



respirar

2010 | VOLUMEN 2 | NÚMERO 2

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

ALAT

Presidente	Dra. Ma. Victorina López	URUGUAY
Presidenta Electa	Dra. Ma. Montes de Oca	VENEZUELA
Secretario Ejecutivo	Dr. Fernando Descalzi	BRASIL
Tesorera	Dra. Alejandra Rey	URUGUAY
Presidente pasado	Dr. Mauro Zamboni	BRASIL

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

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-ULASTER

Hemos cumplido

EL DESAFÍO INICIAL, como decía la Dra. Alejandra Rey en nuestro número anterior, fue comenzar con esta publicación como un órgano permanente de educación y actualización de conocimientos, con el aporte de los asociados. Yo diría que el desafío mayor ha sido dar **continuidad y cumplimiento** al cronograma de esta publicación, manteniendo el **nivel académico y la participación**.

En este número, el último del año, contamos con la colaboración de colegas argentinos, a quienes agradecemos su generoso compromiso.

Invitamos entonces a que otros grupos también se entusiasmen y envíen sus trabajos a secretaria.alat@gmail.com que serán bienvenidos.

En 2011 la revista cambiará gráficamente su formato, consolidando sus objetivos: **cuatro números al año, excelente nivel y máxima integración** de los colegas de Latinoamérica.

Vale finalizar con un destacado reconocimiento al Comité Editorial por el esfuerzo sostenido en el tiempo y la energía que han puesto en su trabajo.

Dra. M^a. Victorina López Varela
Presidente de ALAT

CONTENIDO

Biomarcadores inflamatorios en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) **2**

Artículos comentados:

Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas con estadio IIIA (N2) según respuesta al tratamiento de inducción **5**

¿Es mejor la lobectomía por toracoscopia videoasistida: perioperativamente, biológicamente y oncológicamente? **6**

Caso clínico comentado. Sarcoidosis pulmonar **9**

Siempre se agradece la difusión del contenido de este newsletter y se permite su reproducción parcial únicamente 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 y la editorial. 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.

Biomarcadores inflamatorios en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Autor: Dr. Juan Antonio Mazzei.

Profesor de Medicina
Universidad de Buenos Aires - Argentina
Presidente de la Fundación Argentina del Tórax

RESUMEN

En la EPOC, los biomarcadores inflamatorios han sido estudiados a fin de establecer su utilidad en el diagnóstico, caracterización del fenotipo y estadificación durante el estado estable y las exacerbaciones de la enfermedad.

La Proteína C Reactiva (CRP), ha sido la más estudiada; como se trata de un reactante de fase aguda, segregado por los hepatocitos en respuesta a mediadores inflamatorios, no es específico de la enfermedad.

Sin embargo esta proteína, que tiene un valor potencial limitado en la estadificación, puede dar cierta información sobre el pronóstico de hospitalización y muerte.

Se ha propuesto entonces, el uso de otros biomarcadores combinados con la CRP (co-biomarcadores) que brindarían mayor información

Otros biomarcadores estudiados, son los derivados de las vías aéreas, como la proteína de la célula de Clara (CC16) y la proteína D del surfactante (SPD), aunque todavía se requieren más estudios longitudinales para que resulten aplicables a nivel clínico.

Algunos candidatos promisorios como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) la interleucina 8 (IL8), la interleucina 13 (IL13), la elastasa sérica, el péptido natriurético cerebral (BNP), etc., también han sido investigados y varios de ellos han demostrado ser útiles en ciertas circunstancias

Los estudios longitudinales en curso en pacientes con EPOC, como el ECLIPSE, destinados a identificar puntos finales subrogantes predictivos, podrían aportar en el futuro mayor información de utilidad clínica.

En conclusión, hasta el presente no existe ninguna molécula que permita aportar la información esperada, por lo que será necesario en el futuro investigar y validar nuevos biomarcadores.

Palabras clave:

Biomarcadores, EPOC, Fenotipo, Exacerbación, Proteína C Reactiva (CRP), Co-biomarcadores

OBJETIVOS

Definir biomarcadores. Identificar las características de un biomarcador ideal. Especificar la utilidad potencial de los biomarcadores en la EPOC y las características ideales de los mismos. Enumerar las biofases en que pueden ser investigados. Examinar los datos disponibles en el esputo inducido, el lavado bronquioalveolar, el condensado de aire espirado, y el aire exhalado. Discutir los candidatos potenciales derivados de la sangre en los pacientes estables y exacerbados. Analizar el estado actual de los biomarcadores en la EPOC.

INTRODUCCIÓN

La fuerza de trabajo de la ATS – ERS definió en el año 2008 a los biomarcadores como la “medición de cualquier molécula o material (por ejemplo células, tejidos) que reflejen el proceso de esta enfermedad”. Tabla 1.

Como es sabido, el diagnóstico de EPOC se realiza, de acuerdo a las guías vigentes, utilizando la tríada de síntomas, exposición a factores de riesgo y una relación FEV₁/FVC menor del 70% en la espirometría.

En todas las guías, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) expresado en porcentaje del valor predicho, se recomienda como criterio de estadificación de la severidad.

Sin embargo, el FEV₁ no refleja con exactitud la calidad de vida relacionada con la salud y es menos predictivo de la mortalidad que algunas otras mediciones como el índice BODE, propuesto en el año 2004.

Existe pues una necesidad insatisfecha de incorporar biomarcadores que puedan ayudar al diagnóstico, evaluación de la severidad, definición de los diferentes fenotipos (predominante bronquítico, predominantemente enfisematoso, exacerbados frecuente) o como punto final subrogante para estudios de investigación que permitan sustituir puntos finales clínicos y de ese modo realizar estudios de menor duración.

