasmáticos No son útiles para predecir la gravedad del evento.
- Los marcadores inflamatorios mejoran en la recuperación de la E-EPOC, pero su valor pronóstico es controversial.

Referencias

1. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741-750.
4. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:554-564.
5. de Oca MM, Tálamo C, Halbert RJ, et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) study. *Chest* 2009; 136:71-78.
6. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.
7. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398S-401S.
8. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:586-590.
9. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852.
10. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
11. Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
12. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25:640-646.
13. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-355.
14. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
15. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:867-874.
16. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:664-667.
17. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-200.
18. Koutsokera A, Kiroopoulos TS, Nikoulis DJ, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med* 2009; 103:919-926.
19. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 13:37-43.
20. Hurst JR, Wilkinson TMA, Perera WR, et al. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127:1219-1226.
21. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EF. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101:2409-2415.

Una nueva mirada sobre la historia natural de la obstrucción crónica al flujo aéreo. Análisis de una cohorte



Artículo original

Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:3–10.

El clásico análisis de Fletcher y Peto mostró la evolución de la función pulmonar en sujetos sanos y fumadores y fue la base de la estimación del beneficio de las diferentes intervenciones terapéuticas sobre la EPOC¹. Este estudio revisa las clásicas conclusiones de Fletcher y Peto a la luz de un análisis de la cohorte de los descendientes del estudio de Framingham, superando las limitaciones del estudio original y abriendo nuevos interrogantes sobre la forma de valorar la relación de la EPOC con la edad y el género, así como el efecto de la cesación tabáquica sobre la maduración y declinación funcional del pulmón.

Pacientes y Métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los datos de todos los descendientes de la cohorte prospectiva de Framingham; que tuvieron dos o más espirometrías válidas durante los 26 años de seguimiento.

La cohorte comenzó entre 1971 y 1975 incluyendo 5124 personas hijas de los participantes del estudio de Framingham, que comenzó en 1947. Fueron examinados cada 4 a 7 años hasta 1997. Se utilizó un espirómetro Collins de campana sellada por agua, bajo los estándares y procedimientos de la ATS². No se efectuaron espirometrías post broncodilatador.

El hábito tabáquico se dividió entre los que fumaron durante el periodo de estudio, los que nunca fumaron y un grupo de otros fumadores (nuevos, ex fumadores y fumadores intermitentes), según el interrogatorio. Se consignaron los síntomas respiratorios, tos y expectoración.

Resultados

Un total de 4391 personas cumplieron los requisitos de tener por lo menos 2 espirometrías a lo largo del seguimiento; 2121 varones y 2270 mujeres. La situación frente al tabaco fue: 754 fumadores continuos, 1578 nunca fumaron y 2.059 otros fumadores: 1924 ex fumadores, 83 intermitentes, 52 comenzaron a fumar. La edad promedio de comienzo del hábito tabáquico fue de 17.5 en varones y 18.8 en mujeres. La declinación del FEV1 fue de 19,6 y 17,6 vs 38,2 y 23,9 ml/año, varón/mujer, fumadores/no fumadores, respectivamente ($p=0,001$).

Conclusiones

Las mujeres sanas que nunca fumaron alcanzan un crecimiento pulmonar más temprano que los hombres y tienen una leve (no significativa) declinación menor que ellos. El tabaquismo produce una declinación de la función pulmonar en ambos sexos.

El grupo de susceptibles al tabaco es identificado por la pérdida de función pulmonar en la espirometría basal o de seguimiento, o la presencia de síntomas respiratorios.

El cese tabáquico mejora la pérdida de función pulmonar, cuanto más temprano, en mayor medida.

Comentarios del Editor

La curva de Fletcher y Peto es el paradigma de la evolución de la función pulmonar con respecto a la edad y al hábito tabáquico¹. Sin embargo, tiene limitaciones como que no incluye mujeres, las edades están entre 35 y 59 años, el seguimiento duró sólo 8 años y la espirometría no estaba aún estandarizada². No obstante los conceptos de la pérdida de función pulmonar con el envejecimiento y la pérdida mayor de los fumadores son conceptos que se mantienen en el presente trabajo. Los principales aportes del análisis de este estudio fueron: que las mujeres no fumadoras lograron una maduración pulmonar antes que los varones y su tasa de declinación fue levemente, pero no significativamente inferior. El hábito tabáquico acelera la caída del VEF1 en ambos géneros. La presencia de síntomas respiratorios identifica al grupo de fumadores susceptibles, que fueron el 24% de las mujeres y el 33% de los varones fumadores. La tasa de declinación del FEV1 de los que cesaron el tabaquismo antes de los 30 años fue igual a los que nunca fumaron y la de los que cesaron después de los 40 años fue mayor y no significativamente diferente a los que continuaron fumando. Los varones mostraron un pico de FEV1 a los 23 años y las mujeres un *plateau* que duró hasta los 40 años. El pico de crecimiento del FEV1 se vio disminuido en los varones que fumaron, y no en las mujeres. Este estudio confirma los hallazgos de Fletcher y Peto agregando datos sobre el género femenino, el crecimiento y envejecimiento del pulmón en ambos géneros, y los cambios que produce el hábito de fumar y la cesación tabáquica sobre la evolución de la función pulmonar, planteando que determinar la evolución de la función pulmonar en la salud y la enfermedad, será importante a la hora de evaluar intervenciones terapéuticas que traten de modificar el curso natural de la EPOC.

