

REVISTA del TÓRAX

de la Provincia de Buenos Aires

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

▶ EDITORIALES

Dra. Martínez B. N., Dra. Ortiz M. C.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- ▶ **Nintedanib. Inhibidores de la Tirosin quinasa: una estrategia terapéutica fundamentada en la fisiopatología de la Fibrosis Pulmonar Idiopática**
Dra. López A. M.

- ▶ **Cigarrillo electrónico. Las nuevas ropas del emperador. Seguridad y eficacia de los cigarrillos electrónicos**
Dr. Videla A. J., Dra. Borrajo M. C

ACASOS CLÍNICOS

- ▶ **Asma y neumonías a repetición**
Dr. Acero E., Dr. Viera G., Dr. Avendaño J., Dra. Arrojo M.
- ▶ **Mesotelioma Pleural Maligno**
Dra. Scarinci M., Dra. Werbach A., Dra. Cópola M.,
Dr. Gigena A., Dra. Falcoff N.
- ▶ **Infección pulmonar por Mycobacterium abscessus**
Dr. Rando G., Dr. Salomon M., Dr. Lavaccara D.,
Dr. Gonzalez Ginestet C., Dr. Grodnitzky L., Dr. Morandi V.,
Dr. Tabaj G., Dr. Morcillo N., Dr. Malamud P.

▶ REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Lavalle 3056 • Olavarría, Provincia de Buenos Aires • C.P.7400

Horario de atención: Martes y Viernes de 8 a 12 Hs. Lunes, Miércoles y Jueves de 13 a 17 Hs.

Teléfono: 0232 3424097 • Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

Asma

Rinitis



1 comprimido
1 única toma diaria
Solución a 2 problemas¹

ROLAST

MONTELUKAST

**Acción sinérgica
asociado a otros
medicamentos¹**

**Mejora
la calidad de vida
del paciente con
Rinitis Alérgica²**

Indicaciones:¹
- ASMA
- Rinitis Alérgica*
- Broncoobstrucción
inducida por el ejercicio**

PAMI 50%

IOMA



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, Febrero 2014. 2. Cini 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.

* Desde los 2 años de edad. ** Desde los 6 años de edad.

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 esteroides (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, pabipaciones, 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

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 G. Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Bs. As. Tel: 4489 8300 / 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 / PHX/RLT/0001/16

Laboratorios



PHOENIX

Compromiso por la Salud



REVISTA del TÓRAX

de la Provincia de Buenos Aires

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

Comisión Directiva 2015 - 2017

Presidente

Dra. Beatriz Martínez

Vicepresidente

Dr. Ariel Manti

Secretaria

Dra Stella Maris Callegari

Tesorero

Dra. Rosa Estevan

1° Vocal Titular

Dr. César Salomone

2° Vocal Titular

Dra. Gabriela Tabaj

Vocal Suplente

Dra. María Carolina Cattaneo

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares

Dr. José De Sandro

Dr. Carlos Angiolini

Suplente

Dra. Stella Maris Bravo

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. Gabriela Tabaj

Dra. Susana E. Nahabedian

SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Lavalle 3056 - Olavarría, Provincia de Buenos Aires - C.P. 7400

Horario de atención: Martes y Viernes de 8 a 12 Hs. Lunes, Miércoles y Jueves de 13 a 17 Hs.

Teléfono: 0232 3424097 · Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

Sumario

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Nintedanib. Inhibidores de la Tirosin quinasa: una estrategia terapéutica fundamentada en la fisiopatología de la Fibrosis Pulmonar Idiopática 9

Dra. López A. M.

Cigarrillo electrónico. Las nuevas ropas del emperador. Seguridad y eficacia de los cigarrillos electrónicos 19

Dr. Videla A. J., Dra. Borrajo M.C.

CASOS CLÍNICOS

Asma y neumonías a repetición 23

Dr. Acero E., Dr. Viera G., Dr. Avendaño J., Dr. Arrojo M.

Mesotelioma Pleural Maligno 27

Dra. Scarinci M., Dra. Werbach A., Dra. Cópola M.,
Dr. Gigena A., Dra. Falcoff N.

Infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus* 31

Dr. Rando G., Dr. Salomon M., Dr. Lavaccara D., Dr. Gonzalez Ginestet C.,
Dr. Grodnitzky L., Dr. Morandi V., Dr. Tabaj G., Dr. Morcillo N., Dr. Malamud P.

REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN 34



Estimados asociados y amigos:

En esta nueva edición número 29 de nuestra Revista del Tórax de la Provincia de Buenos Aires tengo el placer de anunciarles que el XXIII congreso tendrá su sede en la ciudad de Olavarría, Centro de la Provincia de Buenos Aires, o como otros olavarrrienses la mencionan, el Corazón de la Provincia de Buenos Aires, dispuestos a brindar a sus visitantes la cordialidad y buen trato que caracteriza a su gente. Se realizará desde el 20 al 22 de Abril del 2017.

Se ha constituido el Comité Ejecutivo del XXIII Congreso de STNBA integrado por la Dra. Beatriz N. Martínez, Dra. Stella Callegari, Dra Rosa Estevan; el Comité Científico representado por su Presidente Dr. Ariel Manti y Coordinador Dr. César Salomone y el Comité Organizador Presidente Dra. Cristina Gaitán y Coordinadora Dra. Analía Barro.

Con gran satisfacción la Sociedad de Tisología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires continúa avanzando con el objetivo propuesto de formación de Filiales logrando la participación de Neumonólogos y de otras ramas relacionadas con la especialidad, de las diferentes ciudades que integran nuestra provincia de Buenos Aires.

Durante el año 2015 quedaron constituidas la Filial La Plata, Filial Norte y Filial Oeste que a través de las actividades científicas realizadas nos permitieron compartir no solo los conocimientos científicos sino cordiales momentos de camaradería. Para este año 2016 se encuentran en organización la Filial Centro, Conurbano Sur, Noroeste, Costa Atlántica y Sur. Continuamos trabajando para nuestro crecimiento y convocamos a participar a todo profesional involucrado con la especialidad. ¡¡¡Los esperamos!!!

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Beatriz', enclosed within a large, stylized, circular flourish.

Dra. Beatriz Noemí Martínez
Presidente STNBA



Los que trabajamos en tuberculosis y vivimos en la Argentina, los días 24 de marzo de cada año estamos llamados por dos conmemoraciones que nos interpelan: por un lado, el recuerdo de lo que no debe repetirse y de sus víctimas, el golpe militar de 1976; por el otro, el día mundial de la tuberculosis. En el contexto de esta Revista, tomaré el segundo. Aún en nuestros días es frecuente oír la pregunta "pero cómo... ¿todavía hay tuberculosis?", cuando hablamos ocasionalmente con alguien alejado del trabajo en salud o de especialistas que se piensan ajenos a esta problemática. También, cuando una radiografía de tórax muestra en personas de cierta edad imágenes de granulomas calcificados en vértices, la palabra tuberculosis como diagnóstico probable necesita ser explicada, contextualizada, suavizada, "desprejuiciada" porque aún tiene connotaciones alejadas de la realidad. Y sí... todavía hay tuberculosis y hay tanta que según datos de la OMS mata un niño cada 4 minutos. En ocasión del Día Mundial de la Tuberculosis, un video de pocos minutos al que puede accederse en <http://www.louderthantb.org/> muestra que "el silencio alrededor de la tuberculosis es ensordecedor"; hay un ruido en la tos de esa niña que no se escucha y que solo al final comienza a restituirse. Los niños reflejan lo que pasa en el mundo de los adultos; son los "grandes", los "altos", los que transmiten la tuberculosis a los más bajitos.