CARACTERÍSTICAS DE UN BIOMARCADOR IDEAL

Un biomarcador ideal debería ser confiable y reproducible, informar sobre el proceso de la enfermedad y el pronóstico, ser poco costoso, medir cambios en relación con las intervencio-

Tabla 1. Definición de Biomarcadores

La medición de alguna molécula o material —excluyendo mediciones funcionales (por ejemplo células o tejidos)— que reflejen el proceso de la enfermedad

Tabla 2. Características de un Biomarcador Ideal

- Informa sobre el proceso y pronóstico de la enfermedad
- Confiable y reproducible en la rutina clínica
- Económico
- Cambios medibles en respuesta a la intervención
- Variación diurna pequeña o nula
- Sensible y específico para la enfermedad, valores predictivos positivos y negativos altos
- Método de obtención de muestras aceptable para los pacientes

Tabla 3. Utilidad potencial de los biomarcadores para mejorar el cuidado de los pacientes

1. Detección precoz de enfermedades sub-clínicas
2. Diagnóstico de síndrome agudo o crónico
3. Estratificación del riesgo
4. Monitoreo de la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento
5. Selección del tratamiento

Tabla 4. Biofases más utilizadas para el estudio de Biomarcadores en las vías aéreas

- Espudo / Espudo inducido
- Lavado bronquioalveolar
- Condensado de aire espirado
- Aire exhalado

nes terapéuticas, tener poca o ninguna variación diurna, ser sensible, específico de la enfermedad, tener valores predictivos positivos y negativos altos y tener un método de obtención aceptable para los pacientes. Tabla 2.

Desde el punto de vista clínico los biomarcadores deberían ser humorales, obtenidos de una vena periférica, y relacionados con la presencia y/o severidad y/o evolución de la enfermedad, sensibles y específicos, reproducibles, que respondan a cambios en la condición clínica del paciente, aplicables en un amplio rango de diferentes sub-poblaciones de la enfermedad, independientes de comorbilidades, edad, sexo, etc. y si todo lo anterior estuviera adecuadamente validado, fáciles de aplicar y económicos.

UTILIDAD POTENCIAL DE LOS BIOMARCADORES EN LA EPOC

Potencialmente, los biomarcadores podrían ser útiles para la detección temprana de las enfermedades subclínicas, para el diagnóstico de los síndromes agudos o crónicos, para la estratificación del riesgo, para monitorear la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento y para seleccionar la terapéutica, todas estas condiciones podrían mejorar el cuidado de los pacientes. Tabla 3.

BIOFASES PARA EL ESTUDIO DE BIOMARCADORES

A lo largo de los últimos años los biomarcadores en la EPOC han sido estudiados en orina, gases exhalados, condensado de aire espirado, esputo, suero sanguíneo, lavado y cepillado nasal, lavado broncoalveolar, biopsia nasal y/o bronquial. Tabla 4. Cada una de estas biofases tienen una invasividad creciente.

Existen muchos estudios de biomarcadores en esputo inducido, lavado bronquioalveolar, condensado de aire espirado y aire exhalado.

El esputo inducido es una metodología segura y bien tolerada en estos enfermos. Con esta técnica se pueden estudiar células y biomarcadores

No hay datos a largo plazo sobre biomarcadores en esputo y resultados que puedan ser de valor. El porcentaje de los neutrófilos está aumentado en esta enfermedad, y guarda relación con el estadio GOLD.

El lavado bronquioalveolar es una técnica excelente para obtener muestras de las zonas periféricas del pulmón y estudiar los mediadores y las células.

Su inconveniente es que por tratarse de una técnica invasiva, ha sido utilizada únicamente en trabajos de investigación y existe gran variabilidad en la concentración de los biomarcadores en el fluido recuperado, que no puede ser corregida por un método confiable.

El condensado de aire espirado es una metodología muy bien tolerada con posibilidad de obtener biomarcadores en el fluido recuperado.

Durante la exacerbación de EPOC, los pacientes muestran un aumento de mieloperoxidasa y una disminución del inhibidor de la peptidasa secretoria de los leucocitos (*Secretory leukocyte peptidase inhibitor* – SLPI).

Otros biomarcadores que han sido detectados y medidos en la EPOC incluyen el leucotrieno B4 (LTB4), el 8-isoprostano, el peróxido de hidrógeno, etc.

Sin embargo la alta variabilidad de los biomarcadores entre los pacientes y en el mismo día y la falta de un método confiable para corregirla constituyen una limitación muy importante del método.

En el aire exhalado se pueden medir el óxido nítrico, monóxido de carbono y otros biomarcadores que si bien muestran resultados promisorios, requieren de estudios más exten-

dos para ser considerados en el diagnóstico o estadificación de la EPOC.

BIOMARCADORES SÉRICOS

A nivel sérico se han estudiado asimismo numerosos marcadores. Los más estudiados han sido la proteína C reactiva (CRP), la proteína secretoria 16 de la célula de Clara (CC16) y la proteína D del surfactante (SPD). Tabla 5.

La CRP es un reactante de fase aguda producida por los hepatocitos en respuesta al control transcripcional de la Interleucina 6 (IL6). No es un biomarcador específico de la EPOC y juega un rol importante en el estudio de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de esto es el biomarcador más estudiado en esta enfermedad, donde sus niveles están incrementados en relación con la severidad de la EPOC estable, y disminuyen en respuesta al tratamiento con corticoides, tanto inhalados como sistémicos, asimismo, son un predictor independiente de mortalidad, del riesgo de hospitalización y su falta de mejoría después de una exacerbación predice la posibilidad de una nueva exacerbación.

A pesar de estos estudios la CRP no ha encontrado un papel en el algoritmo diagnóstico de la EPOC y tiene un valor potencial limitado en su estadificación aunque puede dar cierta información sobre el pronóstico de hospitalización y muerte. Los valores de CRP son difíciles de trasladar para los casos individuales ya que existen otras entidades que pueden modificarlos tales como inflamaciones sistémicas, infecciones, cánceres, etc. Por este motivo se ha estudiado la CRP en conjunción con otros biomarcadores tales como la fibronectina, una proteína involucrada en la reparación del tejido dañado. La relación fibronectina: CRP podría ser una medida del balance entre reparación e inflamación, siendo esta relación un marcador independiente de todas las causas de mortalidad y de mortalidad cardiovascular.

