

REVISTA del TÓRAX

de la Provincia de Buenos Aires

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

> EDITORIAL

Dras. Susana E. Nahabedian, María Cristina Ortiz

Pág. 5

ARTÍCULO ORIGINAL

> ESTUDIO DE CONTACTOS DE TUBERCULOSIS EN OCHO CENTROS
ESCOLARES DEL PARTIDO DE GENERAL PUEYRREDÓN DE 2000 A 2005

Dra. Cristina Colino, Lic. Laura Sánchez, Lic. Olga Pereyra, Lic. Batista Celina

Pág. 7

ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

> FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA:
UNA PUESTA AL DÍA

Dras. Gabriela C. Tabaj, Silvia Quadrelli

Pág. 15

CASO CLÍNICO

> LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES Y PÓLIPOS
ENDOBONQUIALES. REPORTE DE UN CASO

Dres. Eduardo Acero, Gustavo Viera, Marisol Arrojo, Jesica Trentini,
Analia Carvani, Ricardo Wilson, Mónica Fazzito Ipar, Alejandro Constanzo

Pág. 23

CASO CLÍNICO

> CAUSA INUSUAL DE TOS CRÓNICA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y
PRESENTACIÓN DE UN CASO

Dres. Stella Maris Bravo, María Bigot, Artemio Oscar García

Pág. 27

> REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 33



BUDESONIDE

neumotex

nebu

Eficaz para el tratamiento del asma bronquial.¹

Indicado en adultos y niños a partir de los 3 meses de edad.¹

Terapia recomendada para el crup por laringotraqueobronquitis aguda.¹

Seguridad demostrada en pacientes embarazadas: Categoría B FDA.^{2,3}



Siempre
junto a usted

Presentación:

Envases con 20 ml de suspensión para nebulizar (100mg/100ml).

PAMI 80%

IOMA

Recetario Solidario

pap
Prescriba
Administración de Promoción

NEUMOTEX NEBU - BUDESONIDE. Suspensión para nebulizar. Industria Argentina. Venta bajo receta. **FÓRMULA:** Cada 100 ml contiene: Budesonide 0,100 g. Excip. aut. c.s. **INDICACIONES:** NEUMOTEX NEBU contiene budesonide, corticosteroide potente no halogenado, para su uso en el asma bronquial, donde el uso de un inhalador presurizado o formulación en polvo seco es insatisfactorio o inapropiado. NEUMOTEX NEBU se encuentra indicado en el tratamiento de mantenimiento profiláctico en pacientes asmáticos adultos y niños mayores de 3 meses de edad. NEUMOTEX NEBU también se recomienda para su uso en bebés y niños mayores de 3 meses, con crup por laringotraqueobronquitis aguda. **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** NEUMOTEX NEBU se debe administrar con nebulizadores adecuados, con una tasa de flujo de aire de 6 a 8 litros por minuto a través del dispositivo. Un volumen de llenado adecuado para la mayoría de los nebulizadores es de 2 - 4 ml. La dosis más alta (2 mg por día) para niños menores de 12 años sólo se debe considerar en niños con asma grave y durante períodos limitados. **Asma bronquial:** *Iniciación de la terapia:* Cuando el tratamiento es iniciado, durante períodos de asma severa y mientras se reduce o discontinúan los glucocorticoides orales, la dosis recomendada de NEUMOTEX NEBU es: **Adultos (incluyendo ancianos) y niños de 12 años de edad o mayores:** por lo general 1 - 2 mg (16 - 32 gotas) dos veces al día. En casos severos la dosis puede ser posteriormente aumentada. **Niños de 3 meses a 12 años de edad:** 0,5 - 1 mg (8 a 16 gotas) dos veces al día. **Mantenimiento:** La dosis de mantenimiento de ser individualizada y debe ser la dosis mínima que mantenga al paciente libre de síntomas. **Adultos (incluyendo ancianos) y niños de 12 años de edad o mayores:** 0,5 - 1 mg (8 a 16 gotas) dos veces al día. **Niños de 3 meses a 12 años de edad:** 0,25 - 0,5 mg (4 a 8 gotas) dos veces al día. **Pacientes que mantienen la terapia con glucocorticoides orales:** NEUMOTEX NEBU puede permitir la sustitución o la reducción significativa en la dosificación de glucocorticosteroides orales manteniendo el control del asma. Cuando se desea un efecto terapéutico mayor, especialmente en aquellos pacientes sin secreciones importantes de moco en las vías respiratorias, se recomienda un aumento de la dosis de NEUMOTEX NEBU, en lugar de un tratamiento combinado con corticoides orales, debido al menor riesgo de efectos sistémicos. **Crup - laringotraqueobronquitis aguda:** En los bebés y los niños con crup, la dosis habitual es de 2 mg (32 gotas) de budesonide nebulizado. Esta dosis se administra una sola vez o en dos dosis de 1 mg separadas por 30 minutos. **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensibilidad al budesonide o alguno de los excipientes. **ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:** Se presta especial atención en pacientes con tuberculosis pulmonar y en pacientes con infecciones virales de la vía aérea. **Pacientes no dependientes de esteroides:** El efecto terapéutico usualmente se alcanza dentro de los 10 días. **Pacientes dependientes de esteroides:** budesonide inhalado se debe administrar en combinación con la dosis de esteroides orales previamente utilizada, durante aproximadamente 10 días luego se podrá reducir gradualmente. Considerar que, en algunas situaciones clínicas el tratamiento adicional sistémico podrá ser una opción. Se recomienda llevar a cabo un control regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. Budesonide no está indicado para el alivio rápido de los episodios agudos de asma. La reducción de la función hepática puede afectar la eliminación de los glucocorticoides. El tratamiento concomitante con ketconazole e itraconazol u otro inhibidor potencial de la CYP3A4 debe ser evitado. La cámara de nebulización se debe limpiar después de cada administración. **REACCIONES ADVERSAS:** Se han reportado las siguientes reacciones adversas frecuentes: Infecciones orofaríngeas por candida, rinosqueratitis y tos. Fecha de última revisión: Octubre 2011. - Disp. N° 6811. Información abreviada.

Referencias: 1. Prospecto aprobado por ANMAT Octubre/2011 / 2. Norjawaara E et al. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant woman exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol. 2003. 111(4): 736-742 / 3. Briggs G et al. Drugs in pregnancy and Lactation. Lippincott Williams & Wilkins, a Walter Kluwer business. 8th edition. 2008 ISBN-13: 978-0-7817-7876-3. Pages 206-210.



PHOENIX
Vías Respiratorias

Respiro
ONLINE www.respiroonline.com.ar

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de Laboratorios Phoenix S.A.L.C. y F. Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521. Este material está destinado exclusivamente para uso de los médicos / profesionales de la salud. Ante la eventualidad de un evento adverso que involucre un producto de Laboratorios Phoenix, por favor tenga a bien reportarlo a: farmacovigilancia@phoenix.com.ar / VR205 06148

Laboratorios
PHOENIX
Compromiso por la Salud



REVISTA del TÓRAX

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA
Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Comisión Directiva 2013 - 2015

Sociedad de Tisiología y Neumonología de la
Provincia de Buenos Aires (STNBA)

Año 16 | Número 27

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Dra. María Cristina Ortiz

EDITOR ASISTENTE

Dra. Mirta Scarinci

EDITORES

Dr. Alvaro Alonso

Dra. Carolina

Venialgo Acevedo

Dr. Alejandro Videla

Dra. María Alicia

Martínez Cortizas

Dra. Beatriz Martínez

Dr. Oscar Caberlotto

Dra. Cristina Gaitán

Dra. Susana E.

Nahabedian

Dra. Gabriela Tabaj

*Los textos que en esta
publicación se editan,
expresan la opinión de
sus firmantes o de
los autores que
han redactado
los artículos originales.*

Presidente

Dra. Susana E. Nahabedian

Vicepresidente

Dra. Beatriz Martínez

Secretaria

Dra. Carolina Rosasco

Tesorera

Dra. Analía Allemandi

1º Vocal Titular

Dr. Jorge Draghi

2º Vocal Titular

Dr. Julio Silio

Comisión Revisora de Cuentas
Titulares

Dr. Artemio García

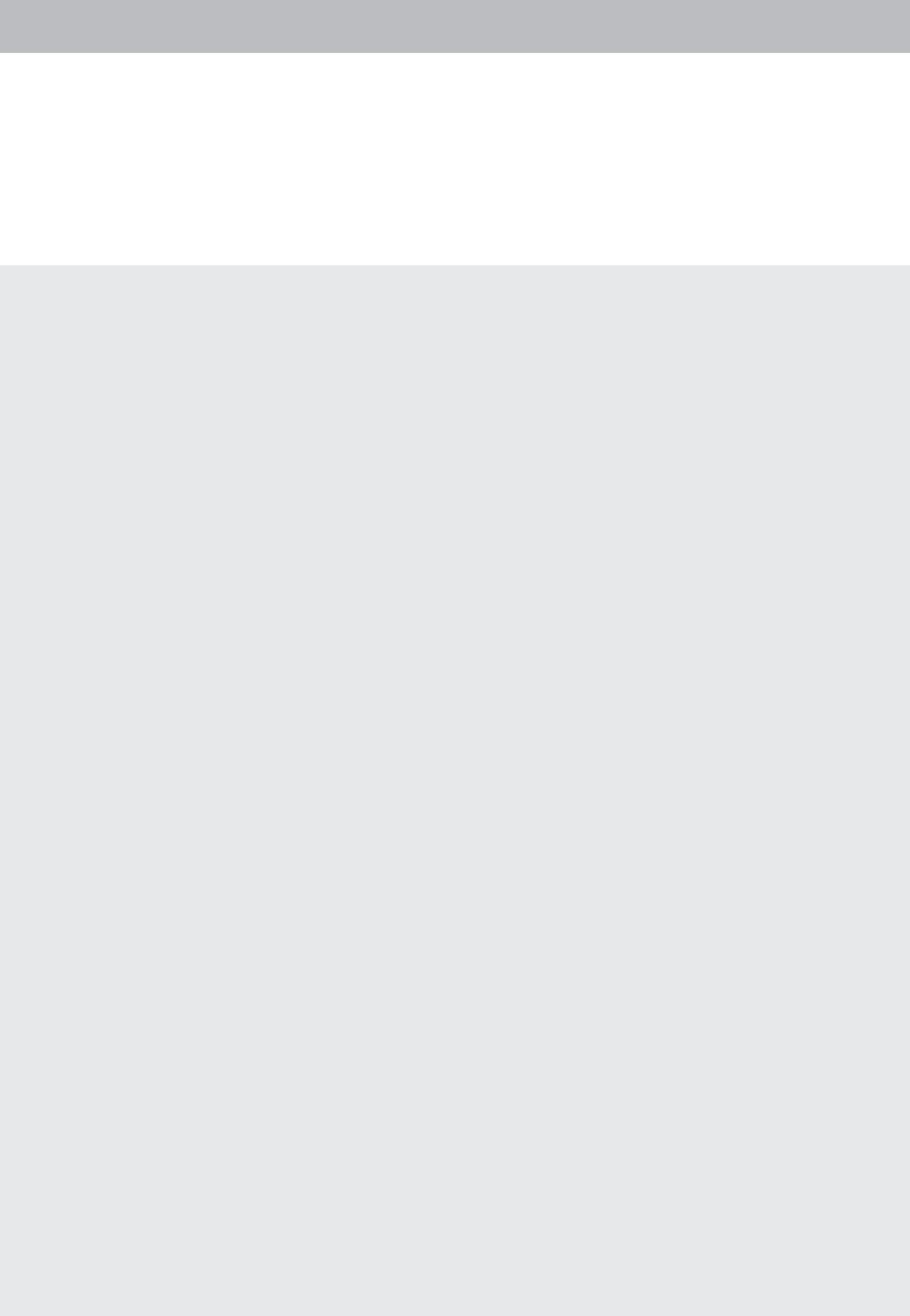
Dra. Stella Bravo

Suplente

Dr. César Salomone

SEDE

Hospital Interzonal General de Agudos Evita (HIGA Evita) | Río de Janeiro 1910
Lanús Oeste | Provincia de Bs. As. | CP1824 | Teléfonos 4241-4051/59 int 300
Horario de atención de 8 a 12 hs. Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar



Sumario

EDITORIAL

Dras. Susana E. Nahabedian, María Cristina Ortiz

Pág. 5

ARTÍCULO ORIGINAL

ESTUDIO DE CONTACTOS DE TUBERCULOSIS EN OCHO CENTROS ESCOLARES DEL PARTIDO DE GENERAL PUEYRREDÓN DE 2000 A 2005

Dra. Cristina Colino, Lic. Laura Sánchez, Lic. Olga Pereyra, Lic. Batista Celina

Pág. 7

ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA: UNA PUESTA AL DÍA

Dras. Gabriela C. Tabaj, Silvia Quadrelli

Pág. 15

CASO CLÍNICO

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES Y PÓLIPOS ENDOBRONQUIALES. REPORTE DE UN CASO

Dres. Eduardo Acero, Gustavo Viera, Marisol Arrojo,
Jesica Trentini, Analía Carvani, Ricardo Wilson, Mónica Fazzito Ipar,
Alejandro Constanzo

Pág. 23

CASO CLÍNICO

CAUSA INUSUAL DE TOS CRÓNICA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO

Dres. Stella Maris Bravo, María Bigot, Artemio Oscar García

Pág. 27

REGLAMENTO EDITORIAL DE LA REVISTA TÓRAX DE LA STNBA

Pág. 33





Hola a todos, en estos días finales cargados de emociones y recuerdos, fue un placer y un desafío haber trabajado estos dos años como presidente de la sociedad, con un grupo maravilloso de profesionales, siéntanse todos nombrados, no quiero omitir ningún nombre, a todos mi más sincero agradecimiento por haberme acompañado durante estos años.