En el número del año pasado, por azar o por mecanismo inconsciente, todos los trabajos estuvieron ligados de un modo u otro a la tuberculosis. En este número, solo un caso clínico alude a una mycobacteria no tuberculosa. La editorial pretende ser parte de esa gotita que va horadando la piedra y dejar un par de frases como las que remarcamos a nuestros alumnos: "tos y expectoración de más de 15 días, en ausencia de otro diagnóstico, pensar en tuberculosis"; o aquella de que "en cualquier especialidad que elijan puede aparecer la tuberculosis en forma de supuraciones crónicas, que fistulizan, que no responden a antibióticos comunes". Abramos los oídos y los otros sentidos para pedir los estudios que puedan confirmarla, en general sencillos pero con el potencial de ahorrar sufrimiento y morbimortalidad a los pacientes y sus familias.

En este número agradecemos la participación de los autores de artículos de revisión y los casos clínicos de los Hospitales Paroissien y Cetrángolo e invitamos especialmente a los médicos en formación de toda la Provincia a enviarnos sus casos como un ejercicio necesario para dar a conocer su tarea en los diferentes ámbitos en los que les tocará actuar.

María Cristina Ortiz
Editora

NINTEDANIB

Inhibidores de la Tirosin quinasa: una estrategia terapéutica fundamentada en la fisiopatología de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Dra. López A. M.

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

lopez_amaría@yahoo.com.ar

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad progresiva y letal, tiene una sobrevida media desde el diagnóstico de 2 a 3 años.

Con el objetivo de evaluar el efecto de una nueva terapia, se revisaron los datos publicados sobre nintedanib, un potente inhibidor intracelular de la tirosin quinasa.

A pesar de que los mecanismos patogénicos no han sido totalmente elucidados, se cree que la FPI es causada por una injuria epitelial persistentes en individuos genéticamente susceptibles. Hay un creciente consenso de que la FPI representa una enfermedad por disfunción celular epitelial que lleva a un microambiente profibrótico, con reparación aberrante, proliferación descontrolada de fibroblastos y su diferenciación en miofibroblastos, con excesivo depósito de proteínas de matriz extracelular en el espacio intersticial.

Las tirosin quinastas están involucradas en las vías de señalización intracelular. Hay importantes evidencias de que los mediadores profibróticos, incluidos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento derivado del fibroblasto (FGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el

factor transformador de crecimiento, tienen un importante rol en su patogénesis. La mayoría de las terapias en desarrollo para el tratamiento de la FPI están dirigidas a inhibir el proceso fibrótico.

Estudios in vitro, recientemente han demostrado que nintedanib, un potente inhibidor de las tirosin quinastas, tiene un efecto antiinflamatorio y antifibrótico en modelos animales de fibrosis pulmonar. Estos datos aportan fuertes evidencias sobre la eficacia clínica de nintedanib en pacientes con FPI. Recientemente, los resultados de los dos estudios replicados fase III, Impulsis I y II, demostraron que nintedanib ententece su progresión produciendo una significativa reducción en la tasa de declinación anual de la capacidad vital forzada (CVF).

Se presenta un resumen de evidencias sobre las tirosin quinastas involucradas en la patogénesis de la FPI y del desarrollo de un inhibidor específico para el tratamiento de la FPI.

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and letal disease with a median survival time from diagnosis of 2-3 years. Although the pathogenic pathways have not fully elucidated, IPF is believed to be caused by persistent epithe-

lial injury in genetically susceptible individuals. There is a growing consensus that IPF represents a disease of alveolar epithelial cell dysfunction that leads to a profibrotic microenvironment in the lung, with dysregulated repair, with uncontrolled proliferation of lung fibroblasts and differentiation of fibroblasts, which excessively deposit of extracellular matrix proteins in the interstitial space.

Tyrosine kinases are involved in a range of signaling pathways. There is a substantial evidence that profibrotic mediators, including receptors tyrosine kinases, platelet – derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor are believed to play important roles in the pathogenesis of IPF. Most therapies under development for treatment of IPF target on collagen production.

Data from in vitro studies, recently, have shown that nintedanib, that inhibit tyrosine kinases has an antifibrotic and antiinflammatory effects in animal models of lung fibrosis. These data provide a strong rationale for the clinical efficacy of nintedanib in patients with IPF. Recently, the results of the two replicate phase III trials, Impulsis I y II demonstrated that nintedanib slow down disease progression in patients with IPF by significantly decreasing the rate of decline in forced vital capacity (FVC).