Intentando estudiar biomarcadores derivados de las vías aéreas se han investigado la CC16 y la SPD. La CC16 ha resultado potencialmente útil en identificar pacientes que puedan responder al tratamiento y el SPD es asimismo un marcador promisorio de tratamientos antiinflamatorios, tanto inhalatorios como sistémicos, pero no es útil en la estadificación de la enfermedad.

Tabla 5. Biomarcadores estudiados a nivel sanguíneo en EPOC estable

- Proteína C Reactiva (PCR)
- Proteína secretoria 16 de la célula de Clara (CC16)
- Proteína D del surfactante (SPD)
- Fibronectina
- Factor de Necrosis tumoral α (TNF α)
- Interleucina 8 (IL8)
- Interleucina 13 (IL13)
- Elastasa sérica
- Péptido natriurético cerebral (BNP)

Tabla 6. Conclusiones

- Hay una necesidad insatisfecha para el diagnóstico, definición de fenotipo, y estadificación de la EPOC estable y exacerbada, que podría ser cubierta potencialmente con biomarcadores moleculares validados
- Actualmente no existe un biomarcador ideal para ser utilizado como una herramienta clínica
- La CRP ha sido ampliamente estudiada
- La CRP no es específica de la EPOC. Se ha investigado su uso junto con otros biomarcadores (co-biomarcadores)
- Los biomarcadores derivados de las vías aéreas requieren más estudios longitudinales para hacerlos aplicables
- Muchos candidatos promisorios han sido investigados y algunos han demostrado ser útiles en ciertas circunstancias

En la EPOC estable, se han estudiado otros biomarcadores como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), que está elevado en la EPOC y su nivel guarda relación con la severidad; la interleucina 8 (IL8), que también está elevada y guarda relación con la severidad; la interleucina 13 (IL13), que se correlaciona negativamente con el FEV1; y el péptido natriurético cerebral (BNP) está elevado en pacientes con EPOC estable, aunque no tengan hipertensión pulmonar o cor pulmonar

Durante las exacerbaciones, se ha estudiado el valor de los biomarcadores, ya que sería de gran utilidad identificar el fenotipo de pacientes con exacerbaciones frecuentes o encontrar un biomarcador que pueda predecir las exacerbaciones y de ese modo permitir una intervención precoz

Múltiples biomarcadores están elevados durante las exacerbaciones, no solo la CRP sino también otros como la adiponectina (ACRP30), la molécula de adhesión soluble intracelular (ICAM-1), el factor inhibitorio progenitor mieloi-de (MIP1-1), la quimoquina pulmonar regulada y activada (PARC).

Durante las exacerbaciones, aquellos pacientes que se recuperan a los 35 días, muestran una normalización de la CRP, mientras que aquellos no recuperados, presentan una CRP significativamente más alta.

Los pacientes que el día 14 luego de una exacerbación presentan una CRP aumentada tienen mayor probabilidad de tener una nueva exacerbación dentro de los 50 días siguientes.

ESTADO ACTUAL DE LOS BIOMARCADORES EN LA EPOC

Hay una necesidad insatisfecha para el diagnóstico, definición de fenotipo y estadificación de la EPOC estable y exa-

cerbada, que podría ser cubierta con biomarcadores moleculares validados

Actualmente no existe un biomarcador ideal para ser utilizado como una herramienta clínica, la CRP ha sido ampliamente estudiada pero no es específica de la EPOC. Se ha propuesto el uso con otros biomarcadores para obtener mayor información (co-biomarcadores).

Los biomarcadores derivados de las vías aéreas requieren más estudios longitudinales para hacerlos aplicables a nivel clínico.

Muchos candidatos promisorios han sido investigados y algunos han demostrado ser útiles en ciertas circunstancias. Tabla 6.

Para la evaluación futura de los biomarcadores, seguramente el estudio ECLIPSE, en donde se han estudiado 2180 pacientes con estadios GOLD II a IV durante 3 años permitirá agregar seguramente nueva y valiosa información sobre su valor potencial.

En conclusión, **hasta el presente no existe ninguna molécula que permita aportar la información esperada, por lo que será necesario en el futuro investigar y validar nuevos biomarcadores.**

REFERENCIAS

- Cazzola M, et al. ATS-ERS Task Force Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur. Respir. J. 2008;31:416-469
- Patel ARC, Hurst JR, Wedzicha JA. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. Semir. Respir. Crit. Care Med. 2010;31:267-75
- Tateosian N, Kehoe Wilson C, Maffia P, Chuluyan E, Mazzei JA. Myeloperoxidase in exhaled breath condensate reflects the status of lung parenchyma during the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2005;26(S49):123-124
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). Eur. Respir. J. 2008;31:869-873

Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas con estadio IIIA (N2) según respuesta al tratamiento de inducción



ARTÍCULO ORIGINAL

Nodal Stage After Induction Therapy for Stage IIIA Lung Cancer Determines Patient Survival

Raphael Bueno, MD, William G. Richards, PhD, Scott J. Swanson, MD, Michael T. Jaklitsch, MD, Jeanne M. Lukanich, MD, Steven J. Menzler, MD, and David J. Sugarbaker, MD
Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.
Ann Thorac Surg
2000;70:1826–31

INTRODUCCIÓN

La séptima edición del TNM publicada en 2009 incluye en el Estadio IIIA a pacientes con lesiones T1-2-3 y N2 (compromiso de ganglios mediastinales homolaterales), además de tumores T3, N1 y T4-N0- N1.

La resección quirúrgica completa en pacientes con estadio IIIA N2 es técnicamente posible; sin embargo, la sobrevida a 5 años para estos pacientes es alrededor del 10% según la mayoría de la bibliografía.

El objetivo de este estudio fue conocer la sobrevida de aquellos pacientes con diagnóstico patológico de N2 destinados a recibir tratamiento de inducción (neoadyuvancia) y posteriormente cirugía radical con fines curativos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo fue realizado en la Sección de Cirugía de Tórax, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston Massachusetts incluyendo 103 pacientes con cáncer de pulmón NSCLC entre 1988 y 1996 con compromiso N2 patológico que fueron tratados con neoadyuvancia seguidos de cirugía. Todos los pacientes fueron estadificados quirúrgicamente, la mayoría de ellos a través de mediastinoscopia cervical.