Creo que, aunque organizar un Congreso es difícil, este XXII Congreso de la STNBA es la mejor manera de coronar un final de gestión.

Hemos trabajado arduamente en la organización, cometimos errores, tuvimos aciertos, y hemos aprendido mucho haciendo camino. Confeccionamos un programa científico que nos ha parecido muy completo, tentador, y con la presencia de un invitado extranjero el Dr. Toby Maher experto en enfermedades del intersticio pulmonar y enfermedades raras que nos enriquecerá en conocimientos.

Tuve el gran honor y el privilegio de haberme beneficiado del profesionalismo de personas extraordinarias y apasionadas que no puedo dejar de mencionar, a las Dras. Cristina Gaitán, Carolina Rosasco, Analía Allemandi, Cristina Ortiz, María Alicia Martínez Cortizas que estuvieron siempre al pie del cañón, acompañándome con buena onda, y fortaleciendo el espíritu.

Quiero mencionar también a alguien que ya no está con nosotros, el Dr. Alberto Echazarreta, quien me postuló para presidente, alguien a quien he admirado por su empuje, entusiasmo, su buen trato, su fuerza, su pasión por la medicina.

Puedo decir, ahora, que veo las tareas que realizamos desde una nueva perspectiva, que me siento complacida por todo lo que logramos. Fue una experiencia maravillosa desde muchos puntos de vista, y lo mejor fue el trabajo en equipo.

Le deseo a la nueva comisión directiva y a mi amiga la Dra. Beatriz Martínez, próxima presidente de nuestra querida sociedad, muchos éxitos en el futuro y en todo lo que emprendan.

Sin más me despidó, sabiendo que seguiré colaborando con la STNBA.

*Dra. Nahabedian Susana E.
Presidente STNBA*



El año 2015 tiene para nosotros la connotación de corresponder al XXII Congreso de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires. Cada dos años, los neumonólogos y profesionales de especialidades afines de la Provincia, hacemos esta pausa activa para encontrarnos, reflexionar sobre nuestra práctica, motivarnos para seguir, quizás con alguna idea nueva para poner en práctica, con contactos para realizar alguna derivación a la que no podemos acceder. En este contexto, la Revista acompaña a la Sociedad y encuentra un público probablemente mayor que en los números previos. En el presente, hemos contado con la colaboración de colegas de muy diversos puntos de la Provincia lo que nos alegra mucho y los que publican por primera vez en nuestra Revista son estimulados a seguirlo haciendo. Falta todavía el desafío radiológico que nos complacería mucho tener ahora que contamos con fotos digitales al alcance de la mano. Ojalá vinieran tiempos que nos permitieran aspirar a más, a tener en lista de espera artículos para publicar, a cumplir requisitos de indexación. Sabemos también que todo se suma a la tarea del médico asistencial y a la de los editores que generosamente donan su tiempo para leer lo que nos llega. Simplemente vaya esta Revista para celebrar estar juntos a la hora del Congreso y, en tiempos que siempre son más o menos críticos, llegar a todos los poblados de la Provincia (e ilimitadamente en su formato digital para los que conocen la página de la Sociedad y pueden acceder a ella)

María Cristina Ortiz
Editora en Jefe

ESTUDIO DE CONTACTOS DE TUBERCULOSIS EN OCHO CENTROS ESCOLARES DEL PARTIDO DE GENERAL PUEYRREDÓN DE 2000 A 2005

Dra. Cristina Colino, Lic. en enfermería Laura Sánchez,
Lic. en enfermería Olga Pereyra, Lic. en trabajo social Batista Celina¹

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de ocho casos de tuberculosis y sus contactos ocurridos en ocho centros escolares del Partido de General Pueyrredón de 2000 a 2005.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo. Se estudiaron 247 contactos (alumnos y personal escolar) de ocho casos confirmados bacteriológicamente de TBC ocurridos en ocho escuelas públicas, estatales y municipales de Partido de General Pueyrredón que reportaron al Instituto Nacional de Epidemiología durante el periodo de 2000 a 2005.

Se estudiaron las variables: sexo, edad, centro educativo de pertenencia, condición de sintomático respiratorio (SR), baciloscopia (Bc) de los casos índices, presencia de lesiones en Radiografía de tórax (Rx), resultado de la prueba tuberculínica (PT) inicial y a los tres meses.

La cuantificación de la relación entre infección tuberculosa y las demás variables se realizó mediante la OR y su intervalo de confianza. Los datos se procesaron y se analizaron con Epi Info 2000 y Excel.

Resultados: La prevalencia de infección tuberculosa fue del 17,0 % (42 / 246). El porcentaje de conversiones tuberculínicas fue de 7,5 %. El 65,6 % del total de contactos recibieron quimioprofilaxis. No se detectó ningún caso de tuberculosis entre los contactos.

Conclusiones: La prevalencia de conversiones tuberculínicas refleja la existencia de transmisión de la enfermedad en los colegios, esto refuerza la idea de que deben realizarse controles en los centros escolares ante la aparición de un caso de tuberculosis.

Palabras clave: *Tuberculosis, escolares, contactos, Prueba Tuberculínica, Rx, quimioprofilaxis*

1- Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" (INE), Mar del Plata, Argentina. ANLIS - Ministerio de Salud de la Nación - Programa Nacional de Tuberculosis. meyercolino@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública en la Argentina, aún cuando se dispone de intervenciones eficaces para su control: detección precoz y tratamiento eficaz y gratuito para todos los casos detectados.

Todos los años más de 10.000 enfermos nuevos de tuberculosis son detectados y aproximadamente 800 fallecen a causa de esta enfermedad.¹

Afecta a la población de todas las edades y de ambos sexos, pero se registran tasas de notificación de casos más elevadas entre los jóvenes que entre los adultos mayores, y entre los varones que entre las mujeres¹.

Aproximadamente la mitad de los casos nuevos, son pulmonares bacilíferos, es decir, fuentes de infección para la comunidad por lo cual la población continua expuesta a la infección generándose nuevas infecciones que pueden constituirse en nuevos casos potenciales en el futuro.

La tuberculosis afecta a todos los grupos de edad, sin embargo al analizar la curva de morbilidad por grupo de edad, se observa que las tasas más altas corresponden a adultos jóvenes¹.

Es una enfermedad que afecta la salud de la población económicamente activa como lo demuestra el hecho de que el 53 % de los casos en el año 2007 tienen entre 15 y 44 años¹.

La tasa observada en varones es mayor que la de mujeres, siendo la relación hombre/mujer 1,4/1.

Tanto entre los varones como entre las mujeres, las tasas más bajas se observaron por debajo de los 15 años de edad, y se elevaron a partir de los 15 años, alcanzando su valor máximo entre los jóvenes de 20 a 24 años, para luego descender¹.

Miles de los nuevos casos de tuberculosis descubiertos anualmente son casos pulmonares que expectoran cantidad suficiente de bacilos por ser positivos al examen directo de

esputo, y por lo tanto diseminan la enfermedad entre la población sana.

La tasa de curación en nuestro país es del 77% y la tasa de abandono se mantiene en 10% en 2006¹.

El Programa de control de tuberculosis tiene como objetivo reducir la morbimortalidad por tuberculosis, la transmisión de la infección tuberculosa y reducir la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos antituberculosos. Para lograrlo aplica la estrategia TAES / TDO.

La investigación de los contactos se muestra importante por su capacidad para la identificación de personas infectadas de tuberculosis y con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad y en la detección de casos de tuberculosis activa. La prioridad, rapidez y extensión del estudio debe estar determinada por la probabilidad de transmisión y las posibles consecuencias de la infección, aspectos ambos que coinciden negativamente en los grupos infantiles. No obstante, no parece recomendable el estudio generalizado e indiscriminado de poblaciones escolares ante la aparición de un caso índice, debiendo quedar restringido a los contactos íntimos y próximos habituales o continuados. El estudio masivo de contactos en alumnos de bajo riesgo no reporta beneficios especiales y contribuye, de forma importante, a la alarma de la población donde se ubica el caso².

Se ha demostrado que el rendimiento de la búsqueda de casos entre los contactos es altamente positivo debido a un mayor riesgo de enfermar en los contactos que en la población general. Permite controlar el foco de infección, detectar nuevos casos y formas precoces de la enfermedad y realizar quimioprofilaxis.

El manejo de contactos de TBC Pulmonar en una comunidad escolar requiere de un abordaje multidisciplinario (médicos, enfermeras y asistentes sociales), con el objeto de limitar la diseminación de bacilos en la comunidad. De hecho, la complejidad del diagnóstico en población infantil aconseja esta colaboración o trabajo conjunto².

Propósito:

Determinar si existe transmisión de la enfermedad en los diferentes centros escolares ante la aparición de un caso de tuberculosis confirmada y si en el futuro se requiere continuar la realización de estudios de contactos en estas comunidades.

Objetivos generales:

Describir las características de casos de TBC y sus contactos ocurridos en ocho centros escolares del Partido de General Pueyrredón de 2000 a 2005.

Objetivos Específicos:

- Describir los casos índices presentados en ocho centros escolares del Partido de General Pueyrredón de 2000 a 2005.
- Determinar la prevalencia de infección tuberculosa entre los contactos durante el primer control.
- Identificar sintomáticos respiratorios entre los contactos y solicitar baciloscopia y Rx.
- Detectar viraje tuberculínico entre los contactos.
- Detectar nuevos casos de tuberculosis.
- Evaluar la adherencia a la quimioprofilaxis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: descriptivo, retrospectivo.

Población: contactos (alumnos y personal escolar) de ocho casos confirmados bacteriológicamente de TBC ocurridos en ocho escuelas públicas, estatales y municipales de Partido de General Pueyrredón que reportaron al Instituto Nacional de Epidemiología durante el periodo de 2000 a 2005.

Se estudiaron las variables: sexo, edad, centro educativo de pertenencia, condición de sintomático respiratorio, baciloscopia, cicatriz de BCG, presencia de lesiones en radiografía de tórax (Rx), resultados de prueba tuberculínica (PT) inicial y a los tres meses.

La identificación de la población en riesgo se

extendió a los alumnos, profesores y personal del centro que mantenían contacto con el caso índice, quedando fuera del estudio los que no cumplieran con las siguientes definiciones.

Contacto: persona que ha estado expuesta al contagio de un enfermo tuberculoso, especialmente bacilífero, o de un ambiente contaminado por el *M. tuberculosis* que tiene más posibilidades de haberse infectado y desarrollar la enfermedad ³.

Los criterios utilizados para diferenciar un contacto habitual de un contacto ocasional fueron: tiempo compartido (de 4 a 6 hs. diarias), características del lugar (ventilación, hacinamiento) y carga bacilar del caso ³.

Se consideró una persona vacunada con BGC si presentaba la documentación o la cicatriz de la vacunación.

Para el estudio de los contactos del caso índice, previo consentimiento informado se siguió el protocolo habitual de actuaciones ante un caso de tuberculosis: Lectura de cicatriz de BCG, prueba tuberculínica con 0,1 ml. de derivado proteico purificado (PPD) que contiene 2 UT de PPD-RT 23 con Tween 80, con lectura a las 72 horas, que fue realizado por el Servicio de Enfermería. Se consideró según normas: Prueba tuberculínica positiva toda induración mayor o igual a 10 mm y en las personas VIH positivas mayor o igual a 5 mm.

Se les realizó a todos los contactos un examen clínico y Radiografía de tórax. A los sintomáticos respiratorios y/o que presentaban lesiones radiológicas se les solicitó examen bacteriológico (directo y cultivo) de esputo, en adolescentes que puedan recolectar esta muestra.

ACTIVIDADES REALIZADAS

Los profesionales, Médicos, Licenciadas en Enfermería y Asistentes Sociales del Programa de Control de Tuberculosis se desplazaron hacia los centros escolares estableciendo como área epidemiológica el aula donde asistía el caso índice y, colateral a

éste, el espacio de convivencia con los otros profesores y personal no docente.