With the aim of evaluating a novel therapy in the outcome of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, it is a review the data and results of nintedanib, a potent intracellular inhibitor of tyrosine kinase.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad crónica, de causa desconocida, progresiva, que afecta predominantemente a pacientes mayores, con una mortalidad peor que la de muchos cánceres y con una sobrevida del 50% a los 3 años.¹

Sin embargo, a diferencia de numerosas neoplasias, las evidencias de que cualquier droga pueda alterar el curso de la enfermedad, han sido limitadas y a veces conflictivas.¹

Esta claro ahora, que la FPI es una enfermedad perpetuada por una injuria que induce una cicatrización aberrante, en vez de un proceso inflamatorio crónico; con la comprensión de este concepto han surgido nuevas esperanzas, a lo que se suman estudios mejor diseñados.¹

Hay varios aspectos de la patogénesis de la FPI que nunca se han explicado completamente, estos incluyen el predominio masculino, la naturaleza progresiva de la enfermedad y su aparición asociada a mayor edad. Sin duda que hay varios factores que han complicado el diseño de estudios clínicos y la identificación de potenciales terapias,² entre ellos la patogénesis de la enfermedad que es pobremente comprendida ya que la mayoría de las interpretaciones se han basado en inferencias hechas de los hallazgos histológicos o en la experimentación para inducir fibrosis pulmonar en animales; la heterogeneidad en la historia natural es otro factor confundidor.²

No obstante, en la última década, se han hecho numerosos avances en la comprensión de la patogénesis de la FPI y en nuestra seguridad para asignar ese diagnóstico. Estos descubrimientos han impulsados recientes estudios clínicos con objetivos principales, atractivos y con diseños que incluyen ramas placebo.²

DATOS PRECLÍNICOS

En el 2011, la Sociedad Torácica Americana (ATS), la Sociedad Europea Respiratoria (ERS), la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS) y la Asociación Latino Americana (ALAT) publicaron conjuntamente unas guías para diagnóstico y manejo de la FPI basada en la evidencia.¹

En estas guías se establecieron categorías de tratamiento; una primera categoría, aún a pesar de la variable fortaleza que soporta la evidencia disponible, es con el mejor tratamiento de soporte que se recomienda. Estas terapias incluyen oxigenoterapia suplementaria para la hipoxemia de reposo, rehabilitación y trasplante pulmonar en los candidatos apropiados.

La segunda categoría de tratamiento incluye el uso de agentes farmacológicos con intención terapéutica.^{1,2} Las medicaciones estudiadas varían desde agentes orientados a las condiciones médicas comórbidas, como el reflujo gastroesofágico y el tromboembolismo pulmonar y a aquellos dirigidos a detener la proliferación fibrótica.^{1,3}

Varios estudios han examinado terapias inmunomoduladoras incluyendo corticoides, azatioprina y ciclofosfamida en el tratamiento de la fibrosis.

También se evaluó la efectividad de los anticoagulantes⁴, receptores de la endotelina (Bosentan, Macitentan y Ambrisentan)⁴⁻⁹ Interferon Gamma¹⁰, no obstante, ninguna de estas drogas ha demostrado impactar en el curso progresivo de la enfermedad. Uno de los avances recientes más importantes fue la demostración de que la terapia estándar (prednisona, azathioprina y N-acetilcisteína) es peligrosa comparado con placebo, posiblemente debido a las acciones de los agentes inmunosupresores.^{2,1}

La terminación precoz de algunos protocolos de investigación fue debida a la falta de eficacia y a la posibilidad de mayor progresión.¹¹ de la enfermedad relacionada a la droga en estudio y/o sus efectos adversos.¹²

También debe estimularse la investigación para evaluar la genética de la FPI; se estima que el 20% de los pacientes tienen una susceptibilidad heredada. Los estudios en FPI familiar han identificado mutaciones dominantes en el cromosoma 11.^{12,14}