El 74% recibió previo a la cirugía quimioterapia a base de platino, 17% recibió radioterapia y 9% quimioradioterapia.

Todos los pacientes fueron reestadificados posteriormente al tratamiento de inducción con TC de tórax y en aquellos pacientes que no evidenciaron progresión de la enfermedad fueron sometidos a cirugía a través de toracotomía con resección anatómica del tumor y linfadenectomía radical sistemática.

RESULTADOS

El 57.2% de los pacientes incluidos fue de sexo masculino. La edad media fue de 59 años (rango de 37 a 82 años)

Los ganglios mediastínicos N2 más afectados fueron del grupo 4, 5 y 6.

La lobectomía de lóbulos superiores fue la cirugía más frecuente.

Posterior a la resección del tumor y linfadenectomía radical para la estadificación anatomopatológica de acuerdo al sistema internacional para cáncer de pulmón se observó: 29 pacientes (28.1%) disminuyeron su compromiso ganglionar N2 a N0; 25(24.3%) de N2 a N1, mientras 49 pacientes (47.6%) permanecieron con N2 residual posterior al tratamiento de inducción.

La sobrevida a 5 años del total de los pacientes analizados fue de 17.5%, mientras que la sobrevida de aquellos pacientes con respuesta total al tratamiento de inducción (N0) fue significativamente mayor (35.8% a 5 años, p: 0.023). No existió diferencia significativa en términos de sobrevida entre pacientes con N1 y N2 posterior a la inducción.

DISCUSIÓN

Este artículo remarca el valor pronóstico de aquellos pacientes con estadio IIIA (N2) que presentan respuesta histopatológica al tratamiento de inducción (N2 a N0), presentando una sobrevida mucho mayor en comparación con aquellos pacientes que permanecieron con compromiso ganglionar residual.

Para aquellos pacientes que no lograron "negativizar" el mediastino, someterlos a una cirugía no representa una opción viable, debido a que no mejora la sobrevida agregando aumento de la morbimortalidad.

Otra de las conclusiones importantes de esta publicación es la baja sensibilidad y especificidad de la TC de tórax y probablemente del resto de métodos no invasivos para la reestadificación del mediastino, ya que en el 47.5% (n:49) de los pacientes incluidos que no habían evidenciado progresión de la enfermedad a través de la TC de tórax, presentaron compromiso ganglionar residual posterior a la cirugía; reafirmando la importancia del empleo de métodos invasivos para la reestadificación del mediastino posterior al tratamiento de inducción, para elegir aquellos pacientes que podrían beneficiarse con una cirugía radical. Este estudio es una de las evidencias más fuertes de la literatura para sostener la utilidad de reservar la mediastinoscopia para la estadificación post QT de inducción. El uso del EBUS como método de estadificación invasiva preneoadyuvancia permitiría reservar la mediastinoscopia para esta segunda instancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raphael Bueno. Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Nodal Stage After Induction Therapy for Stage IIIA Lung Cancer Determines Patient Survival. Ann Thorac Surg 2000; 70:1826–31
2. Greenlee RT. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7–33.
3. Kumar P, Herndon J, II, Langer M, et al. Patterns of disease failure after trimodality therapy of nonsmall cell lung carcinoma pathologic stage IIIA (N2): analysis of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935. Cancer 1996; 77:2393–9.
4. Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung: a commentary. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:48–53.

¿Es mejor la lobectomía por toracoscopia videoasistida: perioperativamente, biológicamente y oncológicamente?



ARTÍCULO ORIGINAL

Natasha M. Rueth, and Rafael S. Andrade. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically?. Ann Thorac Surg 2010;89: S2107-11

INTRODUCCIÓN

En 1994, se reporta la primera lobectomía por cirugía toracoscópica videoasistida (CTVA) (1). Desde entonces dicho procedimiento ha ganado importante aceptación.

Este artículo revisa la información disponible sobre lobectomía por CTVA comparando con lobectomía por cirugía abierta para estadio I de Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas (CPNCP) desde la perspectiva perioperatoria, biológica y oncológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de la literatura disponible en idioma Inglés a partir de 1994 hasta el presente. Se revisaron los estudios retrospectivos sobre la lobectomía por CTVA que incluyeron a 100 pacientes o más y todas las publicaciones disponibles que comparasen directamente lobectomía por CTVA *versus* cirugía abierta.

RESULTADOS

PERSPECTIVA PERIOPERATORIA

- **Lobectomía por cirugía abierta:** la morbilidad global ac-

tual se encuentra en un rango del 32% al 37%, con una tasa de mortalidad perioperatoria de 1% a 2%. (Tabla 1).

- **Lobectomía por CTVA:** los estudios reportan una incidencia de complicaciones en general, entre un 10 y 20% (incluyendo complicaciones menores). Sin embargo, la tasa de mortalidad fue entre 0 y 2%. (Tabla 2).
- **Lobectomía por CTVA *versus* lobectomía abierta:** todos los estudios indican menor morbilidad del procedimiento por CTVA (10–30% vs. 20–50%), sin embargo, la mortalidad fue similar en ambos grupos. (Tabla 3).

Tabla 1.

Estudio, año	n	Tasa Complicaciones (%)	Fuga de Aire (%)	Arritmia (%)	Neumonía (%)	Estadía hospitalaria	Mortalidad (%)
ACOSOG Z0030, 2006	766	37	8 ²	15	6	6 d.	1
STS Database 2008	5,957 ³	32 ³	8 ¹ °	10.7 ²	3.9 ²	5 ² d.	2

¹ fuga aérea >5 d. ² fuga aérea >7 d. ³ Cirugía abierta 80%-CTVA 20% ° Todas las resecciones pulmonares (66% fueron lobectomías. ACO-SOG: Colegio Americano del Grupo de Cirujanos Oncológicos
STS: Sociedad de Cirujanos Torácicos

Tabla 2.