Sobre los casos: Se le indicó tratamiento de la enfermedad según normas y bajo la estrategia tratamiento ambulatorio estrictamente supervisado / tratamiento directamente observado (TAES – TDO).

Se determinó la separación del caso índice de la comunidad escolar, restringiendo su actividad al domicilio hasta la negatividad del esputo.

Sobre el colegio: Se estableció el mecanismo de "vigilancia especial" para todo el personal laboral del centro escolar y para el aula definida como área epidémica, sin existir ninguna notificación de nuevos casos durante los 6 meses siguientes.

Sobre los alumnos: el equipo de profesionales (médicos, enfermeras y trabajadoras sociales) realizaron con los alumnos y padres charlas con el objetivo de informar a la comunidad escolar, brindar información sobre el curso de las actuaciones sanitarias a seguir, su evolución, realizar educación para la salud y consentimiento de las partes.

Al finalizar los sucesivos estudios se administró Quimioprofilaxis a todos los contactos. Se indicó Quimioprofilaxis Primaria (Isoniacida 5 mg. / Kg. / día) en una sola toma antes del desayuno durante 3 meses) a los alumnos con PT negativa y radiología normal, y Quimioprofilaxis Secundaria (mismo fármaco y dosis durante 6 meses) a los alumnos con PT positivas y radiografía normal. A los que presentaran viraje tuberculínico se solicitó radiografía de tórax y se derivó al control clínico; se siguió de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría y las Normas del Programa Nacional de Tuberculosis.

Análisis estadístico: Se utilizó Epi Info 2000 y Excell. Se realizaron cruces entre

edad, sexo, centro educativo de pertenencia y respuesta a PT. Se calcularon OR e Intervalos de Confianza (95%).

RESULTADOS

Todos los casos diagnosticados de tuberculosis, registrados en los centros educativos, eran adolescentes y jóvenes entre 14 y 24 años, confirmados bacteriológicamente, siete con baciloscopia directo positivo y uno directo negativo – cultivo positivo. De todos los casos que se analizaron, dos fueron multirresistentes y uno tenía antecedentes de tratamiento previo, siendo los demás casos nuevos.

Todos los casos realizaron tratamiento supervisado y el control de contactos se realizó a los contactos intradomiciliarios y escolares siguiendo las Normas del Programa Nacional de TBC.

En el gráfico número 1 se pueden observar las características del caso índice por centro educativo.

Se estudiaron un total de 247 contactos en el ámbito escolar. El 95 % de alumnos estudiados presentaron cicatriz de BCG.

En la tabla siguiente se muestra la distribución de resultados de prueba tuberculínica durante el primer control por centro educativo. Tabla II

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de PT positivos por centro. $\chi^2 (7G.L) = 7,93$ $p = 0,34$.

La prevalencia de los contactos que presentó una Prueba Tuberculínica positiva fue del 17,0 %.

En la tabla número III se muestra la distribución de los resultados de la prueba tuberculínica durante el primer control relacionada con la edad y el sexo.

Reacción de PT según edad y sexo en contactos de diferentes centros escolares del partido de General Pueyrredón, 2000 a 2005. (Tabla III).

Tabla 1. Casos índices por centro educativo. Partido General Pueyrredón. Año 2000-2005

| Centro Educativo | Nº de Expuestos | Características de los Casos Índices | | | | |
|------------------|-----------------|--------------------------------------|------|-----|-------------|--------------------------------|
| | | Edad | Sexo | Rx | Laboratorio | Nuevo (N) Retratamiento (R) |
| A | 8 | 17 | F | UCC | D+ MR | R |
| B | 25 | 16 | M | UCC | D++ | N |
| C | 29 | s/d | F | s/d | D+ | N |
| D | 48 | 19 | F | s/d | D+ | N |
| E | 16 | 14 | M | s/d | D+ | N |
| F | 41 | 14 | F | USC | D+ MR | N |
| G | 41 | 16 | F | BCC | D- C+ | N |
| H | 39 | 14 | F | UCC | D+ | N |
| Total | 247 | | | | | |

Fuente: Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan Héctor Jara. Mar del Plata. 2009.

Del total de contactos estudiados 62,2% eran mujeres con una prevalencia de infección del 15,7 % (24/ 153) y 37,7 % de sexo masculino con una prevalencia de infección 18,3 % (17 / 93), OR = 1, 20, IC de 95%, 0,57 – 2,52 p = 0,72, no siendo estadísticamente significativo.

En cuanto a la distribución por grupo de edad en el grupo de 0 a 14 (12 /92) la prevalencia fue 13,0 % tomando este grupo como de referencia en el grupo de 15 a 19 años (17 / 90) OR = 1,51 IC de 95% 0,68 – 3,36 p = 0,31 y en el grupo de 30 años o más la prevalencia de infección fue del

Tabla 2. PT por centro educativo en el primer control en contactos de tuberculosis.

| Centro Educativo | PT Positivo | | PT Negativo | | Total % | |
|------------------|-------------|------|-------------|-------|---------|-------|
| | Nº | % | Nº | % | | |
| A | 0 | 0,0 | 8 | 100,0 | 8 | 100,0 |
| B | 6 | 24,0 | 19 | 76,0 | 25 | 100,0 |
| C | 7 | 24,1 | 22 | 75,9 | 29 | 100,0 |
| D | 7 | 14,6 | 41 | 85,4 | 48 | 100,0 |
| E | 3 | 18,8 | 13 | 81,3 | 16 | 100,0 |
| F | 10 | 24,4 | 31 | 75,6 | 41 | 100,0 |
| G | 6 | 14,6 | 35 | 85,4 | 41 | 100,0 |
| H | 3 | 7,7 | 36 | 92,3 | 39 | 100,0 |
| Totales | 42 | 17,0 | 205 | 83,0 | 247 | 100,0 |

Fuente: Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan Héctor Jara. Mar del Plata. 2009.

Tabla 3. Reacción de PT según edad y sexo en contactos de diferentes centros escolares del partido de General Pueyrredón, 2000 a 2005.

| Edad | PT Positivo | | PT Negativo | | TOTAL | | OR | IC 95% | P |
|-------------|-------------|------|-------------|-------|-------|-------|------|------------|------|
| | Nº | % | Nº | % | N | % | | | |
| De 0 a 14 | 12 | 13,0 | 80 | 87,0 | 92 | 100,0 | | | |
| De 15 a 19 | 17 | 18,9 | 73 | 81,01 | 90 | 100,0 | 1,51 | 0,68-3,36 | 0,31 |
| De 20 a 24 | 2 | 25,0 | 6 | 75,0 | 8 | 100,0 | 1,95 | 0,36-10,52 | 0,44 |
| De 25 a 29 | 1 | 20,0 | 4 | 80,0 | 5 | 100,0 | 1,71 | 0,18-16,59 | 0,64 |
| De 30 o más | 10 | 19,2 | 42 | 80,8 | 5 | 100,0 | 1,55 | 0,62-3,88 | 0,35 |
| Total | 42 | 17,0 | 205 | 83,0 | 247 | 100,0 | | | |
| Sexo | | | | | | | | | |
| F | 24 | 15,7 | 129 | 84,3 | 153 | 62,2 | | | |
| M | 17 | 18,3 | 76 | 81,7 | 93 | 37,7 | 1,20 | 0,57-2,52 | 0,72 |
| Total | 41 | 16,6 | 205 | 83,0 | 246 | 100,0 | | | |

Fuente: Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan Héctor Jara. Mar del Plata. 2010.

19,2 % (10/52) con un OR = 1,55 IC de 95 % 0,62 – 3,88 $p = 0,35$, no siendo estadísticamente significativo.

Los resultados de radiografía de tórax practicada a 241 contactos no registraron lesiones.

Del total de contactos estudiados sólo cuatro presentaron síntomas respiratorios, por lo cual se le solicitaron baciloscopías, siendo todas con resultados negativos.

Se indicó quimioprofilaxis a todos los contactos, el 65,6 % (162/247) cumplió con la pauta terapéutica indicada. Entre ellos, 131 contactos recibieron quimioprofilaxis primaria y 31 quimioprofilaxis secundaria.

El resto no mostró adherencia al tratamiento sin especificar las razones o no se encontraron datos.

Se presentaron al segundo control 107 contactos, a los cuales se les realizó radiografía de tórax y evaluación clínica. A cuarenta de ellos, no se le realizó PT por tener una anterior positiva. La incidencia de convertidores tuberculínicos fue del 7,5 % (5 / 67) en el grupo etario de 0 a 19 años.

No se registraron nuevos casos de tuberculosis durante el segundo control, tampoco

se reportaron casos de esos centros educativos durante los años siguientes.

DISCUSIÓN

La investigación de los contactos se muestra importante por su capacidad para la identificación de personas infectadas de tuberculosis y con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad y en la detección de casos de tuberculosis activa. La prioridad, rapidez y extensión del estudio debe estar determinada por la probabilidad de transmisión y las posibles consecuencias de la infección, aspectos ambos que coinciden negativamente en los grupos de adolescentes²⁻⁸. No obstante, no parece recomendable el estudio a toda la población escolar ante la aparición de un caso índice²⁻⁸, debiendo quedar restringido a los contactos escolares que comparten el aula, docentes y no docentes. El estudio masivo de contactos en alumnos de bajo riesgo no reporta beneficios especiales²⁻⁹⁻¹⁰ y contribuye, de forma importante, a la alarma de la población donde se ubica el caso.¹¹⁻²

Se destaca que todos los convertidores pertenecen al grupo etario de 0 a 19 años.

La prueba tuberculínica continúa siendo un elemento auxiliar en el diagnóstico de la tuberculosis infantil.

El porcentaje de estudiantes vacunados con BCG es alto, esto podría deberse a la vacunación con BCG es obligatoria antes del egreso de la maternidad 4.

La PT diagnóstica infección tuberculosa y no enfermedad, es útil para decidir la necesidad de administrar quimioterapia preventiva y determinar la prevalencia o incidencia de la infección tuberculosa en la comunidad escolar.

La moderada tasa de no adherencia al tratamiento (34,4 %) podría deberse al que número de padres informados e implicados en las charlas informativas no fue demasiado alto y a las pérdidas por falta de asistencia a clases de los alumnos. Esto genera un sesgo de información, sin embargo la muestra parece ser representativa de la población estudiada ya que no se encontraron diferencias significativas entre el grupo estudiado y los no participantes.

El manejo de contactos de TB Pulmonar en una comunidad escolar requiere un abordaje multidisciplinario, con el propósito de una anamnesis completa de contactos y antecedentes personales con el fin de cortar la cadena de transmisión y realizar diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de infección tuberculosa es baja (17,0 %) y similar a la de otros estudios realizados en España. ⁵⁻⁶

El porcentaje de conversiones tuberculínicas del 7,5 %, refleja la existencia de transmisión de la enfermedad en los colegios, esto refuerza la idea, de que deben realizarse controles en los centros escolares ante la aparición de un caso de tuberculosis bacilífero y reforzar la educación para la salud como medida preventiva. El porcenta-

je de adherencia durante el primer control fue del 65,7 %, aceptable, si se considera que se ha actuado sobre una población sana, expuesta a un riesgo y, en comparación con la de otros estudios similares.

Durante el segundo control el porcentaje de adherencia a la indicación de quimioprofilaxis fue del 45,7 %, siendo los que obtuvieron PT positiva los que mostraron una adhesión del 100%.

La presencia de enfermos bacilíferos mantiene la cadena de transmisión. El inicio de la quimioprofilaxis disminuye el riesgo de contraer la enfermedad importante en los niños que tienen mayor riesgo de enfermar y podrían ser un reservorio en el futuro.

En un estudio de contactos similar realizado en Chile podemos observar que tuvieron problemas similares en cuanto a la adherencia al tratamiento ⁷.