Los tratamientos del pasado estaban dirigidos a minimizar la inflamación y enlentecer su

progresión a la fibrosis, sin embargo, la lesión subyacente en la fibrosis es más fibrótica que inflamatoria, lo que explicaría por qué pocos sujetos responden al tratamiento antiinflamatorio y el pronóstico sigue siendo pobre.⁹ El proceso fibrótico está impulsado por innumerables factores de crecimiento y de sus efectos derivados en las vías de señalización intracelular. No es entonces sorprendente que múltiples vías de señalización intracelulares hayan sido identificadas como potenciales objetivos terapéuticos en la fibrosis.¹⁵

El panorama ahora ha cambiado y hay opciones para el manejo médico de la fibrosis.¹

Actualmente se conoce que varios factores de crecimiento profibróticos y citoquinas juegan un rol importante en la proliferación, activación, diferenciación o sobrevivencia prolongada por resistencia a la apoptosis de los fibroblastos.

La Pirferidona limita la proliferación de colágeno mediada por el factor transformador de crecimiento β (TGF β) y también se ha reportado que reduce la proliferación de fibroblastos.^{2,16,17,18}

Los factores de crecimiento que actúan como mediadores en el proceso fibrótico y constituyen importantes objetivos de desarrollo terapéutico para la FPI. El nintedanib, formalmente conocido con el código BIBF 1120 es una pequeña molécula, por vía oral, con potente inhibición intracelular irreversible de receptores de tirosinquinasa de acción profibróticas. Estos son los receptores α y β del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGFR α y β), los receptores 1,2 y 3 del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGFR1,2, y 3) y receptores del Factor de Crecimiento Fibroblástico 1,2 y 3 (FGFR 1,2 y 3)¹⁵

La cinética de la unión competitiva por el receptor entre el nintedanib con las tirosinquinasa no es completamente comprendida y para explorar su modo de acción se realizaron estudios en fibroblastos humanos y modelos de fibrosis en ratones tratados con Bleomicina.

El receptor 1 del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR1) está expresado en los macrófagos, en las células endoteliales, epiteliales, musculaturas lisas y similares a los miofibroblastos en el pulmón de los pacientes con FPI y el receptor 2 (FGFR2) se encuentra en las células musculares lisas similares a los miofibroblastos y neutrófilos. El Factor de Crecimiento Fibroblástico 2, (FGF2) estimula la proliferación de fibroblastos en el pulmón de pacientes con FPI.

In vivo, la anulación de las señales del FGF reduce la fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina y mejora la sobrevida en los ratones tratados con nintedanib.¹⁹

El PDGF, producido por los macrófagos alveolares y células epiteliales, es un potente mitógeno para los fibroblastos y tendría un rol esencial en la expansión de los miofibroblastos estimulando su proliferación, migración y sobrevida.¹

El rol de la angiogénesis y las señales del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) en la fibrosis no son claros.

Se han realizado estudios experimentales in vitro en fibroblastos humanos y in vivo en modelos de fibrosis en ratones para elucidar el potencial modo de acción del nintedanib en el pulmón fibrótico y describir sus propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. In vitro, los fibroblastos humanos fueron incubados con nintedanib a diferentes concentraciones.

El homodímero del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-BB) activa los receptores α y β (PDGFR α y β); esta activación de los receptores es medida por su fosforilación que es determinada por una técnica de ELISA específica para los receptores fosforilados. El nintedanib inhibió significativamente la fosforilación del receptor (PDGFR) reduciendo la proliferación de fibroblastos, de una manera dosis dependiente.

No obstante la inhibición de la fosforilación del receptor y del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGFR α y β) sólo produce una reducción del 70% de la proliferación de fibroblastos, indicando que hay una proporción de la proliferación de fibroblastos que es PDGFR independiente. El nintedanib también inhibe la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos inducida por el Factor Transformador de Crecimiento β (TGFB) pero en mayores concentraciones¹⁹ y fue determinada por un análisis de una actina del músculo liso (α SMA).