Resultados perioperatorios de lobectomía de CTVA: Series con más de 100 pacientes

Autor, año	n	Conversión a Toracotomía %	Tasa Complicación %	Fuga de Aire ¹ %	Arritmia %	Neumonía %	Estadía hospitalaria	Mortalidad %
Yim, 1998	214	19,5	22					0,5
Lewis, 1999	250		11		1	0,8	2,8 d.	0
Gharagozloo, 2003	179	0	20,6	1,7	9,4	5,6	4,1 d.	0,6
Walker, 2003	158	11,2	36,6				6 d.	1,8
Ohstuka, 2004	106	10	9		2,1	2,1	7,6 d.	1,1
Rovario, 2004	257	22,5					5 d.	0,8
McVay, 2005	153	1,3	18	4,4	5	1,9	4 d.	1,8
McKenna, 2006	1100	2,5	15,3	0,5	2,9	1,2	4,8 d.	0,8
Onaitis, 2006	50	1,6		4	10	5	3 d.	1,2
Swanson, 2007	111	13,5	9,5 ²	1	5,3			2,7
Solaini, 2008	217	12,6	10,1		0,9	1,4	5,8 d.	

¹ Fuga aérea > 5 d. ² Complicaciones severas

PERSPECTIVA BIOLÓGICA

Los estudios demuestran que la lobectomía por CTVA conduce a una menor respuesta inflamatoria (bajos niveles de interleukina y proteína C reactiva), menor reducción del recuento de CD4 en el postoperatorio y células *natural killer* y menor deterioro de citotoxicidad celular. Estos hallazgos podrían explicar parcialmente los mejores resultados perioperatorios de la CTVA, sin embargo dichos resultados no se traducen en ventajas en la supervivencia a largo plazo. (Tabla 4).

PERSPECTIVA ONCOLÓGICA

Sólo hay publicado un estudio prospectivo randomizado de 100 pacientes con estadio IA, que no evidencia diferencias de las tasas de supervivencia a los 3 y 5 años (tabla 5). Pos-

teriormente, se registran revisiones de la literatura que sugieren una mejor supervivencia de lobectomía por CTVA en estadios tempranos de CPNCP, sin embargo, se necesitan estudios para definir este punto.

CONCLUSIÓN

Hasta la fecha, la evidencia clínica disponible indica que la lobectomía por CTVA para el CPNCP en fase inicial se asocia con menos complicaciones postoperatorias y menos efectos biológicos negativos que la lobectomía por cirugía abierta. Y además, se demuestran un equivalencia oncológica entre dichos procedimientos.

Tabla 3.

Comparación de lobectomía por CTVA *versus* lobectomía abierta: todos los estudios indican menor morbilidad del procedimiento por CTVA (10–30% vs. 20–50%), sin embargo, la mortalidad fue similar en ambos grupos.

Autor y año	Tipo de estudio	Procedimiento	n	Pérd. Sangre	Tasa de complicación %	Días de tubo ¹	Fuga Aérea ²	Arritmia %	Neumonía %	Días internación	Mortalidad %
Kirby 1995	Prospect	CTVA	25	<250 - 84%	24*	6,5	12	7,1 días	0
		abierta	30	<250 - 83%	53	4,6	27	8,3	0
Witson 2007	Retrosop.	CTVA	59	251		5	13,6	13,8	3,4*	6,4	0
		abierta	88	255		6.1	10,3	10,3	19,3	7,7	0
Witson 2008	Revisión	CTVA	3.114	...	16,4*	4,2*	5	5,2	2,7	8,3	...
		abierta	3.256	...	31,2	5,7	8,8	9	6	13,3	...
Handy 2009	Retrosop.	CTVA	49	204*	10	>5-14%	...	6,1*	4,1	5,2	4,1
		abierta	192	470	22,5	>5-15%	...	17,3	7,1	6,6	2,6
Villamizar 2009	Retrosop.	CTVA	284	...	31*	3*	12*	13*	5*	4*	3
		abierta	284	...	51	4	19	21	10	5	5
Flores 2009	Retrosop.	CTVA	398	...	23*	...	4,2	10,3	...	5*	0,3
		abierta	343	...	33	...	5,2	12,5	...	7	0,3

¹Media ó mediana ² fuga > 5 días * p= 0,0005

Tabla 4.

Estudios comparativos sobre el impacto biológico de CTVA vs. Cirugía abierta

Autor y año	Tipo de estudio	Estadio clínico Preoperat.	Procedimiento	n	Marc. Biológicos	Resultados
Yim 2000	prospectivo	I	CTVA	18	IL6; IL 8; IL 10	CTVA: menos reactantes de fase aguda
	no random.		abierta	18		
Craig 2001	prospectivo	I	CTVA	22	IL 6; PCR; ROS	CTVA: < IL 6, PCR y ROS
	Randomiz.		abierta	19		
Leaver 2000	prospectivo	I	CTVA	22	Linfocitos CD4	CTVA menor reducción de CD4 y cél. NK
	Randomiz.		abierta	19	cels. NK	
Whitson 2008	prospectivo	I	CTVA	6	citotoxicidad cel.	CTVA < citotoxic.
	no random.		abierta	7		

ROS: especies reactivas del oxígeno PCR: proteína C reactiva

Tabla 5.

Estudios comparativos de los resultados oncológicos de CTVA vs. Cirugía abierta en estadio I.

Autor y año	Tipo de estudio	Estadio preoperatorio	Procedimiento	n	Resultado medido	Resultado
Sugi	Prospect.	I	CTVA	48	sobrevida a 3 y 5	3a. 90%; 5a. 90%
2000	Random.		abierta	52	años	3a. 93%; 5a. 85%
Yang	Retrospect.	I	CTVA	43	sobrevida a 5	79%
2009			abierta	98	años	82%
Flores	Retrospect.	I	CTVA	398	sobrevida a 5	79%
2009			abierta	343	años	75%
Farjah	Retrospect.	CTVA: 65%= I	CTVA	721	sobrevida gral	HR= 0,97
2009		Abierta 61% = I	abierta	12237	(HR)	IC 0,88-1,07 *
Whitson	Revisión	I	CTVA	3114	sobrevida a	80%*
2008			abierta	3256	5 años	65,60%
Yan 2009	Revisión	I	CTVA	1391	sobrevida a 5	RR= 0,72
			abierta	1250	años	IC= 0,45-0,97

* p= no significativo HR: hazard ratio RR: riesgo relativo

COMENTARIOS

Este procedimiento se utiliza para opacidades menores de 3 cm, y de localización preferencial en el tercio externo del parénquima, sin extensión endobronquial, rodeado de parénquima normal, sin linfadenopatías, atelectasia, neumonitis periférica, ni calcificación y que puede o no ser cavitada.