Bibliografía

- 1 ANLIS/ INER. Notificación de Casos de Tuberculosis en Argentina. Período 1980-2007. PRO. TB. DOC. TEC. 09/08.
- 2 Salazar, A; Chover, J; Escribano, A; Mañes, C. Microepidemias de tuberculosis en alumnos de preescolar. Red Nacional Epidemiológica de España, Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana 42. 1998/Vol. 6/nº 27/257-264. ISSN: 1135-6286. Sitio Web <http://bvs.isciii.es/mono/pdf/bes9842.pdf>
- 3 Zerbini, E; Darnaud, R; Prieto, V; Imaz, S; Sequeira, M; Dato, M; Bossio, J. Normas Técnicas del Programa Nacional del Control de la Tuberculosis. Pág. 1. 3ª Edición. Junio 2008. Pág. 45.
- 4 Ministerio de salud de la Nación. Secretaria de Promoción y Programas Sanitarios. Subsecretaria de Prevención de Enfermedades Y Control de Riesgo. Dirección Nacional de Prevención de Enfermedades y Riesgo. Dirección de Epidemiología. Normas Nacionales de Vacunación. Edición 2008. Sitio:<http://www.hospitalpenna.com.ar/archivos/doceencia/bajar/normasnacionalesdevacunacion2008.pdf>

- 5 Rodríguez, P; Cabanela, D; Ursua Díaz, M; Fernández-Albalat Ruiz, M; Hernando, H. Microepidemias de tuberculosis en 5 brotes escolares: importancia de la tipificación genética de las cepas en su evaluación e interpretación
Sitio: <http://www.archbronconeumol.org>
- 6 Álvarez-Castillo, M; Cano Escudero, S; Taveira Jiménez, J. Microepidemias de tuberculosis en centros escolares. ¿Cómo seleccionar los contactos? Sección de Epidemiología, Servicio de Salud Pública del Área 7, Instituto de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Madrid, España; Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
- 7 Vekar Mourgues, L; Henao, R, Madrid. Chemoprophylaxis compliance in Chilean children exposed to tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [Online]. 2006, vol. 22, nro.3 pp. 164-167. [citado 2009-02-22], Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071773482006000300003&lng=es&nrm=iso . ISSN 0717-7348.
- 8 Centers for Diseases Control. Essential components of a Tuberculosis Prevention and Control Program: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR 1995; 44(Nº RR- 11): 1-16 - 19-34
- 9 Lavierenvan S, Meijer J. Una infección tuberculosa masiva de grupo en un país con baja prevalencia. Bol Un Int Tuberc 1984; 59:131-132.
- 10 Calpe J, Chiner E, Sánchez E, Armero V, Puigcerver M, Carbonell C, Vilar A. Microepidemias de tuberculosis: a propósito de dos brotes escolares en el área 15 de la Comunidad Valenciana. Arch Bronconeumol 1997; 33:566-571.
- 11 Romero S, Pertusa S, Padilla Y, García-Sevilla R. Repercusión de un caso de tuberculosis activa sobre una comunidad cerrada de estudiantes. Med Clin 1990; 94:278.
- 12 Sociedad Argentina de Pediatría. Tuberculosis Infantil. PRONAP 2002. Modulo Nº 2. Cap. 3 Pág. Disponible en: <http://estatico.buenosaires.gov.ar/areas/salud/aprimaria/congresoaps/archivos/adherenciayseguimientotbc.pdf>
- 13 Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Sitio: <http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/normativa032.pdf>
- 14 Organización Mundial de la Salud (OMS). Global tuberculosis control: surveillance, planning, Financing. WHO report 2007. Geneva, (WHO/HTM/TB/2007.376): 6-8.
- 15 Micelini, I; Sequeira, M; De Kantor, I. La Tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina. Medicina (B. Aires), nov. /dic. 2002, Vol.62, no.6, p.585-592. ISSN 0025-7680. Disponible en la World Wide Web: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sciarttext&pid=S002576802002000600012&lng=es&nrm=iso>
- 16 Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumología. Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100:159-177.
- 17 Cerqueiro, C; Squassi, I ; Lamota, M. A Propósito de un Caso. Tuberculosis pulmonar en una adolescente. Revista del Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Edición Número 227 - Junio de 2008. Sitio Web: <http://www.revistahrg.com.ar/contenido.asp?con=164&tedi=225>

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA: UNA PUESTA AL DÍA

Dra. Gabriela C. Tabaj^{1, 2}
Silvia Quadrelli^{3, 2}

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una forma específica de enfermedad pulmonar difusa (EPD) de etiología desconocida, crónica y progresiva. Ocurre fundamentalmente en adultos, se encuentra limitada a los pulmones y se asocia con la patente anatomopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU)¹. En todos los casos, la definición de FPI requiere la exclusión de otras formas asociadas de EPD como exposición ambiental, enfermedades sistémicas y fármacos.

Se debe considerar el diagnóstico de FPI en todo adulto con disnea ante el ejercicio, progresiva, sin otra causa aparente.

La FPI ocurre más frecuentemente en hombres y se relaciona con el tabaquismo, comúnmente cursa con tos, estertores crepitantes bibasales e hipocratismo digital. La incidencia aumenta con la edad, presentándose de manera típica entre la 6ta y 7ma década de la vida, y raramente ocurre antes de los 50 años. El curso de la enfermedad es progresivo y se asocia con una mortalidad

peor que algunos cánceres (supervivencia a 3 años del 50%).²

Según las hipótesis actuales, la exposición a agentes ambientales, ocupacionales, cigarrillo, infecciones virales o aun la injuria por tracción en las zonas más periféricas del pulmón podrían ser la causa, en individuos susceptibles, del daño crónico al epitelio alveolar^{3, 4}.

Este daño recurrente actúa como gatillo de una serie de eventos responsables de una reparación aberrante generando a la larga, una severa alteración de la estructura alveolar. Este proceso de "cicatrización aberrante" es activado por una variedad de eventos patológicos, como sucede en el cáncer. Tal es así que muchos autores definen al cáncer como una "herida que no sana"^{5, 6}. Además de estas similitudes, la FPI y el cáncer comparten algunas alteraciones celulares y moleculares como cambios epigenéticos y genéticos, retardo en la apoptosis, respuesta alterada a señales reguladoras, expresión patológica de microARN, reducción en la comunicación de célula a célula y activación de vías de señalización específicas².

1- Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

2 - Sección de Enfermedades Intersticiales y/o Difusas de la AAMR

3 - Sanatorio Güemes

DIAGNÓSTICO DE FPI

En todos los casos, la definición de FPI requiere la exclusión de otras formas asociadas de EPD como exposición ambiental, enfermedades del tejido conectivo, fármacos¹. Como se mencionó, la FPI cursa siempre con la patente de NIU, y para poder definirla se requiere de la Tomografía computada de alta resolución (TCAR) o de la biopsia pulmonar:

a) **Definición de NIU mediante TCAR:** Presencia de: reticulaciones asociadas a bronquiectasias de tracción. El panal de abejas es común, y es crítico para establecer el diagnóstico definitivo. La distribución es subpleural, basal y periférica y a menudo en parches. La presencia de alteraciones pleurales, micronódulos, atrapamiento aéreo o quistes sugieren un diagnóstico alternativo. Según el consenso de la ATS/ERS/JRS/ALAT del año 2011¹, mediante la TCAR se pueden clasificar los siguientes patrones:

1) Típico de NIU: Panalización extensa, predominio bibasal y periférico, reticulaciones con escaso vidrio esmerilado. Valor predictivo positivo de 95%,

2) NIU posible: Reticulaciones, moderado vidrio esmerilado, predominio bibasal y periférico. Sin panalización evidente,

3) Inconsistente con NIU: predominio en lóbulos superiores/medios, compromiso peribroncovascular, extenso vidrio esmerilado, micronódulos, quistes no panal, atrapamiento aéreo, consolidación del espacio alveolar. En los dos últimos casos se requiere de una biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.

b) **Definición histopatológica de NIU:** La clave es la heterogeneidad con áreas de fibrosis cicatrizal y panalización que alterna con áreas de parénquima normal. Existe mayor afectación subpleural y paraseptal con escasa inflamación. Se necesitan muestras de más de 2 lóbulos. Según la histopatología se pueden clasifi-

car en 4 patrones: 1) NIU: fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura pulmonar, panalización subpleural y paraseptal. Compromiso parcheado con zonas de pulmón normal y focos fibroblásticos. Ausencia de elementos inconsistentes con NIU, 2) NIU probable: fibrosis marcada con distorsión arquitectural y panal pero con ausencia de compromiso parcheado o de focos fibroblásticos. O bien solamente presencia de panal, 3) NIU posible: Compromiso parcheado o difuso con fibrosis con o sin inflamación intersticial. Ausencia de elementos inconsistentes con NIU. 4) No NIU (cualquier elemento inconsistente con NIU): membrana hialina, presencia de neumonía organizada (siempre y cuando el paciente no esté cursando una exacerbación), granulomas, inflamación marcada, predominio de alteraciones bronquiocéntricas, u otros hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo.

El diagnóstico de FPI requiere (Ver Tabla 1): 1) Exclusión de otras causas de EPD, 2) Patente NIU en TCAR en los pacientes sin biopsia y 3) Combinaciones específicas de patentes TCAR y patológicas en pacientes sometidos a biopsia¹.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La capacidad vital forzada (CVF) es una medición válida, confiable y reproducible en pacientes con FPI. Tanto el valor basal de la CVF como los cambios en la misma son predictores de mortalidad. El descenso de la CVF en el primer año no predice descenso de la FVC en el segundo año pero sí mortalidad. Además, un descenso de 2–6%, aunque pequeño, puede representar una diferencia clínicamente representativa.

Fundamentalmente, en la FPI, un descenso de la CVF en el 10% a los 6 meses o de 5 a 10% en las 24 semanas se correlaciona con mayor mortalidad en el año siguiente.

TRATAMIENTO: NUEVAS EVIDENCIAS

En los últimos años hemos sido testigos de un cambio en el paradigma en lo que se refiere a la patogénesis de la FPI. Previamente, algunos autores sostenían que la fibrosis surgía en respuesta a un mecanismo de injuria de tipo inflamatorio ("la fibrosis como consecuencia de inflamación"), y por lo tanto los pacientes eran medicados con altas dosis de esteroides e inmunosupresores. En cambio, el paradigma actual se enfoca en el mal funcionamiento de las células del epitelio alveolar, las que, ante una injuria crónica, responden de manera anormal con excesiva proliferación de tejido fibroso y remodelación tisular originando de esta manera la fibrosis^{10, 11, 12}.

Pero recientemente han surgido nuevas evidencias en lo que se refiere a tratamiento de los pacientes con FPI: se publicaron los resultados de los ensayos INPULSIS⁹ y ASCEND9 (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*). Abriendo un nuevo camino algo más esperanzador en el manejo de estos pacientes. En la patogénesis de la FPI se ha implicado la activación de diferentes vías celulares de señalización a través de tirosinquinazas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)^{13, 14}. El nintedanib (ex BIBF 1120) es un inhibidor intracelular de diversas tirosinquinazas, incluyendo: receptores para VEGF, FGF, y PDGF.¹⁵

Pirfenidona: Aunque los mecanismos antifibrosantes precisos de la pirfenidona no están del todo claros, se cree que su acción antifibrosante se debe al menos en parte, a la inhibición de la expresión del factor de crecimiento transformador β 1.¹⁹

El estudio ASCEND⁹ fue el cuarto de una serie de ensayos fase III, controlados con placebo doble ciego y aleatorizados con pirfenidona para el tratamiento de la FPI.

El primer ensayo se llevó a cabo en Japón y enrolaron 275 pacientes²⁰. En este estudio, el tratamiento con pirfenidona redujo la declinación de la CVF a la semana 52 y mejoró la supervivencia libre de enfermedad.

Posteriormente, se condujeron dos estudios multicéntricos en Estados Unidos, Japón, Europa y Australia: los estudios CAPACITY 004 y 00621 (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes*), que enrolaron 779 pacientes en 110 centros. En estos ensayos, la variable primaria de estudio fue el cambio en la CVF (diferencia entre basal y final a la semana 72). Los resultados fueron variables: se alcanzó la variable de estudio en el PIF 004 pero no en el 006, por lo que la FDA solicitó otro estudio para su aprobación. Estudiando las dos poblaciones en conjunto, el tratamiento con pirfenidona se asoció con disminución de la declinación de la CVF (8 vs 12%, $p=0,001$) con un menor número de muertes en el grupo tratado con pirfenidona a dosis de 2403 mg/d (6% vs 8%).

Con estos resultados, en marzo de 2011, el uso de pirfenidona fue aprobado para el tratamiento de la FPI en muchos lugares del mundo como Europa, Japón, India y, desde el año 2013, Argentina. La FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos solicitó la realización de un cuarto estudio, el ASCEND.

El estudio ASCEND⁹ es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de confirmar el efecto de la pirfenidona en la progresión de la enfermedad en pacientes con FPI. El estudio se llevó a cabo en 127 sitios en 9 países diferentes (11 sitios en Australia, 6 en Brasil, 2 en Croacia, 5 en Israel, 5 en México, 2 en Nueva Zelanda, 8 en Perú, 1 en Singapur, y 87 en Estados Unidos). A diferencia de lo que ocurrió con el CAPACITY²¹, en el ASCEND⁹ hubo una centralización de los procedimientos diagnósticos de la FPI.

En el ASCEND, los criterios de elegibilidad de los pacientes fueron: sujetos de entre 40

y 80 años de edad con diagnóstico centralizado de FPI según las guías ATS/ERS/JRS/ALAT 2011¹ (TCAR con patente definitiva de UIP o posible. En los casos de patente de posible neumonía intersticial usual (NIU), se requería la confirmación con biopsia. **La CVF debía estar entre el 50 y 90%** y la DLCO entre 30 y 90% del porcentaje del valor predictivo. Además, el estudio requería que la relación VEF1/CVF fuera igual o mayor de 0.80 y una distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos mayor o igual a 150 metros.