Miguel Angel Bergna, Buenos Aires. Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645–1648.
2. American Thoracic Society. ATS statement—Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:831–838.

Diferencias por género en el fenotipo de enfisema en fumadores sin limitación al flujo aéreo



Artículo original

Sverzellati N, Calabrò E, Randi G, La Vecchia C, Marchianò A, Kuhnigk JM, Zompatori M, Spagnolo P, Pastorino U. Sex differences in emphysema phenotype in smokers without airflow obstruction. *Eur Respir J*. 2009;33:1320-8.

El objetivo de este estudio es determinar, en una población de fumadores sin limitación al flujo aéreo, si existen diferencias por sexo en el grado de enfisema y su relación con edad, historia de tabaquismo y deterioro funcional.

Pacientes y Métodos

Se evaluaron 1011 individuos de la cohorte del estudio poblacional para (*screening*) de cáncer de pulmón: *Multicentric Italian Lung Detection* (MILD, Milan, Italy) del *National Cancer Institute*. A todos los individuos con edad ≥ 49 años, fumadores o exfumadores, pack-yrs ≥ 20 , se les realizó una espirometría (sin broncodilatadores), un cuestionario sobre características sociodemográficas e historia de tabaquismo y una tomografía computadorizada con multidetectores (MDCT).

Se excluyeron los individuos con relación FEV1/FVC <0.7 (diagnóstico de EPOC según criterio GOLD).

Resultados

Se incluyeron 957 individuos, 614 del sexo masculino (58.1 ± 5.9 años). Las mujeres presentaron menor edad, índice de masa corporal (IMC) y consumo de tabaco.

Se comprobó en mujeres en relación a los hombres, similar valor de FEV1% pred ($p=0.22$), mayor FVC %pred ($p<0.0001$) y menor FEF 25-75% pred ($p<0.0001$) y FEV1/FVC ($p=0.03$). Los hombres presentaron menor valor de CVF %pred (-7.45% ;

95% CI -9.66 - -5.24 ; $p<0.0001$) y mayor de FEF25-75% (%pred) ($+0.90\%$; 95% CI 0.07 - 1.04 ; $p<0.0001$).

La extensión del enfisema fue menor en mujeres, en todo el pulmón, a nivel central y en la periferia medida por MDCT ($p<0.0001$).

El análisis multivariado mostró interacciones significativas de sexo con edad, FEV1 %pred y IMC. La proporción de enfisema aumentaba con la edad y el descenso de FEV1% en ambos sexos pero más en mujeres, de manera tal que en mujeres por encima de los 68 años o en aquellas con FEV1 $<75\%$, no existía diferencia en la extensión total del enfisema en relación a los hombres; en tanto que el aumento de enfisema que acompaña al descenso del IMC fue mayor en el sexo masculino.

Se observó una interacción entre sexo y paquetes año, pero no con el estado de fumador actual.

Conclusiones

Este estudio mostró diferencias de género en el fenotipo de enfisema en individuos fumadores sin EPOC.

Comentarios del Editor

La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en mujeres se encuentra en aumento y en Estados Unidos ha sobrepasado la mortalidad por esta causa en hombres. Esta situación podría explicarse por el aumento del consumo de tabaco en mujeres y una posible mayor susceptibilidad al mismo. También podrían contribuir diferencias biológicas en el tamaño del pulmón y de las vías aéreas entre ambos sexos. Existe una diferencia en la presentación estructural por género en pacientes con EPOC: según datos de Martínez et al. provenientes del *National Emphysema Treatment Trial* (NETT), las mujeres tienen más enfermedad de vía aérea periférica, menor enfisema y a predominio central. Por su parte Dransfield et al encuentran que las mujeres presentan menos enfisema a todos los niveles de severidad de la enfermedad. El presente estudio de Sverzellati et al., estudia la presentación por sexo del enfisema de diagnóstico tomográfico en pacientes sin EPOC. En una cohorte poblacional para tamizaje (*screening*) de cáncer de pulmón (Estudio MILD) estudia fumadores y exfumadores de 49 años y más, de más de 20 paquetes/año, sin EPOC, con MDCT, cuestionario y espirometría y encuentra una distribución por género del enfisema por tomografía que predomina en hombres en forma global, a nivel central y periférico. También encuentra que esta variación por género disminuye en mujeres a edades mayores y con mayor obstrucción y se acentúa al disminuir el IMC en hombres. Las variaciones encontradas en el fenotipo de enfisema en individuos fumadores no EPOC sugiere una diferencia por sexo en el daño pulmonar inicial producido por el tabaco en hombres y mujeres.