En el pasado, se cuestionaba si los T1/T2 NO MO, que resecaos oncológicamente por vía convencional tienen una sobrevida de 80% o más, debían operarse por CTVA, y si debía aceptarse la práctica de un vaciamiento mediastinal por CTVA.

En la última década dicho procedimiento ha demostrado su eficacia equivalente a la cirugía abierta.

Los pasos en CTVA descriptos son:

- 1) investigar la cisura para contemplar la posibilidad de realizar la lobectomía y si es completa,
- 2) estadificar el mediastino. Si la congelación es negativa,
- 3) proceder a la resección lobar;
- 4) finalizar el vaciamiento mediastinal.

Si bien el uso de la CTVA permanece controvertido, éste y otros estudios parecen demostrar que a medida que el procedimiento ha evolucionado, la lobectomía por CTVA es un procedimiento oncológicamente seguro para pacientes con estadios I y II. Las ventajas del procedimiento (menor dolor post-operatorio, menor tiempo de tubo de drenaje, menor duración de la estadia hospitalaria, mayor preservación de la función pulmonar y regreso más temprano a la actividad) la hacen un procedimiento a considerar. Debe admitirse, sin embargo, que es necesario un seguimiento más prolongado de las diferentes series para asegurar que los resultados oncológicos de largo plazo son equivalentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKenna RJ Jr. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:879–82.

Sarcoidosis pulmonar

Autores: Dra. Brenda E. Varela. Dr. Mariano Díaz. Dr. Edgardo Rhodius.

Correspondencia: secretaria.alat@gmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 42 años sin antecedentes de importancia conocidos, no tabaquista, instrumentista quirúrgico.



Figura 1.

Radiografía de tórax.

Consulta por radiografía de tórax patológica (Figura 1); no refiere síntomas respiratorios ni sistémicos. En el interrogatorio como dato positivo surge la adquisición de canarios en los últimos dos años que tiene en el balcón de su casa y que erradica al momento de la consulta.

El examen físico de la paciente no muestra datos relevantes y la saturometría de pulso es de 98% respirando aire ambiente.

Se realizan los siguientes estudios:

Análisis de sangre periférica de rutina y orina completa normal.

PPD 2 UT negativa.

Perfil reumatológico negativo.

Examen funcional respiratorio completo:

VEF 3.15 L (93%), CVF 3.85 L (99%) VEF%(85 TLC 5.72 (95%) DLCO 79% DL/VA 82%.

PREGUNTA 1:

¿CÓMO DESCRIBIRÍA LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX?

En la radiografía de tórax de frente, se evidencian múltiples opacidades nodulillares, bilaterales, difusas, con cierto predominio en los campos pulmonares superiores.

Se solicita TC de tórax sin contraste con cortes de alta resolución (TACAR). (Figura 2).

PREGUNTA 2.

¿CUALES SON LOS HALLAZGOS EN LA TACAR?

Se observan múltiples imágenes nodulillares, algunas centrolobulillares, bilaterales, difusas, a predominio de lóbulos superiores (algunos nodulillos presentan con vidrio esmerilado y

Figura 2.

Bulla de enfisema con nivel hidroaéreo en mitad superior del pulmón izquierdo.



otros son bien definidos), no se observan adenomegalias, no se evidencia atrapamiento aéreo en los cortes en espiración. Los diagnósticos diferenciales serían: sarcoidosis (estadio 3) y neumonitis por hipersensibilidad en etapa subaguda. Si la paciente fuera fumadora cabe mencionar otro diagnóstico, la bronquiolitis respiratoria.

Se realiza fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB):

BAL sin predominio de linfocitosis. cultivos del BAL negativo para gérmenes comunes, hongos y BAAR.

BTB: granulomas gigantocelular tipo cuerpo extraño, sin caseosis, sugestivo de sarcoidosis.

Comienza tratamiento con meprednisona por vía oral con 0.75 mg/kg con descenso posterior de las dosis, hasta quedar con 4 mg día, con mejoría de las opacidades.

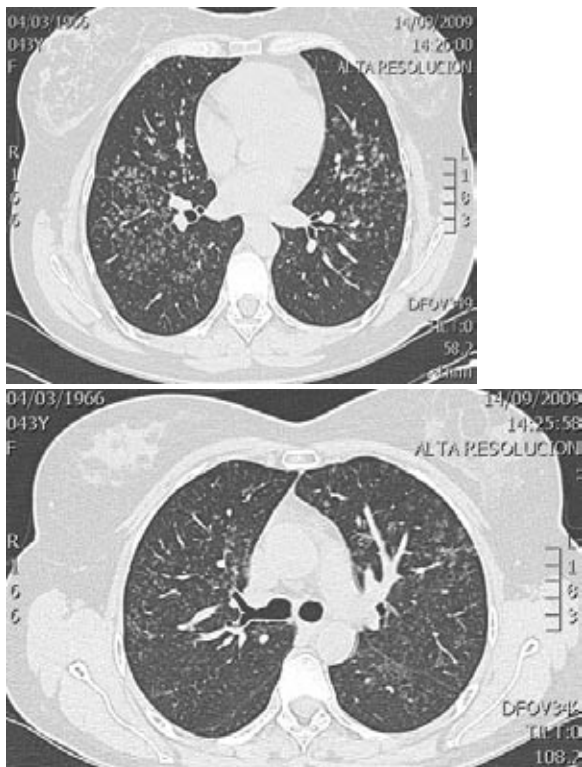
PREGUNTA 3. INDICACIONES DE TRATAMIENTO EN LA SARCOIDOSIS PULMONAR

El tratamiento está indicado para pacientes con disnea moderada a severa y aquellos que presenten tos, o deterioro de la función pulmonar (VEF, CVF o DLCO < 70%). Si bien no está indicado en aquellos pacientes asintomáticos, en el estadio III la tasa de remisión espontánea es más baja (10-20%) y muchos pacientes podrían evolucionar hacia la cronicidad. Además la edad de comienzo por encima de los 40 años constituye un factor de mal pronóstico.