Los pacientes elegibles fueron asignados de manera aleatoria para recibir pirfenidona a dosis de 2403 mg diarios, o placebo durante 52 semanas. La variable de estudio primaria a evaluar fue el cambio en el porcentaje del predictivo de la CVF desde el valor basal hasta la semana 52.

Como variables secundarias de estudio se evaluaron: los cambios en la distancia recorrida en la prueba de marcha de los seis minutos (DPM6M), la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (definida como el tiempo hasta la primera de las siguientes: descenso de 10 puntos en el porcentaje de la CVF predictiva, descenso de más de 50 metros en la DPM6M, o muerte) y cambios en la disnea.

Desde julio de 2011 hasta enero de 2013, se enrolaron 555 pacientes en total, de los cuales 278 recibieron pirfenidona y 277 placebo.

En ambas ramas, más del 70% de los pacientes fueron hombres, más del 90% de raza blanca y aproximadamente el 70% mayores de 65 años. La CVF promedio basal en ambos grupos fue de aproximadamente 68% del porcentaje del valor predictivo.

Del total de 555 pacientes enrolados, 522 (94%) finalizaron el ensayo.

Como resultado, el tratamiento con pirfenidona resultó en una diferencia significativa en la diferencia entre el valor de CVF al inicio y a la semana 52, expresado en porcentaje del valor predictivo ($P < 0.001$). Además, a la semana 52, la proporción de pacientes con una declinación mayor a 10

puntos del porcentaje de la CVF o fallecidos se redujo en un 47.9% en el grupo tratado con pirfenidona comparado con placebo (46 pacientes [16.5%] vs. 88 pacientes [31.8%]), y la proporción de pacientes que no declinaron en el porcentaje de la FVC se aumentó en un 132.5% en el grupo tratado con pirfenidona (63 pacientes [22.7%] vs. 27 pacientes [9.7%]).

La declinación media de la CVF fue 235 ml en el grupo tratado versus 428 ml en el grupo placebo (diferencia absoluta de 193 ml; diferencia relativa de 45.1%; $P < 0.001$).

La caída en la declinación de la curva de la CVF a la semana 52 fue -122 ml en el grupo tratado con pirfenidona y -262 ml en el grupo placebo (diferencia absoluta 140 ml; relativa 53.5%; $P < 0.001$).

El efecto terapéutico fue evidente a partir de la semana 13 y el mismo fue ascendiendo a lo largo de la duración del ensayo.

En lo referido a las variables de estudio secundarias, la rama tratada con pirfenidona presentó una diferencia significativa a favor en el delta de la DPM6M entre basal y semana 52 ($P = 0.04$) ya que al finalizar el ensayo, 72 pacientes (26%) del grupo tratado y 99 (35.7%) del grupo placebo presentaron un descenso de más de 50 metros en la DPM6M (reducción relativa del 27.5% a favor de la rama tratada).

La pirfenidona redujo el riesgo relativo de muerte o progresión de la enfermedad en un 43% (hazard ratio en el grupo pirfenidona 0.57; 95% [CI], 0.43 a 0.77; $P < 0.001$).

En lo que respecta a los scores de disnea, no hubo diferencias significativas entre ambas ramas. Si bien se observó un menor número de muertes por cualquier causa en el grupo tratado con pirfenidona que en la rama placebo, esta diferencia no fue significativa.

Con respecto a los eventos adversos, la rama tratada con pirfenidona presentó mayor número de eventos adversos gastrointestinales y cutáneos. Estos en general fueron leves a moderados, y reversibles sin

secuelas. El 5.4% de los pacientes que recibieron pirfenidona y el 1,4% del grupo placebo presentaron eventos adversos gastrointestinales grado 3. El 1.8% del grupo tratado y 0.4% de la rama placebo presentaron eventos adversos cutáneos grado 3.

Como conclusión, en el estudio ASCEND la pirfenidona alcanzó la variable de estudio primaria definida como la reducción en la tasa de declinación anual de la CVF. Además, el uso de pirfenidona se asoció con una reducción en la caída de la distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos pero no hubo diferencias en los síntomas respiratorios.

El efecto terapéutico en la CVF apareció de manera temprana y fue aumentando a medida que progresaba el estudio. El tratamiento con pirfenidona fue por lo general seguro con un aceptable perfil de efectos adversos, siendo los más frecuentes los gastrointestinales y los vinculados con la piel (generalmente leves a moderados, discontinuación en 2.2% y 2.9% vs 1.1% y 0.4%).

Agrupando la población de los tres estudios (CAPACITY 004 y 00621 y ASCEND9: 1247pacientes en total) y analizando la mortalidad por cualquier causa, la pirfenidona redujo el riesgo de muerte al año en un 48%, comparado con placebo (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.31 to 0.87; P = 0.01). Además, el riesgo de muerte por FPI al año se redujo en un 68% en el grupo tratado (hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.14 to 0.76; P = 0.006).

En nuestro país, contamos con la pirfenidona desde el año 2012 y se encuentra bajo el régimen de farmacovigilancia.

Según las guías NICE, la pirfenidona es una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes con FPI que presenten CVF entre 50% y 80% del valor predictivo y se debe suspender ante la evidencia de progresión de la enfermedad (declinación en la CVF mayor del 10% en 12 meses). Se deben monitorear los parámetros de función hepática en el

laboratorio antes de iniciar el tratamiento y luego una vez al mes durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. A partir de octubre del 2014 la FDA aprobó su uso en pacientes con FPI.

Nintedanib: El nintedanib, antiguamente conocido como BIBF 1120, es un inhibidor intracelular de múltiples tirosinquinazas con propiedades antifibrosantes.^{14,15}

El estudio TOMORROW¹⁶ (*To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120*) fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, fase 2, que estudió 432 pacientes con FPI. La variable de evaluación primaria ("endpoint primario") fue la caída de la capacidad vital forzada (CVF). Como variables de evaluación secundaria se evaluaron además el número de exacerbaciones y la calidad de vida relacionada con la salud. Como resultado, el tratamiento por 12 meses con 150 mg de nintedanib dos veces al día se asoció con una reducción en la declinación de la CVF, menos exacerbaciones, y la preservación de la calidad de vida relacionada con la salud¹⁶.

Estos resultados motivaron la conducción de dos ensayos simultáneos fase III controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, INPULSIS-1 e INPULSIS-2⁸, para evaluar la eficacia y seguridad de 150 mg de nintedanib dos veces al día por 52 semanas en pacientes con FPI. La variable de evaluación primaria fue la caída anual de CVF. Además, los autores evaluaron el tiempo transcurrido hasta la primer exacerbación y cambios en el puntaje del St. George's Respiratory Questionnaire.

El estudio se condujo en 205 centros en 24 países en América, Europa, Asia y Australia.

Es fundamental tener en cuenta los criterios de inclusión para el ensayo, ya que se eligieron pacientes con diagnóstico de FPI de menos de 5 años de evolución, mayores de 40 años de edad con CVF mayor o igual de 50% del valor predictivo y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de entre 30 y 79%.

Se permitió el uso concomitante de esteroides en casos de estabilidad durante más de 8 semanas previas al enrolamiento (menos de 15 mg diarios de prednisona o dosis equivalente).

Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo esteroides a dosis mayores, azatioprina o acetilcisteína.

Luego de 6 meses de tratamiento, si la condición clínica del paciente empeorara, podían recibir, según criterio del investigador, otros fármacos como azatioprina, acetilcisteína o esteroides a dosis más altas.

Se randomizaron en total 1066 pacientes para recibir nintedanib o placebo en una proporción de 3:2.

La tasa de declinación anual de la CVF en el INPULSIS-1 en pacientes tratados fue de -114.7 ml versus -239.9 ml en el grupo placebo (diferencia de 125.3 ml; con IC 95%: 77.7 a 172.8 ; $P < 0.001$). En el INPULSIS-2, la declinación anual de la CVF fue de -113.6 ml en la rama tratada con nintedanib y -207.3 ml en la rama placebo.

En lo referente a las variables de evaluación secundaria, en el estudio INPULSIS-1 no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo hasta la primera exacerbación ni en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada. En INPULSIS-2, hubo un aumento en el tiempo hasta la primer exacerbación en el grupo tratado con nintedanib (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.19 a 0.77; $P = 0.005$) y en el porcentaje de pacientes con al menos una exacerbación reportada (3.6% vs. 9.6%). **En el análisis conjunto, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con nintedanib y placebo en el tiempo hasta la primer exacerbación.**⁸

En INPULSIS-1, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el delta de puntajes del SGRQ (4.34 puntos en los tratados versus 4.39 puntos en el grupo placebo). En INPULSIS-2, hubo un aumento significativo pero muy pequeño a favor del grupo tratado (2.80 puntos vs. 5.48 puntos; diferencia,

-2.69 ; 95% CI, -4.95 a -0.43 ; $P = 0.02$). En el análisis en conjunto no hubo diferencias significativas en lo referido a SGRQ.⁸

En ambos ensayos, el evento adverso más frecuente fue la diarrea (61.5% en el grupo tratado y 18.6% en el grupo placebo en el INPULSIS-1 y 63.2% y 18.3% en el INPULSIS-2). En más del 90% de los casos la diarrea fue leve o moderada y en menos del 5% de los pacientes fue motivo de discontinuación.

En ambos ensayos la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue similar para la rama tratada y placebo (INPULSIS 1: 31.1% de los pacientes tratados y 27.0% del grupo placebo; INPULSIS-2: 29.8% y 32.9%, respectivamente).

Otro evento adverso observado fue la elevación de enzimas hepáticas. En ambos ensayos hubo una proporción mayor de pacientes tratados con nintedanib que placebo. En INPULSIS-1, 4.9% de los tratados y 0.5% del placebo presentó elevación por tres veces o más de GOT y/o GPT. En INPULSIS-2 el 5.2% del grupo tratado y 0.9% del grupo placebo se asoció con dicha complicación.

*En resumen, en ambos ensayos la tasa de caída anual de cambio en la CVF fue significativamente menor en la rama tratada con nintedanib que con placebo; y analizando ambos ensayos de manera conjunta, se demostró un beneficio significativo en la tasa de declinación de la CVF con una diferencia en la tasa anual de -109.9 ml por año [95% CI, 75.9 a -144.0].*⁸

Además, hubo una proporción significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con nintedanib que en el grupo placebo de pacientes con una "respuesta en la CVF", definida como la caída menor de 5 puntos y de 10 puntos del porcentaje del predictivo de la CVF a la semana 52.

Por lo tanto, según los estudios INPULSIS, el nintedanib reduce la declinación de la función pulmonar evaluada mediante la CVF en pacientes con FPI leve a moderada en un periodo de 52 semanas.

Su uso se asoció frecuentemente con diarrea, que en menos del 5% de los casos lleva a la suspensión del fármaco.

Un porcentaje menor de pacientes en el grupo tratado que en el grupo placebo presentaron un descenso de más de 5 puntos del porcentaje de CVF y no se demostraron cambios en el tiempo hasta la primera exacerbación ni en el puntaje del SGRQ.

En lo que se refiere al pronóstico de la FPI, existe evidencia que el **descenso de la CVF mayor al 10% a los 6 y 12 meses o 5-10% en 24 semanas se correlaciona con un aumento de la mortalidad al año siguiente**^{17, 18}. Por lo tanto, si bien estos ensayos no tienen el poder estadístico necesario como para evaluar mortalidad, el nintedanib al asociarse con una tendencia a favor de la reducción de la tasa de declinación de la CVF reflejaría una reducción de la mortalidad.

Tratamiento del reflujo: Un metaanálisis reciente de la rama placebo de 3 estudios norteamericanos en FPI (STEP-IPF, ACE-IPF y PANTHER) demostró que los pacientes que estaban recibiendo inhibidores de bomba de protones (IBP) presentaban una declinación significativamente menor en la FVC. Dada la alta prevalencia de RGE en FPI, en la mayoría de los casos asintomático, hay una necesidad urgente de un ensayo controlado para establecer si efectivamente el tratamiento del reflujo enlentece la progresión.

ALGUNAS CONSIDERACIONES

Aunque los dos INPULSIS[®] y el ASCEND[®] demostraron que el tratamiento resultó en reducciones relativas en la tasa de declinación de la CVF, **la rama tratada con pirfenidona del estudio ASCEND presentaba una tasa de declinación anual de la CVF media mayor que las de las ramas placebo de los dos INPULSIS** (-235 ml en el ASCEND versus -205 ml en las ramas placebo de los INPULSIS). Estas diferencias en la tasa de declina-

ción global de la CVF entre los estudios INPULSIS y ASCEND podrían explicarse por las diferencias en los criterios de inclusión entre los dos ensayos ya que en el INPULSIS no se excluyeron pacientes con valores normales de CVF. La CVF basal media fue mayor en el INPULSIS (80% del valor predictivo aproximadamente) que en el ASCEND (68% del valor predictivo). De manera simplificada, el paciente promedio con FPI del INPULSIS presentaba un menor compromiso funcional que el paciente promedio del ASCEND.