Maria Victorina López, Montevideo, Uruguay.

BIBLIOGRAFÍA

- Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *MMWR, Surveill Summ* 2002;51:1-16.
- Becklake M, Kauffmann F. Gender differences in airway behavior over the human life span. *Thorax* 1999; 54:1119-38.
- Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2003; 21: 1017-1023.
- Martínez F, Curtis J, Sciruba F, Mumford J, Giardino N, Weimann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 243-52.
- Dransfield M, Washko G, Foreman M, San José Estepar R, Reilly J, Bailey W. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest* 2007; 132: 464-70

Quimioterapia versus tratamientos paliativos para carcinoma de células pequeñas (CCP) en estadio extendido



Artículo original

Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Pelayo M, Gallego O, Bonfill X, Agra Y. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD001990

Entre el 60 a 70% de los CCP presenta un estadio extendido al momento de su diagnóstico. Las perspectivas de sobrevida son muy bajas con esquemas actuales de quimioterapia. Resulta controversial la indicación de un tratamiento para este tipo de tumores, debido al elevado índice de fracaso terapéutico y efectos adversos de las drogas administradas.

Pacientes y Métodos

El presente estudio consistió en una búsqueda exhaustiva de datos y el contacto con expertos para identificar cuatro ensayos que evaluaron la eficacia de la primera y segunda línea de quimioterapia, comparándolo con cuidados paliativos y con placebo.

Resultados

Dos estudios, Kokron 1977 y 1982 (34 y 32 pacientes con enfermedad extendida respectivamente) compararon la primera línea de quimioterapia con ifosfamida, observándose una prolongación de la sobrevida (80 días promedio) para el grupo que recibió la quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron tratamiento sintomático. En el grupo de pacientes que recibió ifosfamida la toxicidad hematológica estuvo presente en el 94% de los pacientes, ninguno tuvo respuesta completa del tumor, el 47% sólo una respuesta parcial. En dichos estudios no se analizó la calidad de vida de los pacientes.

Otros dos estudios analizaron la efectividad de la segunda línea de quimioterapia. Spiro 1989 analizó 192 pacientes que habían recibido quimioterapia de primera línea y por recaída de su enfermedad recibieron una segunda línea (metotrexate-doxorubicina) y 198 pacientes que sólo recibieron tratamiento sintomático, observándose una sobrevida más prolongada a favor del primer grupo de pacientes (mediana > 63 días, $p < 0.001$) que previamente habían recibido 4 ciclos de primera línea, en lugar de 8 ciclos. No fue evaluada la toxicidad de la medicación y la calidad de vida de los pacientes. La respuesta total del tumor en el grupo activo fue de 22.3% (parcial y completa). O'Brien 2006 evaluó a 141 pacientes (tratados con cisplatino o carboplatino y etopósido en la primera línea de quimioterapia) con recaída, observán-

dose un incremento de la sobrevida en pacientes tratados con topotecan (mediana > 84 días, log-rank $p: 0.01$) en comparación de aquellos que tratamiento sintomático.

Dicha diferencia fue preservada en el subgrupo de mujeres, pacientes con intervalo libre de tratamiento < 60 días, *performance status*: 2, y presencia de metástasis hepática. La respuesta completa (7% vs. 0%) y la toxicidad fueron mayores (61% presentó neutropenia, 38% trombocitopenia, 25% anemia) en el grupo de pacientes tratados activamente.

Se evaluó la calidad de vida a través de un cuestionario (*Euro QoL- 5 Dimensions Health questionnaire*) con una diferencia favorable al grupo de topotecan.

Conclusiones

Los estudios mencionados que compararon quimioterapia de primera línea con placebo mostraron un aumento modesto en la sobrevida, sin respuesta completa del tumor, con una toxicidad importante. Menos beneficio se observó con el empleo de una segunda línea de quimioterapia. Seguramente el beneficio de la misma está relacionado con la extensión de la recaída, con el *performance status* del paciente y el tipo y números de ciclos de primera línea de quimioterapia.