In vivo, se indujo fibrosis pulmonar en ratones por administración intratraqueal de Bleomicina o partículas de sílice en ratones. El nintedanib fue administrado diariamente por sonda a 30, 60 y 100 mg/Kg. Este tratamiento preventivo comenzó el día en que se administró la Bleomicina, pero el régimen de tratamiento terapéutico comenzó en diferentes tiempos después de la inducción de la fibrosis pulmonar. En el análisis histológico se evidenció una disminución de la fibrosis y del colágeno pulmonar, reflejando reducción en la producción y/o depósito de la matriz extracelular.¹⁹

También se encontró que el Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1), que es un factor clave en la respuesta fibrogénica a la Bleomicina en el ratón, estaba significativamente reducido por el nintedanib en el tejido pulmonar del ratón. En general, la actividad preventiva o terapéutica del nintedanib es similar en modelos de fibrosis inducidos por Bleomicina o Sílice, pudiéndose producir una reducción de la actividad antifibrótica, ya sea por tratamiento tardío o de corta duración, o por ambos.

El nintedanib también ejerce una actividad antiinflamatoria que está desmostrada por la reducción en el recuento de linfocitos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar (BAL), por una disminución en las concentraciones de quimio-

tácticos de keratinocitos (KC) en los homogeneizados de pulmón y por una reducción de la inflamación y formación de granulomas en los estudios histopatológicos. En general, la actividad antiinflamatoria del nintedanib, fue mayor en los estudios preventivos que en los terapéuticos, lo que podría estar relacionado a que en estos últimos la inflamación había alcanzado a un pico máximo antes de que el tratamiento con Nintedanib hubiese comenzado. La reducción en el recuento de linfocitos del BAL parece ser el parámetro más sensible del tratamiento.

Esta fuerte y consistente actividad inhibitoria del nintedanib sobre la IL-1 β , que es una bien conocida citoquina proinflamatoria, producida por los macrófagos de los pacientes con fibrosis, es un hallazgo interesante. Entre los estudios realizados para explorar el modo de acción del nintedanib en la enfermedad fibrótica se incubaron fibroblastos humanos de pacientes con FPI y de controles sanos, con diferentes concentraciones de IL-1 β . El nintedanib inhibe la proliferación de fibroblastos pulmonares, inducidas por este potente mediador pro-fibrótico, en ambas poblaciones y de una manera frecuencia dependiente.²⁰

Otro hallazgo de similar interés es la significativa inhibe del TIMP-1 por nintedanib. El TIMP-1 inhiben las metaloproteinasas de la matriz (MMP5) que son capaces de degradar las fibras colágenas tipo I y II; es así que la reducción en el colágeno pulmonar producida por el nintedanib podría ser al menos parcialmente atribuida a su actividad inhibitoria sobre TIMP-1.

El consistente efecto inhibitorio demostrado por nintedanib en este estudio,¹⁹ con Bleomicina y Sílice en modelos experimentales de animales, sugiere que la actividad antifibrótica se debería a un hallazgo intrínseco de nintedanib y no solamente atribuible a un resultado indirecto al suprimir la respuesta inflamatoria inicial.

El factor β transformador de crecimiento β (TGF- β) es un mediador crítico de la fibrogénesis. Se ha determinado el efecto in vitro de nintedanib sobre la estimulación de la proliferación de los miofibroblastos en los pulmones humanos fibróticos y controles no fibróticos.

Se ha demostrado que nintedanib significativamente previene la secreción de colágeno inducida por los miofibroblastos. Además, nintedanib aumenta la degradación de la matriz extracelular al contrabalancear o neutralizar la metaloproteinasa de matriz (MMP-2) cuya expresión es estimulada por TGF-1 β , lo que sería una manifestación de la actividad antifibrótica de nintedanib.²¹

En resumen, se ha demostrado¹⁹ que nintedanib inhibe la activación de receptores de tirosin kinasa (RTK), la proliferación y transformación de fibroblastos humanos. Se propone que las actividades antifibróticas y antiinflamatorias demostradas son probables aspectos del modo de acción de nintedanib en el pulmón fibrótico; lo que incrementa la esperanza de que esta droga podría reducir la progresión de la enfermedad e impactar el curso clínico de enfermedades pulmonares fibróticas como la FPI.