Se realiza control con TACAR control, luego de 8 meses de tratamiento (dosis de 4 mg día de meprednisona).

Figura 2b.

TACAR de control.



PREGUNTA 4. INTERPRETACIÓN DE LA TACAR

Se observan los nodulillos con más claridad. Se ven en sectores que coalescen y se ve el signo de la perla enhebrada (nodulitos en la cisura). Están separados de la pleura.

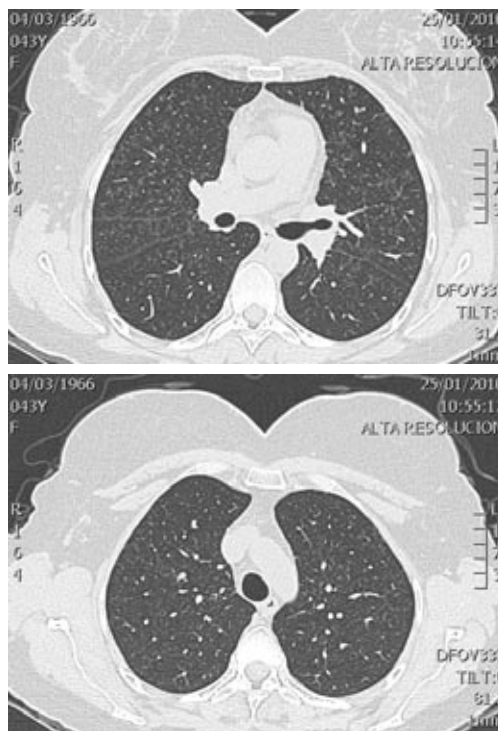
Interpretándose el cuadro como una recaída, se decide recomenzar tratamiento con meprednisona, a razón de 0.5 mg/kg por un mes, descendiendo la dosis posteriormente.

La TACAR realizada un mes después, muestra una mejoría topográfica (Figura 3).

Coincidiendo con las dosis bajas de corticoides (< a 10 mg día) la paciente comienza con tos seca y disnea CF2, por

Figura 3.

TACAR realizada un mes después.



lo que se decide agregar budesonide inhalada 1600 mcg y luego por lo que se decide agregar un segundo inmunosupresor, Azatioprina 100 mg día.

Se realiza nuevo control tomográfico a los 3 meses, donde se observa nuevamente empeoramiento radiológico. (Figura 4).

Figura 4.

TACAR de control.



Dada la respuesta tórpida al tratamiento y la evidente recaída que presenta al disminuir las dosis de corticoides a me-

nos de 10 mg día, se decide suspender tanto el tratamiento con corticoides como la azatioprina, realizando una videotoracoscopia asistida con toma de biopsia para evaluar los diagnósticos diferenciales de patologías que cursen con granulomas.

PREGUNTA 5.

¿EXISTEN DIFERENCIAS HISTOPATOLÓGICAS QUE PERMITEN LA DIFERENCIACIÓN DE GRANULOMAS POR SARCOIDOSIS O POR NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

En la neumonitis por hipersensibilidad los granulomas o infiltrados son intensamente inflamatorios, suelen ser bronquiolocéntricos o peribronquiales, con predominio linfocitario. Los granulomas están pobremente formados con cuerpos de inclusiones de colesterol (en algunos casos).

En la sarcoidosis predominan los granulomas no caseosos de distribución perilinfática, hallándose raramente linfocitos.

El diagnóstico histopatológico evidencia la presencia de múltiples granulomas de células gigantes, no caseosos, de distribución linfática alrededor de la región peribroncovascular, septos interlobares y tejido conectivo subpleural.

RESUMEN DE EFRC

	CVF	VEF1	VEF%	DLCO DL/VA
24/11/2008	3.85 L 99%	3.15 L 93%	82	79% 82%
19/03/2009	4.05 L 104%	3.40 L 101%	84%	58% 83%
16/10/2009	3.83 L 99%	3.18 L 95%	83%	70% 83%
28/01/2010	4.02 L 90%	3.36 L 94%	84%	56% 64%
24/06/2010	3.96 L 90%	3.21 L 91%	81%	56% 67%

PREGUNTA 6.

¿CUÁL ES LA CONDUCTA A SEGUIR ANTE UNA SARCOIDOSIS QUE REQUIERE ALTAS DOSIS DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES?

Aquellos pacientes que tienen indicación de tratamiento y no pueden controlar sus síntomas con dosis < 10 mg día, deben recomenzar tratamiento con dosis plenas de corticoides. Se debe plantear agregar una segunda droga inmunosupresora con el fin de intentar reducir la dosis de los corticoides, como por ejemplo el metotrexate y en menor medida la azatioprina.

DISCUSIÓN

La enfermedad de la paciente, si bien no se conoce el tiempo de evolución, data de casi tres años y presenta signos tanto tomográficos como funcionales de deterioro al intentar disminuir la dosis de corticoides.

La evolución de la sarcoidosis¹ puede clasificarse en: enfermedad aguda (con resolución dentro de los 2–5 años), enfermedad crónica (persistencia de la misma, luego de los 5 años del diagnóstico y, por último, enfermedad refractaria (enfermedad crónica con empeoramiento a pesar de un tratamiento adecuado). Sin bien, algunos autores prefieren usar como punto de corte 2 años para definir la progresión de la enfermedad², otros datos en la literatura reportan cambios en la evolución clínica en un 40% de los casos entre 2 y 5 años³⁻⁴.