En conclusión esta revisión halló que la quimioterapia aumentó de manera modesta la sobrevida de pacientes con CCP (ES) tanto al momento del diagnóstico como de su recaída. Aquellos pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento notaron una mejoría en la calidad de vida, sin embargo se desconoce el efecto sobre la misma para aquellos que sólo recibieron tratamiento de primera línea.

Comentarios del Editor

El cáncer de pulmón de células pequeñas es un tumor muy agresivo, propenso a presentar metástasis a corto plazo, y alta tasa de mortalidad. El tratamiento sistémico con etopósido más un agente de platino es considerado como tratamiento de primera línea para el CCP desde la década de 1980. Tres ensayos clínicos aleatorizados presentado recientemente demostraron la superioridad de los nuevos regímenes más etopósido y cisplatino. En pacientes con estadio limitado (LS) la combinación de radioquimioterapia ofrece altas tasas de respuesta completa y curas potenciales. El empleo de la radioterapia en las últimas décadas incluye el uso de la radioterapia torácica hiperfraccionada acelerada en LS. Irradiación craneal profiláctica, previamente recomendada para los pacientes con enfermedad LS, recientemente han demostrado beneficio a personas con estadio extendido (ES). En la actualidad existe poca evidencia acerca de los beneficios del empleo de una segunda línea de quimioterapia en pacientes con recaídas. Topotecan sigue siendo la única droga aprobada para la enfermedad recurrente. Amrubicina como agente único ha demostrado beneficios en ensayos clínicos de fase II.

Pablo Jordán y Silvia Quadrelli, Argentina

BIBLIOGRAFÍA

1. Kokron O, Titscher R, Micksche M, Cerni C, Wrba H. Clinical experiences with Holoxan in small cell carcinoma of the bronchus (authors transl). *Osterreichische Kneipp Magazin* 1977; 15:103-8.
2. Kokron O, Micksche M, Titscher R, Wrba H. Ifosfamide versus ifosfamide + CCNU in the treatment of inoperable small cell lung cancer. A clinical study. *Onkologie* 1982;56:56-9.
3. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, Ash CM, Quinn H, Harper PG, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *British Journal of Cancer* 1989; 59:578-83.
4. O'BrienMER, CiuleanuTE, TsekovH, Shparyk Y, CuceviaB, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24:5441-7

Hallazgos tomográficos en neumonía intersticial usual con confirmación histológica y su evaluación como predictores de mortalidad



Artículo original

Sumikawa H, Johkoh T, Colby T.V, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Muller N.L. Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia. Relationship to survival. Am J Respir Crit Care Med 2008;177: 433-439.

La tomografía computadorizada de alta resolución (TACAR) es útil para permitir la diferenciación entre **neumonía intersticial usual (NIU)** y otras **neumonías intersticiales idiopáticas (NII)**. Para ello se han establecido hallazgos tomográficos que definen una TACAR como característica de NIU: opacidades reticulares, panel de abejas, opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias por tracción con distorsión de la arquitectura y predominio periférico y basal. Sin embargo, no todos los pacientes con diagnóstico clínico de FPI y diagnóstico histológico de NIU presentan una TACAR característica. El objetivo de este estudio es describir los hallazgos en la TACAR en NIU y evaluar la correlación entre estos hallazgos y la mortalidad.

Pacientes y Métodos

Se incluyeron 98 pacientes (71 hombres, edad media 63 años) con diagnóstico histológico de NIU definida y diagnóstico clínico de FPI. La media de seguimiento fue de 79 meses para todos los casos. Hubo 46 muertes y 10 pérdidas de seguimiento. Dos observadores independientes evaluaron la presencia, extensión y distribución de los hallazgos tomográficos y luego clasificaron cada caso en una de las siguientes categorías: (1) NIU definida, (2) consistente con NIU o (3) sugestivo de diagnóstico alternativo. Se utilizaron modelos de regresión proporcional de Cox multivariados y univariados para identificar hallazgos tomográficos como predictores pronósticos independientes.

Resultados

La correlación interobservador para definir la TACAR como NIU (definida o probable) o diagnóstico alternativo (neumonía intersticial no específica (NINE) o indeterminado) fue moderado ($\kappa=0.60$). Los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron opacidades en vidrio esmerilado (24.4%) y opacidades reticulares intralobares (11,8%). De los 98 casos 33 fueron clasificados como

NIU definida, 36 como consistente con NIU y 29 como sugestivo de diagnóstico alternativo (21 con TACAR sugestiva de NINE y 8 hallazgos no clasificables). La supervivencia media fue de 45.7, 57.9 y 76.9 meses, respectivamente. La diferencia en la supervivencia entre las 3 categorías no fue significativa ($p>0.05$). Los predictores pronósticos significativos fueron consolidación del espacio aéreo, panel de abejas, distorsión de la arquitectura, bronquiectasias por tracción, fibrosis y heterogeneidad. Sin embargo, en el análisis multivariado los únicos predictores de mortalidad fueron las bronquiectasias por tracción y la fibrosis.