Aunque estos resultados implican un hito en el tratamiento de los pacientes con FPI, debemos ser cautelosos en la extrapolación de estos hallazgos en pacientes con FPI que están por fuera de los criterios de inclusión utilizados en estos ensayos ya que estos estudios no aportan evidencia en lo que se refiere a su uso en pacientes con CVF menor del 50%, o en exacerbaciones agudas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Pese a las alentadoras novedades, surgen muchos interrogantes: ¿durante cuánto tiempo perduran los efectos beneficiosos de estos fármacos?, ¿se podrían asociar en un mismo esquema la pirfenidona junto con el nintedanib?, ¿hay algún fenotipo de FPI "respondedor"? ¿cuál es el rol de estas drogas en las enfermedades difusas del parénquima pulmonar fibrosantes no FPI? ¿Y en las NIU no FPI, como en la artritis reumatoide o bien la neumonitis por hipersensibilidad crónica? ¿estos fármacos tienen indicación en fases muy tempranas de FPI en donde aún no hay compromiso funcional?

Aún quedan muchas preguntas y se necesitan más estudios bien diseñados para empezar a contestarlas. La buena noticia es que en estos últimos años se han podido desarrollar un gran número de ensayos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo que permitieron generar un importante volumen de evidencias.

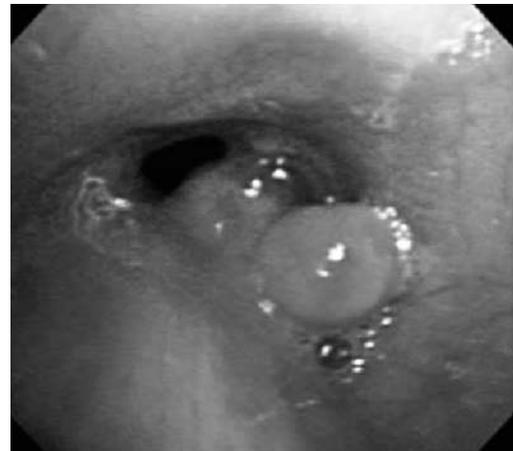
Bibliografía

1. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
2. Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 496-504.
3. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-151.
4. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 591-600.
5. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-1659.
6. Riss J, Khanna C, Koo S, et al. Cancers as wounds that do not heal: differences and similarities between renal regeneration/repair and renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 7216-7224.
7. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.
9. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2083-92.
10. Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2004; 25(4):749-758.
11. Raghu G, Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management. *Clin Chest Med.* 2004; 25(4):621-36.
12. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345(7):517
13. Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani HA. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. *Nat Rev* 2010; 9: 956-970.
14. Beyer C, Distler JH. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: translation of basic research to human disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 897-904.
15. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007; 29:976-85.
16. Richeldi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079-87.
17. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
18. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
19. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, et al. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta 1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2002; 2: 111-9.
20. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
21. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-1769.

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES Y PÓLIPOS ENDOBRONQUIALES. REPORTE DE UN CASO.

Dr. Acero E, Viera G, Arrojo M, Trentini J, Carvani A, Wilson R, Fazzito Ipar M, Constanzo A.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 29 años de edad con diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes ALK+ con compromiso muscular en región cervical y miembros superiores. Recibió tratamiento con quimioterapia de primera y segunda línea, radioterapia local presentando remisión y se realizó consolidación con autotrasplante de médula ósea (TAMO) a los dos años de diagnóstico. Un año más tarde consulta al Servicio de Hematología refiriendo tos seca por lo que es derivado al Servicio de Neumonología. Se realizó radiografía de tórax que no mostraba alteraciones. Al examen físico la auscultación respiratoria fue normal y el paciente no presentaba fiebre ni sudoración nocturna. Por los antecedentes y por persistencia de la tos se decide realizar videobroncoscopia que evidencia masa polipoidea en tráquea (figura 1) y pólipos en bronquio fuente izquierdo (figura 2). Se toman biopsias bronquiales y se realiza lavado bronquial, enviando muestras para anatomía patológica, citología y bacteriología. Los cultivos fueron negativos. No se realizó tratamiento endoscópico por no contar con la complejidad necesaria. El paciente no pre-



1- Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Diego Paroissien", La Matanza, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. marisolarrojo@hotmail.com

sentaba compromiso obstructivo clínicamente significativo al momento del estudio. El informe de anatomía patológica de la biopsia bronquial fue de linfoma maligno anaplásico de células grandes. El paciente fue remitido al Servicio de Hematología para realizar tratamiento con quimioterapia de tercera línea, ante la recaída post TAMO. Finalmente al año siguiente el paciente consulta nuevamente por dolor en hombros y brazos, disnea y mal estado general. Se decide su internación para realizar tratamiento del dolor y confirmar quimioterapia. El laboratorio informaba: Hto 27 % Hb 9.3 g% Bcos 24200/mm³, Urea 147mg/dl, Creat 1.13 mg/dl. El paciente ingresa en mal estado general, en insuficiencia respiratoria. Se indica tratamiento para el dolor y fallece durante esa misma internación.

DISCUSIÓN

Las metástasis endobronquiales (MEB) comprenden entre el 2 y el 50% de las metástasis pulmonares por neoplasias extratorácicas¹⁻¹³. El origen del tejido del tumor primario es muy diverso. Por orden decreciente las causas más frecuentes son el cáncer de mama, colorrectal, los sarcomas y los linfomas. Otros investigadores concluyen que los más frecuentes son de origen renal, colon, mama, melanoma y tiroides¹⁻¹³.

Existen descriptos varios mecanismos por los cuales puede producirse el compromiso endobronquial:

- 1) Invasión directa del bronquio desde masas pulmonares
- 2) Invasión directa del bronquio por masas mediastinales
- 3) Extensión por el tejido linfático peribronquial
- 4) Aspiración bronquial de émbolos tumorales (diseminación broncogénica)
- 5) Diseminación hematogena.

La causa más frecuente del compromiso endobronquial es por invasión directa de masas mediastinales y por extensión del tejido linfático peribronquial³.

Respecto del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) junto al linfoma difuso de células grandes B y al linfoma periférico de células T, integra un subtipo histológico de neoplasia linfoide de comportamiento agresivo, con una supervivencia de meses^{14,15}. Es el 2 a 7% de los linfomas no Hodgkin (LNH) y afecta mayormente a los adultos jóvenes y personas mayores. Compromete principalmente los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, los tejidos blandos, huesos y otros órganos internos^{16,17}. El compromiso traqueo-bronquial es muy raro¹⁸⁻²¹. Se han reportado casos en donde los síntomas obstructivos fueron la principal manifestación, lo que llevó a un diagnóstico primario erróneo de asma^{22,23}.

El pronóstico depende principalmente del grado histológico y el tratamiento es el mismo que para el linfoma en otras localizaciones.

Aunque el crecimiento endobronquial del linfoma es raro, puede producir hemoptisis, signos y síntomas de obstrucción como neumonías a repetición o atelectasia, tos, disnea y sibilancias. En el caso en discusión no había evidencias radiológicas del compromiso endobronquial. El paciente refería solamente tos persistente. Es por eso que aún con radiografía normal debería considerarse la realización de broncoscopia ante síntomas respiratorios a fin de descartar compromiso endobronquial y permitir valorar la evolución del paciente tras el tratamiento²⁴.

Bibliografía

1. Kim D.H.; Ko Y.H.; Lee M.H.; Ree H.J. Anaplastic Large Cell Lymphoma Presenting as an Endobronchial Polypoid Mass. *Respiration* 1998; 65:156-158.
2. Kiryu T.; Hoshi H.; Matsui E.; Iwata H.; Kokubo M.; Shimokawa K.; Kawaguchi S. Endotracheal/endobronchial metastases. *Clinicopathologic study*

- with special reference to developmental modes. *Chest* 2001; 119(3):768-775.
3. Dursun A.; Demirag F.; Bayiz H.; Sertkaya D. Endobronchial metastases: a clinicopathological analysis. *Respirology* 2005; 10 (4): 510-514.
 4. Sørensen JB. Endobronchial metastases from extrapulmonary solid tumors. *Acta Oncologica* 2004; 43 (1): 73-79.
 5. Baumgartner WA, Mark JB. Metastatic malignancies from distant sites to the tracheobronchial tree. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980; 79: 499-503.
 6. Heitmiller RF, Marasco WJ, Hruban RH, Marsh BR. Endobronchial metastasis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993, 106 (3):537-542
 7. Bourke SJ, Henderson AF, Stevenson RD, & Banham, S. W. (1989). Endobronchial metastases simulating primary carcinoma of the lung. *Respiratory medicine*, 83(2), 151-152.
 8. Eng J, Sabanathan S. (1993). Endobronchial non-Hodgkin's lymphoma. *The Journal of cardiovascular surgery*, 34(4), 351-354.
 9. Kilgore T, Chasen M, Colonel L. (1983) Endobronchial Non-Hodgkin's lymphoma. *Chest. Journal*, 84(1), 58-61.
 10. Harper P, Fisher C, McLennan T, Souhami R- Presentation of Hodgkin's Disease as an endobronchial Lesion. *Cancer*. 1984 Jan 1; 53(1):147-50.
 11. Clemente MG, Cuétara PS, Porto MR, Anglada JL, Martínez MG, García AS (2003). Linfoma de tejido linfoide asociado al bronquio (BALT). *Archivos de Bronconeumología*, 39(5), 233-235.
 12. Rose RM, Grigas D, Strattemeir E, Harris NL, Linggood RM. Endobronchial involvement with non-Hodgkin's lymphoma. A clinical-radiologic analysis. *Cancer*. 57(9), 1750-1755.
 13. Ahmed, S.; Kussick, S.J.; Siddiqui, A.K.; Bhuiyan, T.A.; Khan, A.; Sarewitz, S.; Steinberg, H.; Sison, C.P.; Rai, K.R. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *European Journal of Cancer*. 2004; 40(9):1320-6.
 14. William J, Variakojis D, Yeldandi A, Raparia K (2013) Lymphoproliferative Neoplasms of the Lung: A Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: March 2013, Vol. 137 (3): 382-391.
 15. Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J, Antoine M, Epardeau B, Fleury-Feith J, Popa N, Santoli F, Farcet JP, Delfau-Larue MH. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood*. 103(8), 3208-3215.
 16. Freedman A, Friedberg J, Aster J. Classification of the hematopoietic neoplasms. Uptodate. 21 de octubre de 2014. Disponible en www.uptodate.com
 17. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 20(3), 750-762.
 18. Eyssartier E, Ang P, Bonnemaïson E, Gibertini I, Diot P, Carpentier E, Chantepie A, Leclair MD, Brouard J, Boutard P, Deneuille E, Marie-Cardine A, Lardy H. Characteristics of endobronchial primitive tumors in children. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(6): 121-5
 19. Kos, Z, Burns BF; Gomes MM, Sekhon HS. A rare case of anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma presenting as a lung primary. *Int J Surg Pathol*. 2014; 22(2):167-71
 20. Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Sep; 30 (6):509-19.
 21. Solomonov A, Zuckerman T, Goralnik L, Ben-Arieh Y, Rowe J, Yigla M. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as an endobronchial tumor: Report of eight cases and literature review. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(5):416-9.
 22. Kilgore TL, Chasen MH. Endobronchial non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1983; 84(1):58-61.
 23. Odonnell, PG, Jackson SA, Tung KT, Hassan B, Wilkins B, Mead GM. Radiological appearances of lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the lung. *Clin Radiol*. 1998; 53(4):258-63.
 24. Argyros GJ, Torrington KG. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of carcinoma metastatic to the lung. *Chest*. 1994; 105(2):454-457.

CAUSA INUSUAL DE TOS CRÓNICA

Presentación de un caso y revisión bibliográfica

Dres. Stella Maris Bravo¹, María Bigot², Artemio Oscar García²

INTRODUCCIÓN

La tos crónica es un síntoma clínico frecuente. En nuestro medio, ocasiona entre el 10 y el 20% del total de las visitas médicas (León et al, 1995) y es la tercera causa de consulta, tras el asma y la EPOC, en la atención neumológica especializada en el ámbito extrahospitalario (Plaza et al, 2001). Por tanto, para el neumólogo, su manejo diagnóstico y terapéutico supone uno de los procesos respiratorios más frecuentes.

Diversos estudios han demostrado que el abordaje sistematizado de la tos crónica, conlleva una elevada proporción del diagnóstico de sus causas (92-96%) (Irwin et al, 1990, Pratter et al, 1993). A continuación, exponemos un caso clínico que ilustra una causa poco común de tos crónica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 23 años que consulta en unidad periférica por tos seca, persistente de aproximadamente 3 meses de evolución, en las últimas semanas se agrega disnea clase funcional II y disfgia principalmente a sólidos.