La mayoría de los pacientes con sarcoidosis pulmonar, que se encuentran asintomáticos, no requieren tratamiento sistémico con corticoides, reservándose estos para pacientes con disnea moderada a severa o con deterioro en la CVF,

VEF o DLCO (por debajo del 70% respectivamente).⁵ Sin embargo, muchos de los pacientes que son diagnosticados en el estadio III (compromiso pulmonar sin compromiso ganglionar), progresan a la cronicidad. La tasa de remisión espontánea, en este estadio, oscila entre un 10-20%.⁶

Factores de mal pronósticos tales como la edad de inicio > 40 años y la presencia de compromiso pulmonar en las imágenes apoyan la decisión de comenzar a tratar a la paciente.⁷

En la tomografía inicial de la paciente puede observarse la presencia de nodulillos centrolobulillares, mal definidos; si bien estos pueden observarse en la sarcoidosis, obliga al descartar otras entidades en donde se ven con mayor frecuencia como en la neumonitis por hipersensibilidad subaguda, en la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial, en el estadio temprano de la histiocitosis de células de Langerhans y en la neumonía intersticial linfocítica.⁸

La sarcoidosis pulmonar es considerada como una "gran simuladora"⁹ desde el punto de vista tomográfico, pudiendo presentarse con diferentes patrones tomográficos como consolidaciones, opacidades reticulonodulillares y patrón en mosaico, entre otros. Sin embargo, algunas imágenes son características de la enfermedad como por ejemplo: la presencia de nodulillos bien definidos, localizados en los lóbulos superiores, el signo de la perla enhebrada o arrosariada (debido a la presencia de nodulillos alrededor de la cisura) y el compromiso peribroncovascular y subpleural de la patología.¹⁰

El diagnóstico¹¹ suele ser de alta probabilidad cuando existen imágenes tomográficas típicas, cuadro clínico sugestivo y ciertos datos del BAL como la presencia de linfocitosis o cociente linfocitos T CD4/CD8 > 3.5. El hallazgo de granulomas en una biopsia transbronquial podría confirmar el diagnóstico, aunque existe la posibilidad ver sólo un 30% de los granulomas y biopsiar mucosa bronquial normal.¹²

En el caso clínico de la paciente, la decisión de realizar biopsia pulmonar videotoracoasistida se fundamentó en tres razones, a saber: a) las imágenes tomográficas no típicas de sarcoidosis; b) la historia clínica que sugería otras entidades como la neumonitis por hipersensibilidad debida a la exposición de canarios y; c) la evolución tórpida al disminuir la dosis de corticoides.

La anatomía patológica¹³ permitió demostrar la presencia de granulomas y los hallazgos histológicos de cada entidad. En la neumonitis por hipersensibilidad, los granulomas o infiltrados son intensamente inflamatorios, suelen ser bronquiolocéntricos o peribronquiales, con predominio linfocitario y los granulomas están pobremente formados con cuerpos de inclusiones de colesterol (en casos aislados). En la sarcoidosis predominan los granulomas no caseosos, asociados con cierto grado de fibrosis, de distribución perilinfática, observándose raramente linfocitos con escaso infiltrado intersticial inflamatorio.

En cuanto a las opciones de tratamiento, la droga de primera elección continúan siendo los corticoides sistémicos.¹⁴ La dosis recomendada se estima en 20–40 mg día de meprednisona o equivalentes, que deberán mantenerse por un período de entre 6–24 meses.¹⁴ Los protocolos de tratamiento y las dosis pueden variar en la literatura. Se sugiere asociar un segundo inmunosupresor cuando la enfermedad no puede ser controlada con al menos 10 mg de meprednisona o equivalentes, con el fin de poder disminuir la dosis de corticoides y minimizar los efectos adversos de los mismos.¹ El metotrexate parece ser la droga de elección¹⁵⁻¹⁶ con mejor tasa de respuesta que otras como azatioprina¹⁷ o micofenolato.¹⁸

En conclusión, algunos casos de sarcoidosis pueden ofrecer dificultades tanto en el abordaje diagnóstico como terapéutico, obligando a recurrir a procedimientos invasivos y al manejo terapéutico con inmunosupresores considerados como de segunda línea para el control de la enfermedad y, de

este modo, reducir los eventos adversos asociados a los corticoides sistémicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baughman R, Costabel U, du Bois RM. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29:533-548.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
3. Newman LS; Rose CS, Bresnitz EA: ACCESS Research Group. A Case Control etiology study of sarcoidosis: environmental and occupational risks factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1324-30.
4. Fabrellas E. Epidemiología de la Sarcoidosis. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43:92-100.
5. Christopher S. King, MD, and William Kelly, MD. Treatment of Sarcoidosis. *Dis Mon* 2009;55:704-718.
6. Lynch J.P, White E.S. Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32:105-129.
7. Neville E, Walker A. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 1938; 208:525-533.
8. Webb R, Müller N, Naidich D. *Alta Resolución en TC de Pulmón.* 3ª Edición. Marbán.2003; 3:102-106.
9. Hawtin K.E, Roddie M.E. Pulmonary sarcoidosis: the 'Great Pretender'. *Clinical Radiology* 65 (2010) 642-650.
10. Maffessanti M, Dalpiaz G. Sarcoidosis, granulomatous. *Diffuse Lung Diseases. Clinical Features Pathology HRCT.* Springer. 94-97.
11. Xaubet A, Ancocheab J. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Normativas Separ. Arch Bronconeumol* 2003; 39(12):580-600.
12. Shorr A, Torrington K. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patient with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881-886.
13. Costabel U, du Bois RM. Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Progress in Respiratory Research.* Karger. Sarcoidosis. 2007; 128-138.
14. Paramothayan S, Lasseson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008; 102:1-9.
15. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:846-51.
16. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(5):470-6.
17. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999.
18. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, et al. Mycophenolate mofetil may serve as steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 20

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 300 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, Artí-

culos 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. Estático o 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 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 5. (Esta guía es similar a la que se utiliza en la revista educativa *Breathe* de la ERS).

3. Artículo comentado. Estático o 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 5. (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.