Conclusiones

Los pacientes con FPI y patrón de NIU en la histología tienen mayor variabilidad en los hallazgos tomográficos que lo esperado. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre las distintas categorías según la TACAR. Los únicos predictores independientes de mal pronóstico fueron las bronquiectasias por tracción y la fibrosis.

Comentarios del Editor

De acuerdo con el último consenso de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS) del año 2002 el rol principal de la TACAR es discriminar pacientes con hallazgos característicos de FPI/NIU de otras NII. Los pacientes con diagnóstico clínico de FPI con TACAR característica de NIU no necesitan biopsia quirúrgica. En estudios previos se ha reportado que entre 20 y 30% de los casos de NIU no presenta hallazgos característicos en la TACAR, hallazgo similar al de este estudio en que sólo 34% tuvo una TACAR de NIU definida y 36% consistente con NIU. Con respecto a la relación entre los hallazgos tomográficos y la supervivencia, en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con TACAR características de NIU y aquellos con hallazgos no típicos. Estos resultados no coinciden con los hallazgos de Flaherty y col. quienes reportaron que el pronóstico de los pacientes con diagnóstico tomográfico e histológico era peor que en aquellos con diagnóstico histológico pero sin TACAR característica de NIU. Sin embargo, Quadrelli y col. han reportado que los pacientes con diagnóstico de NIU por biopsia o por TACAR definitiva tenían la misma supervivencia. Si bien las razones exactas de la discrepancia entre el trabajo de Flaherty y este estudio no están claras esto podría en parte ser explicado por la heterogeneidad del patrón histológico de la NIU (cantidad de focos fibroblásticos por ejemplo). En este estudio únicamente se incluyeron casos con NIU definida, excluyendo los casos con histología probable, y por lo tanto la corta supervivencia global en el grupo estudiado, incluidos los pacientes con TACAR no característica, puede estar sobreestimada. Este estudio sugiere que en los pacientes con histología definida de NIU una TACAR característica no modifica el pronóstico y que la presencia de bronquiectasias por tracción y fibrosis es el dato de mayor importancia pronóstica en la TACAR.

María Otaola, Silvia Quadrelli, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
2. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D y col. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. Chest 1999; 116: 1168-1174.
3. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA y col. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. Thorax 2003; 58: 143-148.
4. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus Histopathological Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia in the Clinical Practice: Does It Have Any Survival Difference? Respiration. 2009 Jun 19. [Epub ahead of print]

2010: Año del Pulmón

Declaratoria de diciembre de 2009



Representantes de FIRS sellando el acuerdo de lanzamiento de la campaña anual 2010 Año del Pulmón

El **Forum Internacional de Sociedades Respiratorias (FIRS)** reunido en la **40ª Conferencia Mundial sobre Salud Pulmonar de la Unión**, reconoce que: cientos de millones de personas en el mundo sufren enfermedades respiratorias, prevenibles y tratables sobre las que no se ha realizado una adecuada difusión y entiende que existe la necesidad de unificar esfuerzos para aumentar el conocimiento y actuar sobre la Salud Respiratoria.

Y DECLARA POR LO TANTO: **2010 Año de Pulmón**

SEÑALAMOS CON GRAN PREOCUPACIÓN:

Cientos de millones de personas en el mundo sufren de enfermedades respiratorias: tuberculosis, asma, neumonía, influenza, cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que afectan su vida y su respiración, 10 millones de las cuales muere al año.

Las enfermedades respiratorias crónicas representan el 4% de todas las enfermedades y causan 7% de las muertes en el mundo. Estas enfermedades afectan a todos los países y niveles socioeconómicos, pero impactan mayoritariamente sobre las personas de bajos recursos, en los extremos de la vida, jóvenes y adultos mayores y portadores de enfermedades debilitantes.

La coexistencia de enfermedades como TB y VIH-SIDA, influenza y asma, EPOC y cáncer de pulmón, aumentan la mortalidad.

El asma, la EPOC y el cáncer de pulmón, enfermedades de los países industrializados, constituyen en la actualidad un problema mayor de Salud Pública también en los países en vías de desarrollo.

Se generan costos de billones de dólares al año por pérdida de días de trabajo, utilización de recursos sanitarios y lo que es más importante disminución de la calidad de vida y muertes.

El compromiso público y político es insuficiente aún para lograr un cambio significativo del impacto de las enfermedades respiratorias.