Obesa, IMC 35, antecedentes de gripe A en 2009, alteraciones en el ciclo menstrual. Al ingreso, Hto 43%, Hb 14.6, BI 21.000, Pt 271.000.

En el examen físico no se palparon adenopatías en cuello o huecos supraclaviculares sin anomalías tiroideas, craqueo laríngeo conservado. A la auscultación se aprecia leve disminución de la entrada de aire en pulmón derecho a predominio de campo superior, sin ruidos bronquiales.

Rx Tx. Imagen bilobulada suprahiliar, paramediastinal derecha, homogénea. No se observan infiltrados parenquimatosos. (Foto 1)

1- Hospital Municipal de Morón. drastellabravo@hotmail.com

2-Hospital Alejandro Posadas



Foto 1. Rx Tx. Imagen bilobulada suprahiliar, paramediastinal derecha, homogénea. No se observan infiltrados parenquimatosos.

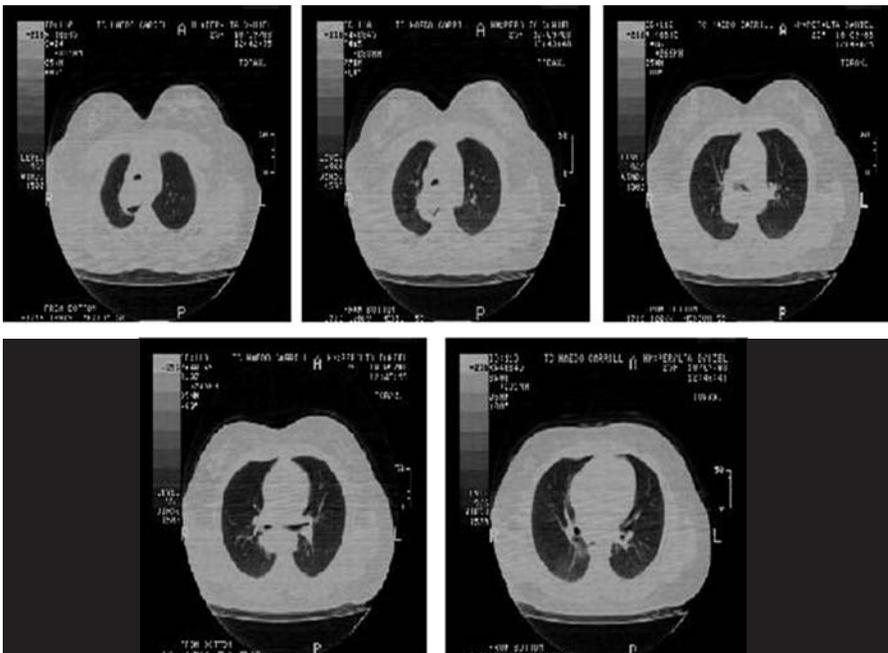


Foto 2. Tac tórax: masa en mediastino medio posterior que deforma la luz traqueal y del bronquio fuente derecho.



Foto 3. Obstrucción de 90% de la luz de toda la tráquea intratorácica. Carina y bronquio fuente derecho compresión extrínseca, sin lesiones endoluminales.

Se decide realizar FBC donde se observa compresión extrínseca de pared posterior a nivel de 3° anillo traqueal con mucosa normal. Obstrucción de 90% de la luz de toda la tráquea intratorácica. Carina y bronquio fuente derecho aplastado sin lesiones endoluminales. El resto del examen fue normal. (Foto 3).

Se decide convertir a broncoscopia rígida, realizándose punción con aguja de Schieppati para la obtención de material para citología. Se procede a la dilatación y colocación de stent en Y quedando permeable toda la vía aérea. Durante el procedimiento, se realizó la evaluación por anatomía patológica de los especímenes obtenidos, previa fijación y tinción, no lográndose identificar células neoplásicas.

La paciente queda internada en piso. En las 24 horas posteriores, evoluciona con disnea, tiraje, estridor laríngeo e intenso broncoespasmo con caída de la saturación. Se procede a una 2° broncoscopia hallándose stent in situ, permeable, mucosa moderadamente edematosa, con abundantes secreciones que se aspiran. Evoluciona con intenso edema de cuerdas vocales con disminución de la motilidad, se realiza nueva exploración endoscópica, luego de la cual pasa a UTI por insuficiencia ventilatoria con requerimiento de ARM.



Foto 4. Rx de tórax con atelectasia de LSD.

La Rx de tórax demostró atelectasia de LSD. (Foto 4)

En los días posteriores presenta cambios en las características de las secreciones y a pesar de encontrarse bajo tratamiento con corticoides continúa con gran edema de la mucosa. Inicia tratamiento antibiótico. Se decide 72 hs posteriores a la última exploración, retirar el stent. Se lleva a cabo la maniobra y al ingresar se observa el balón del tubo endotraqueal posicionado en cuerdas vocales. Se retira el stent que estaba bien posicionado, se aspiran secreciones, se re-colo-ca tubo endotraqueal enfrentando a la carina que se halla aplastada.

Ante la falta de respuesta al tratamiento, se decide proceder a la resección del tumor practicándose exéresis de tumor submucoso en tercio medio de esófago (4 días después de la primera FBC).

48 Hs después de la cirugía se realizó nueva exploración observándose persistencia del edema.

La Anatomía Patológica demostró tumor de células fusiformes, con áreas mixoides, nucléolos pequeños y sin mitosis.

Inmunomarcación para actina de superficie y actina lisa positiva. Pieza compatible con leiomioma esofágico (Foto 5).

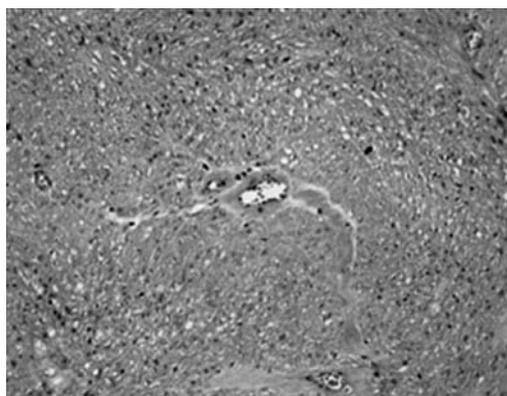


Foto 5.

Días más tarde, intercorre con shock y fiebre, inicia tratamiento con vancomicina-meropenem. Se aísla neumococo de aspirado traqueal y Klebsiella en orina. Se indicó nutrición parenteral. Evoluciona favorablemente, egresa 16 días más tarde.

DISCUSIÓN

La tos es un reflejo, provocado en ocasiones de forma voluntaria, cuya principal finalidad es expulsar el contenido de la vía aérea o laringe. Aunque la tos se encuentra directamente asociada al ruido generado por la expulsión brusca de aire al atravesar el orificio laríngeo, su producción depende de la coordinación adecuada entre los movimientos de apertura y cierre de la glotis y la musculatura respiratoria, tanto en la inspiración como en la espiración. Es un mecanismo de defensa, que en condiciones patológicas indica la presencia de enfermedades importantes. Al igual que otros reflejos, depende para su expresión de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores.

Desde un punto de vista clínico, se entiende como tos crónica aquella que persiste más de 3 semanas y no está relacionada con un proceso agudo (Irwin et al, 1981).

Este criterio ha sido utilizado de forma arbitraria en estudios descriptivos (grado de evidencia [GE] II-2, III) y, por tanto, su valor es sólo orientativo.

Las causas más frecuentes de tos crónica han sido recogidas en diversos estudios epidemiológicos (GE II-3) que incluían a un número importante de pacientes (Irwin et al, 1990; Poe et al, 1989). Los porcentajes medios de dichas causas, tras excluir la EPOC, el hábito tabáquico y el tratamiento con IECA, se detallan en la tabla I. En las series publicadas la presencia de una sola entidad como causa de la tos crónica ha sido recogida en el 38-62% de los casos, mientras que en el 18-62% de los pacientes existen 2 o más enfermedades asociadas¹. En la tabla II se pueden observar las causas menos frecuentes de tos crónica.

En el caso que presentamos es de destacar que los tumores benignos del esófago son poco frecuentes, representan menos del 2% de las neoplasias de ese órgano. Originados en las estructuras de la pared del órgano, presentan una gran variedad histológica y comportamientos variables.

La mayor parte de ellos son asintomáticos (80%) debido a que son de crecimiento lento y producen disfagia tardíamente. Pueden presentar síntomas como sialorrea, odinofagia, dolor por espasmo esofágico,

Tabla 1. Causas de tos crónica tras excluir el hábito tabáquico

| |
|--|
| Goteo nasal posterior (8-87%) |
| Asma (20-33%) |
| Reflujo gastroesofágico (10-21%) |
| Bronquitis eosinofílica (13%) |
| Bronquitis crónica y EPOC (5%) |
| Bronquiectasias (4%) |
| Carcinoma broncogénico (2%) |
| Fármacos: IECA y otros |
| Enfermedades intersticiales difusas pulmonares |
| Postinfecciosa |
| Tos psicógena |

Tabla 2. Causas poco comunes de tos crónica.

| |
|--|
| <p>Infección pulmonar oculta</p> <p>Enfermedades inmunológicas: arteritis de la temporal, síndrome seco</p> <p>Insuficiencia cardíaca izquierda</p> <p>Masa o cuerpo extraño inhalado</p> <p>"Bronquitis" por exposición tóxica laboral</p> <p>Poliposis nasal. Rinolitos</p> <p>Otras alteraciones del conducto auditivo externo, la faringe, la laringe, el diafragma, la pleura, el pericardio, el esófago o el estómago</p> <p>Neuralgia occipital</p> <p>Traqueobroncomalacia</p> <p>Enfermedades mediastínicas: linfoma de Hodgkin</p> <p>Obstrucción de la vía aérea superior: tumores traqueales, laringeos, tiroideos, malformaciones vasculares</p> <p>Enfermedades del sistema nervioso central</p> <p>Miopatías</p> <p>Síndrome de Gilles de la Tourette</p> |
|--|

regurgitación y rara vez sangran. El desplazamiento o compresión de bronquios y la aspiración de secreciones a la vía aérea, pueden dar lugar a episodios de disnea y tos^{2,3}.

Radiológicamente se presentan como masas mediastinales que pueden alcanzar gran tamaño⁴. Son más frecuentes en hom-

bres que en mujeres entre la 5ª y 6ª década de la vida. Predominan en esófago inferior (60%)⁵.

La tos seca persistente a la que se agregaron disnea y disfagia fueron centrales para el diagnóstico en la paciente que presentamos.

Bibliografía

1. de Diego Damia A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, Pereira Vega A. Tos crónica. Arch Bronconeumol. 2002; 38:236-45. - Vol. 38 Núm. 05
2. Bardagí S, Calvo E, Casan P, De Diego A, Cimas E, Hernández E, et al. Recomendaciones (SEPAR-semFYC) para la atención del paciente con Asma. Arch Bronconeumol, 1998; 34: 394-399.
3. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
4. Galindo F, Marzano CA, de la Torre AM. Tumores benignos del esófago. Enciclopedia Médica Americana. Cirugía Digestiva 2006; I-180, 1-8.
5. Priego P, Lobo E, Rodríguez G, Alonso N, Olarte MG, de Oteyza JP, Fresneda V. 2006; Surgical treatment of esophageal leiomyoma: an analysis of our experience. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 98 (5), 350.



Reglamento Editorial de la revista Tórax de la STNBA

MISIÓN

Una de las misiones de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires (STNBA) es promover la comunicación y la colaboración entre individuos y organizaciones que se dedican a la Neumonología y sus ramas afines. La revista Tórax es un mecanismo para cumplir este objetivo promoviendo la enseñanza, investigación y divulgación de conceptos y conocimientos relacionados con la especialidad, publicando artículos científicos y distribuyéndolos entre los profesionales e Instituciones interesadas. El número mínimo de publicaciones será de 2 (dos) al año, pudiendo agregarse una publicación más en el año en que se realice el Congreso de la Sociedad, conteniendo los resúmenes de los Trabajos Científicos presentados en el mismo. Los resúmenes publicados en este número especial podrán volver a ser considerados para su publicación en forma completa a solicitud del/los Autor/es o a instancias del Comité Editor en los números posteriores.

Las políticas editoriales son establecidas por el Editor en Jefe y el Editor Asistente con la colaboración del Comité Editorial. Dichas políticas estarán sujetas a la revisión por la Comisión Directiva de la STNBA.

TIPO DE ARTÍCULO

Todos los artículos que se publiquen en la revista Tórax deberán estar comprendidos en alguna de las siguientes categorías:

Artículos científicos

Estos son artículos emanados de investigaciones originales y que no han sido previamente publicados, en forma parcial o total, en otra revista científica. La presentación de la información en reuniones científicas, congresos, seminarios técnicos o en la prensa, no impide que sean considerados para su publicación en la revista. Los artículos científicos estarán limitados a una extensión de 20 (veinte) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras, debiendo indicarse si se cumplieron los aspectos bioéticos que correspondan. Ej. Cumplimiento del consentimiento informado.