RECONOCEMOS:

- * La respiración es fundamental para la vida, sin embargo la Salud Respiratoria no ha sido una prioridad mayor de Salud Pública.
- * El tabaco se considera aún una droga legal y el tabaquismo mata más de 5 millones de personas por año, entre ellas 1.3 millones por cáncer de pulmón y afecta a cientos de miles de individuos por exposición al humo de segunda mano.
- * No se han desarrollado en las últimas 5 décadas, nuevos fármacos para tratamiento de la TB y la vacuna que existe se desarrolló hace casi un siglo. Sin embargo cada año hay 9 millones de nuevos casos y mueren 1.7 personas por esta enfermedad, que es curable.
- * La neumonía mata más de 2 millones de niños menores de 5 años —un niño cada 15 segundos—, a pesar de que puede ser efectivamente tratada, sin costo.
- * La mayoría de las 250.000 muertes por asma se producen por falta de tratamiento adecuado
- * Aunque la EPOC será la tercera causa de muerte en el mundo en 2020, sigue siendo subdiagnosticada.
- * Casi la mitad de la población mundial habita en áreas con pobre calidad de aire.

EN ESTE 2010 AÑO DE PULMÓN CONVOCAMOS A NUESTROS ASOCIADOS A:

- * Ofrecer el apoyo a las más de 160 naciones que han ratificado el Primer Tratado Internacional sobre Salud Pública —el Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para Control de Tabaco— y solicitar que lo ratifiquen quienes aún no lo han hecho.
- * Exigir recursos para investigación y desarrollo de herramientas diagnósticas y tratamientos, vacunas y medicinas.
- * Fortalecer los sistemas sanitarios y trabajar para una distribución más equitativa de los recursos.
- * Participar activamente en la legislación para mejorar la calidad del aire.
- * Asegurar que cada trabajador de la Salud, padre, niño, maestro, empleador, referente religioso y comunitario, representantes de los medios de comunicación y autoridades de gobierno, comprendan los riesgos y síntomas de las enfermedades respiratorias y la importancia de mantener los pulmones sanos, porque la Salud Respiratoria es esencial para respirar y vivir.

ACERCA DE 2010 AÑO DE PULMÓN

El **AÑO DEL PULMÓN** es una campaña para alertar sobre la importancia de la Salud Respiratoria, generar apoyo social y político para la prevención y tratamiento de las enfermedades pulmonares y estimular la investigación.

MAYOR INFORMACIÓN: www.yearofthelung.org

Neumonía intersticial usual asociada a artritis reumatoide

Autoras: Gabriela Tabaj, Valentina Di Boscio.

Hospital Británico de Buenos Aires
Correo electrónico: gabrielatabaj@gmail.com

Paciente masculino de 76 años que consulta por cuadro de tres meses de evolución caracterizado por disnea progresiva hasta clase funcional II.

Como antecedentes de relevancia: es ex tabaquista de 10 paq/año, sufre arritmia, por lo que recibió amiodarona durante dos años hasta hace más de 15 años.

Jubilado en 1993 (administrativo).

Vacunado contra neumococo e influenza.

Examen físico: estertores crepitantes secos bibasales de tipo "velcro", sin signos de hipocratismo digital.

Laboratorio: hematocrito: 38, glóbulos blancos: 11000, plaquetas: 248.000, VSG: 80, glucemia: 87, urea: 66, creatinina: 1.31, hepatograma normal. FAN neg. Complemento: normal. AntiADN: negativo. Látex AR: negativo.

Pregunta 1.

¿Cómo describiría la tomografía de tórax? ¿Presenta patente característica de Neumonía Intersticial Usual (NIU)?

Respuesta 1.

Se observa engrosamiento de los septos interlobulillares con retículo, bronquiolectasias por tracción y espacios aéreos quísticos agrupados en panal de abejas con un predominio bibasal y subpleural. Presenta mínimas áreas de densidad en vidrio esmerilado. Estos hallazgos tomográficos son compatibles en primera instancia con NIU.

Recuerde: En aquellos pacientes que presentan hallazgos característicos de NIU en la tomografía computadorizada de alta resolución (TCAR) y un contexto clínico compatible, se puede hacer diagnóstico de NIU de manera confiable sin la necesidad de una biopsia pulmonar.

La sensibilidad y especificidad del diagnóstico radiológico de la FPI es del 78.5% y 90% respectivamente, siendo el valor predictivo positivo (VPP) 95% y el valor predictivo negativo (VPN) 73%.

Examen de Función Pulmonar:

Variable	Valores Medidos
CVF, L	2.65
CVF, %	67
VEF1, L	2.18
VEF1, %	84
VEF1/CVF, %	82
CPT, L	5.44
CPT, %	87
DLCO	16.1
DLCO, %	87
DLCO/VA (kCO)	3.58
DLCO/VA, %	102

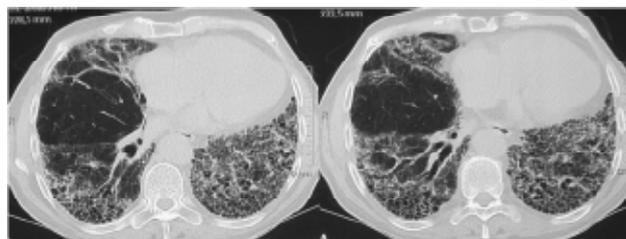
Figura 1.

Teleradiografía de tórax



Figura 2.

Tomografía computadorizada de tórax de alta resolución (TCAR)



Pregunta 2.

¿Cómo interpretaría el examen de función pulmonar?

Respuesta 2.

- Espirometría con defecto ventilatorio no obstructivo leve con CPT normal y DLCO dentro de parámetros de referencia.
- Defecto ventilatorio restrictivo moderado con DLCO dentro de los parámetros de referencia.
- Defecto ventilatorio obstructivo leve con DLCO levemente disminuida.

La respuesta correcta es la a.

Si bien la espirometría revela un efecto ventilatorio no obstructivo leve, no presenta restricción medida por volúmenes pulmonares.

Recuerde: es imprescindible la confirmación de una posible restricción pulmonar mediante la medición de volúmenes pulmonares.

Pregunta 3.

¿Cuál es su impresión diagnóstica?

Respuesta 3.

Se interpreta al paciente como una fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Debido a su estabilidad funcional se decide no iniciar tratamiento inmunosupresor y continúa con controles.

Recuerde: Para el diagnóstico de FPI en aquellos pacientes sin biopsia pulmonar deben cumplirse 4 criterios mayores y 3 menores:

Criterios mayores:

- o Exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
- o Alteraciones funcionales respiratorias (defecto restrictivo y alteración del intercambio gaseoso, aumento del (A-a)O₂ o disminución de la DLCO).
- o Alteraciones típicas en la TC de alta resolución.
- o Ausencia de alteraciones en la BTB o BAL que indiquen diagnóstico alternativo.

Criterios menores:

- o Edad superior a los 50 años.
- o Disnea de comienzo insidioso no explicada por otras causas.
- o Duración de los síntomas superior a 3 meses.
- o Crepitantes inspiratorios bibasales (secos, tipo "velcro").

Luego de un año de seguimiento, el paciente evoluciona con poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones y enrojecimiento matinal.

Se repite laboratorio: hematocrito: 38%, VSG: 98, Proteína C Reactiva: 24, FAN positivo 1/320, Anti Jo negativo, sedimento urinario normal, CK y aldolasa normales, hepatograma normal, factor reumatoideo positivo débil, anticuerpo antipéptido citrulinado positivo.

Pregunta 4.

¿Qué otros diagnósticos diferenciales deben tomarse en cuenta en este paciente?

Respuesta 4.

Ante la aparición de síntomas compatibles con artritis y la positividad de autoanticuerpos como el látex para AR y el anticuerpo antipéptido citrulinado se debe tener en cuenta la posibilidad de una artritis reumatoidea (AR) entre los diagnósticos diferenciales.

Recuerde: la AR afecta de 1 a 2% de la población general, en el 50% de los casos se observan manifestaciones extraarticulares (compromiso cutáneo, ocular, cardíaco o pulmonar). Las complicaciones pulmonares causan del 10 al 20% de las muertes relacionadas con AR.

En 10 a 20% de los casos la afectación respiratoria precede al diagnóstico de AR.

Las complicaciones pulmonares tienen peor pronóstico en hombres que en mujeres con AR.

Entre el 15-20% de los pacientes que se presentan con enfermedad pulmonar intersticial tiene una enfermedad del tejido conectivo (ETC) "oculta" o la desarrolla posteriormente. La AR es una ETC cuya complicación

pulmonar puede simular una FPI hasta tanto se manifieste la enfermedad sistémica.

Pregunta 5.

¿Cuáles son los patrones de afectación pulmonar difusa más frecuentes asociados con AR?

Respuesta 5.

En orden de frecuencia, los patrones de afectación pulmonar difusa son neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía en organización (NO).

Recuerde: en general, las NIU asociadas a AR se dan en pacientes más jóvenes que FPI y se asocian con un mejor pronóstico.

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NIU en AR.

De todas las ETC, la AR es la que presenta mayor prevalencia de NIU.

Se repiten estudios de función pulmonar:

Variables	11/2007	02/2009
CVF, L (%)	2.65 (67%)	2.40 (68%)
FEV1, L (%)	2.18 (84%)	1.84 (69%)
FEV1/CVF	82	77
CPT, L (%)	5.44 (91%)	
DLCO, %	87%	71%
kCO	3.58 (102%)	3.34 (93%)

Test de marcha de los seis minutos: recorre 540 m. Saturación basal 92%. Saturación mínima 80%.