Artículos de revisión

Se aceptarán artículos de revisión enviados por los socios y aquellos que sean solicitados por el Comité Editor por motivos especiales y fundados. No tendrán límite de extensión pero se sugiere que no excedan 30 (treinta) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras.

Comunicaciones

Son aquellos artículos destinados a comunicar observaciones, novedades y consideraciones sobre algún aspecto de la Neumonología y sus ramas afines y que no tengan el formato de alguno de los Ítems descriptos en este Reglamento. Su publicación quedará a consideración del Comité Editorial. La extensión máxima será de 2 (dos) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras.

Reporte de casos o Casuística

Es la descripción de casos clínicos o quirúrgicos de presentación infrecuente de una enfermedad habitual, en los cuales el autor considera su presentación para aportar nueva información y observaciones. Será evaluado por el Comité Editorial antes de su publicación. La extensión será de 5 (cinco) páginas a doble espacio incluyendo tablas y figuras.

Reuniones Anatomoclínicas

La reunión debe haber sido realizada en una Institución de Salud del Ámbito de la Provincia de Buenos Aires. Debe enviarse fecha de la reunión que se transcribe en el artículo, integrantes de la misma, cargo que ocupan los mismos así como resultados de laboratorio, imágenes, fotos y resultado de Anatomía Patológica si correspondiera. Todos los originales deberán quedar a disposición del Comité Editorial cuando éste lo requiera para corroborar autenticidad en caso de duda. Tendrán la misma extensión que los artículos Científicos.

Imágenes en Neumonología

Se publicarán Imágenes radiológicas, topográficas, ecográficas, etc... que revistan interés por su infrecuencia o forma de presentación. El autor deberá comunicarse con el Comité Editor a fin de determinar la modalidad de envío de las imágenes. La extensión será de 2 (dos) páginas. Deberá contar con bibliografía.

Artículos de Opinión

Son artículos donde un socio puede exponer su opinión personal o en representación de un grupo de colegas. Las opiniones deberán estar relacionadas con la Neumonología y especialidades afines así como con la Salud en General. No se aceptarán aquellos artículos de opinión con contenido discriminatorio, agravante, falta de respeto o de índole político-partidario. El Comité Editorial tiene la atribución de publicar el artículo en carácter de Editorial si así lo considera.

Cartas al Comité de Redacción

Estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las dos páginas, pudiendo incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

- a- Los artículos deberán ser enviados solamente a revistatorax@stnba.org.ar como archivo adjunto.
- b- Deberán ser escritos exclusivamente en idioma español.
- c- Deberán contener nombre, apellido, dirección y teléfono del/los autor/es así como una dirección de correo electrónica de contacto.
- d- En el cuerpo del e-mail constará el tipo de artículo, el título completo, los autores y la Institución de referencia.
- e- Los artículos enviados serán devueltos por el Comité Editor tantas veces sea necesario para las correcciones pertinentes.
- f- El Comité Editor comunicará por vía electrónica a la dirección de e-mail de referencia la aceptación o no del artículo para su publicación en un término no mayor a 15 (quince) días de haberlo recibido para su consideración.
- g- Las decisiones del Comité Editor son inapelables.
- h- Las **abreviaturas, siglas y símbolos** sólo emplearán abreviaturas estandarizadas.
- i- La **Bibliografía** debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Las referencias se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparezcan en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en bastardilla. En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices.
 - 1- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7
 - 2- West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Thorax 2000; 55:987-99.
- j- **Las Tablas y gráficos**, deben ser comprensibles por sí mismos, tener un título explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias irán al pie. Deberán ser realizadas con la herramienta TABLA y no con líneas divisorias, en particular cuando se emplean columnas.
- k- **Las Figuras** (dibujos o fotografías) han de permitir una reproducción adecuada y contar con una leyenda explicativa.

Rinitis

Asma

1 comprimido
1 única toma diaria
Solución
a 2 problemas¹

ROLAST

MONTELUKAST

PAMI 50%

IOMA

Recetario
Solidario

ppp
Preserfor
Administración de Promoción

Acción sinérgica
asociado a otros
medicamentos¹

Categoría B
de la FDA
para su uso
durante
el embarazo¹

Mejora
la calidad
de vida
del paciente
con Rinitis
Alérgica²

Comodidad
posológica¹

Presentaciones:
Rolast comprimidos recubiertos (10 mg):
Envases con 30 comprimidos recubiertos.
Rolast comprimidos masticables (4 y 5 mg):
Envases con 30 comprimidos masticables.

Referencias: 1. Rolast. Prospecto aprobado ANMAT, Julio 2014. 2. Cinigi C et al. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 142(5): 654-8. *Asma alérgica.

ROLAST MONTELUKAST Comprimidos recubiertos - Comprimidos masticables - Industria Argentina - Venta bajo receta. **Fórmula** Cada comprimido recubierto de ROLAST 10 mg contiene Montelukast (como sal sódica) 10.00 mg. Excip. aut. c.s. Cada comprimido masticable de ROLAST 4 mg contiene Montelukast (como sal sódica) 4 mg. Excip. aut. c.s. Cada comprimido masticable de ROLAST 5 mg contiene Montelukast (como sal sódica) 5 mg. Excip. aut. c.s. **Indicaciones:** Asma: adultos y niños a partir de los 2 años. Profilaxis de la broncoconstricción inducida por ejercicio: a partir de los 6 años de edad. Rinitis alérgica: adultos y niños a partir de 2 años de edad. **Posología:** Adultos y adolescentes (15 años o mayores): un comprimido de 10 mg. Pacientes de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg. Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. **Advertencias y precauciones:** Asma aguda: Montelukast no está indicado para revertir el broncoespasmo en ataques de asma agudos, incluyendo el estado asmático. Se debe recomendar a los pacientes que tengan medicación de rescate apropiada disponible. El tratamiento con montelukast puede ser continuado durante una exacerbación aguda del asma. Pacientes con exacerbaciones del asma luego de realizar ejercicio deben tener disponible β_2 agonistas de acción corta como medida de rescate. **Uso concomitante de glucocorticoides:** Mientras que la dosis de corticoides inhalados puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, montelukast no debe ser sustituido abruptamente por corticoides inhalados. **Sensibilidad a la aspirina:** Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) mientras están bajo tratamiento con montelukast. Aunque montelukast es efectivo mejorando la función ventilatoria en pacientes asmáticos con sensibilidad a la aspirina documentada, no ha sido demostrado revertir el broncoespasmo producido por la aspirina u otro AINE en pacientes con sensibilidad a la aspirina. **Eventos neuropsiquiátricos:** Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos bajo tratamiento con montelukast. Los reportes post-comercialización incluyeron: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, anomalías del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y plan suicida (incluyendo suicidio), y temblor. Los detalles de algunos reportes post-comercialización de montelukast aparentan ser consistentes con un efecto inducido por la droga. Los pacientes y los prescriptores, deben estar alertas de los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a su médico si estos cambios aparecen. Los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de continuar con el tratamiento con montelukast si estos eventos ocurren. **Condiciones eosinofílicas:** Los pacientes con asma bajo tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces presentando características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome Churg-Strauss: una condición que es frecuentemente tratada con corticoides sistémicos. Estos eventos usualmente, pero no siempre, han sido asociados con la reducción del tratamiento oral con corticoides. Los médicos deben estar alertas en cuanto a la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía en sus pacientes. Una asociación causal entre montelukast y estas condiciones subyacentes no ha sido establecida. **Embarazo y lactancia:** Categoría B. Montelukast no debe ser usado en el embarazo a menos que sea claramente necesario. No se sabe si montelukast es excretado en humanos en la leche materna. Debe tenerse precaución cuando se indica montelukast durante la lactancia. **Reacciones adversas:** Los eventos adversos más comunes (incidencia \geq 5% y mayores a placebo: enumerados en orden de frecuencia descendente) en estudios clínicos controlados fueron: infección de las vías respiratorias superiores; fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, influenza, rinitis, sinusitis, otitis. Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de montelukast: tendencia al sangrado, reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, infiltración hepática de eosinófilos, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y conductas suicidas (incluyendo suicidio), temblor, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones, palpitations, epistaxis, diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos, se han reportado casos de hepatitis colestásica, injuria hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto durante el uso de montelukast. Muchos de estos ocurrieron en combinación con otros factores de confusión, tales como uso de otra medicación, o cuando montelukast fue administrado a pacientes con factores de riesgo para enfermedad hepática como uso de alcohol u otras formas de hepatitis, angioedema, moretones, eritema nodoso, prurito, urticaria, artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares, edema. Fecha de última revisión: Febrero 2014 - Disp. N° 1081. Información abreviada.



PHOENIX
Vías Respiratorias



www.respiroonline.com.ar

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AAU), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521. Este material está destinado exclusivamente para uso de los médicos/profesionales de la salud. Ante la eventualidad de un evento adverso involucre un producto de Laboratorios Phoenix, por favor tenga a bien reportarlo a: farmacovigilancia@phoenix.com.ar / VR203 0614B

Laboratorios
PHOENIX
Compromiso por la Salud



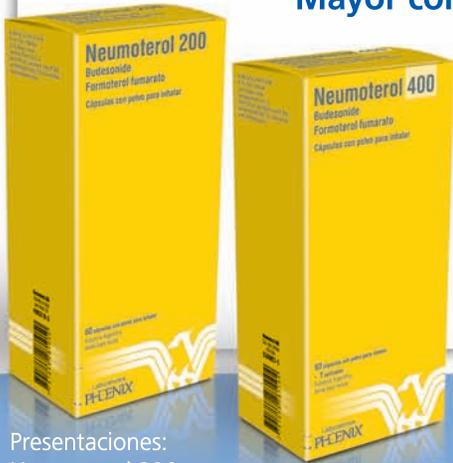
BUDESONIDE - FORMOTEROL

Neumoterol

Sinergia terapéutica
en el control del Asma y la EPOC.¹

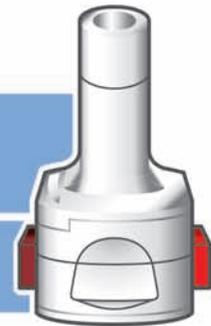
Rápido inicio de acción broncodilatadora y acción prolongada.¹
Rápido alivio de los síntomas y mejoría de la función pulmonar.¹
Enjuagar la boca luego de la aplicación para disminuir el riesgo de desarrollo de candidiasis¹

Mayor conveniencia para el paciente.²



Aplicador de fácil uso.
Permite controlar la dosis administrada.¹

Incrementa la adherencia al tratamiento.*²



Presentaciones:

- Neumoterol 200 mcg:
Envases con 60 y 120 cápsulas con y sin aplicador.
- Neumoterol 400 mcg:
Envases con 60 cápsulas con aplicador.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones y se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un período de tiempo limitado. Niños y adolescentes menores de 18 años: el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 no está recomendando en niños y adolescentes. NEUMOTEROL 400 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. EPOC: NEUMOTEROL 200 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1-2 inhalaciones, dos veces al día, hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. B. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento y demanda para el alivio de los síntomas Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez.

Fórmula: Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 200 contiene: Budesonide micronizado 200 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg, Excip. aut. c. s. Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 400 contiene: Budesonide micronizado 400 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg, Excip. aut. c. s. **Indicaciones:** NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400 está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista β_2 de acción larga; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) severa y con exacerbaciones repetidas. **Posología y modo de administración:** Asma. NEUMOTEROL 200 La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. A. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento y por separado un broncodilatador de acción rápida para rescate. B. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas. A. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1-2 inhalaciones, dos veces al día, hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. B. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o a lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **Advertencias y precauciones:** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpe el tratamiento. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado como terapia de rescate. No deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Se puede producir broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalado. Se aconseja el enjuague de la boca con agua después de inhalar la dosis para minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4. Administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave y en los pacientes con intervalo QTc prolongado. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios. Las dosis elevadas de agonistas β_2 pueden provocar hipotasemias graves. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2 , como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. El tratamiento con agonistas β_2 puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. Fecha de última revisión: Agosto 2011. Disp. N° 5409. Información abreviada.

*vs. el uso de dos inhaladores por separado. Referencias: 1) Prospectos aprobados por ANMAT Agosto 2011. 2) Global Strategy for asthma Management and prevention, Global Initiative for asthma, Updated 2012.



PHOENIX
Vías Respiratorias

Respiro
ONLINE www.respiroonline.com.ar

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521. Ante la eventualidad de un evento adverso que involucre un producto de Laboratorios Phoenix, por favor tenga a bien reportarlo a: farmacovigilancia@phoenix.com.ar VR 204 0614 B

Laboratorios
PHOENIX
Compromiso por la Salud