Pregunta 6.

¿Qué otros estudios solicitaría en este paciente?

Respuesta 6.

El examen funcional revela un descenso de más de 10 puntos en el porcentaje de la DLCO, sin caída de la CVF. Presenta además desaturación durante la marcha. Con estos hallazgos, resulta mandatorio descartar la presencia de hipertensión arterial pulmonar.

Se realiza un ecocópller cardíaco que revela leve dilatación de AI, leve dilatación de cavidades derechas, DSVI conservada, Leve alteración de la función diastólica. IM leve, IT leve con PS-AP calculada de 55 mmHg.

Pregunta 7.

¿Qué otros estudios solicitaría para confirmar o descartar la presencia de hipertensión pulmonar en este paciente?

Respuesta 7.

Un cateterismo para medición invasiva de las presiones en la arteria pulmonar.

Recuerde: en los pacientes con patología pulmonar y al to pre test clínico para hipertensión arterial pulmonar, es fundamental confirmarla o descartarla mediante la medición invasiva por cateterismo.

Se realizó cateterismo para medición invasiva de presión de la arteria pulmonar: VM: 5.0 l/m, IC: 3.0 L/m, W: 8, PVC: 5, PAP: 30/14, Presión media en la arteria pulmonar: 24, RVS: 1200, RP:23.

Pregunta 8.

¿Cómo interpreta los valores obtenidos por cateterismo?

Respuesta 8.

La presión media en la arteria pulmonar es normal, así como la presión wedge o de enclavamiento.

Recuerde: para definir hipertensión arterial pulmonar debemos cumplir con los siguientes criterios:

- o Presión arterial pulmonar media > de 25 mm de Hg.
- o PCW < de 15 mm de Hg.

Discusión

Se trata de un paciente masculino de 76 años con enfermedad pulmonar difusa compatible con UIP por TC, que durante su evolución desarrolla síntomas compatibles con artritis, con péptido citrulinado positivo y signos ecocardiográficos de hipertensión arterial pulmonar.

El diagnóstico presuntivo es el de *artritis reumatoidea*.

Debemos tener en cuenta que los pacientes con enfermedad pulmonar difusa en general, hasta en el 20% de los casos presentan FAN positivo sin tener patología del tejido conectivo asociada.

En este caso es muy importante definir si presenta o no una artritis reumatoide asociada en función de las implicancias pronósticas. Los pacientes con NIU asociada a AR presentan una mayor supervivencia con progresión menor de los valores de CVP comparada con la FPI.

Con respecto al tratamiento, ya sea una FPI o una NIU asociada a AR evolucionó con un descenso de la DLCO y desaturación a la marcha, por lo que se decidió iniciar tratamiento con esteroides a dosis de 20 mg/días alternos, azatioprina, acetil cisteína y tratamiento agresivo del reflujo gastroesofágico.

Con respecto a la hipertensión arterial pulmonar, este es un ejemplo que ilustra que tanto la sensibilidad como la especificidad de la estimación de la presión pulmonar por ecocardiograma son altas para las enfermedades cardiacas y no para las enfermedades pulmonares o sistémicas. En las enfermedades pulmonares, la especificidad cae al 20%. Por lo tanto, en estos casos la ecografía no confirma ni descarta la presencia de hipertensión pulmonar y es imprescindible recurrir a mediciones invasivas de la presión arterial pulmonar.

Bibliografía

1. Antoniou K, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas N; Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-896.
2. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735-40.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304.
4. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*. 1999;116:1168-74.
5. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31:11-20.
6. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:705-11.

Preparación de artículos para Respirar

RESPIRAR es una revista educativa de ALAT que tiene como objetivo fundamentar complementar el programa de educación continua de esta 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 pertenecientes a los diferentes Departamentos 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 será estimulados a incluir figuras, flujogramas o tablas para ilustrar sus artículos. Los gráficos, diagramas y tablas deben ser realizados por el autor en casa, pero otras imágenes, como fotografías, radiografías, etc., deberían ser suministradas en formato .jpg o el formato .tif, con una resolución de > 72 puntos por pulgada (dpi) en su tamaño de impresión final. Las imágenes no deben estar integradas en el documento que contiene el texto de artículo, ellas 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 Edn. Elsevier Science, Edinburgh/Philadelphia, 2002; pp. 64–81.
3. Websites should be listed in the reference list, not in the text, and only used when an original citation is unavailable; citations should be listed as follows:
4. 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.
5. Work which has not yet been accepted for publication and personal communications should not appear in the reference list.

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 los cuales tiene sus propias características.

1. Revisiones

Los artículos de 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 para 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 interactivas 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 corto (menos 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.