Estudios clínicos con nintedanib en FPI

Con los datos de seguridad de nintedanib establecidos en los estudios con pacientes oncológicos y en animales y que sugerían un rol antifibrótico de esta droga, resultó lógico entonces que fuera estudiada en pacientes con FPI.²²

El estudio TOMORROW (To improbe pulmonary fibrosis With nintedanib) de 12 meses de duración, randomizado, placebo controlado, doble ciego, con diferentes rangos de dosis, fase II, evaluó la eficacia y seguridad de 4 dosis de nintedanib en FPI (50 mg 1 vez diaria, 50 mg 2 veces diarias, 100 mg 2 veces diarias y 150 mg 2 veces diarias).²¹

Farmacología: en voluntarios sanos un metabolito, el BIBF 1202, es rápidamente detectado a los 15 min y se especula que el primer paso de su metabolización es en la pared intestinal. La principal ruta de eliminación del metabolismo es hepática y se excreta predominantemente por las heces, siendo mínima la excreción urinaria. El metabolismo hepático del nintedanib, es principalmente independiente del sistema microsomal P-450 (CYP450).²⁴ No se ha reportado interacción con otras drogas en los estudios oncológicos.²⁴

Seguridad: los efectos adversos más frecuentes, reportados en el estudio TOMORROW fueron diarrea (27%), náuseas (14.5%) y vómitos (7.7%). La frecuencia de los efectos colaterales aumentaron con el incremento de la dosis de nintedanib, con diarrea severa en un 8.2% en la rama con la dosis máxima de 150 mg 2 veces diarias versus 1.2% y 0% en las ramas de 50 mg dos veces diarias y placebo, respectivamente.²³

La elevación de las enzimas hepáticas fue reversible y ocurrió más frecuentemente en sujetos que recibirán 300 mg de nintedanib comparado con placebo.

Se enrolaron 428 pacientes, de al menos 40 años, entre ellos 128 tenían diagnóstico de FPI por biopsia quirúrgica²²⁻²³⁻²⁴. Se permitió tratamiento concomitante con hasta 15 mg diarios de prednisolona siendo criterios de exclusión el uso de N-acetilcisteína o de pirferidona. Se incluyeron pacientes con una CVF > 50%, DLCO entre 30-79% del teórico y una $paO_2 > 55$ mmHg.

La principal variable de eficacia era la reducción del ritmo de declinación anual de la CVF y el más significativo efecto terapéutico sobre la declinación de la función pulmonar se logró con la dosis más alta de nintedanib. La reducción del ritmo de caída anual de la CVF fue del 68.4% comparada con el grupo placebo.

Esta dosis también se asoció a un menor porcentaje de desaturación significativa, mayor del 4% de reducción de la Sat. Hb en reposo desde el valor basal a través de todo el período de estudio,²³⁻²⁴ registrándose una diferencia clínicamente importante en el puntaje de SGRQ (20-21-22) y en la incidencia de exacerbaciones agudas comparada con el placebo. No hubo diferencia significativas entre los grupos tratados con el placebo, en relación a la DLCO y mortalidad²³⁻²⁴ con 300 mg diarios de nintedanib comparado con placebo.

Los resultados beneficiosos del estudio TOMORROW fueron lo suficientemente positivos para considerar que el nintedanib representa un importante avance en el tratamiento de la FPI y se decidió continuar con estudios clínicos fase III (19). Estos estudios son INPULSIS I y II de 52 semanas de duración, con nintedanib 150 mg. 2 veces diarias comparado con placebo. Ambos estudios son multinacionales, randomizados, doble ciego de grupos paralelos, replicados, de fase III comparando eficacia y seguridad de nintedanib 150 mg. con placebo, dos veces diarias, en pacientes con FPI. Se iniciaron en mayo 2011 y el enrolamiento (n:1.060) fue completado en septiembre 2012; reclutándose pacientes en 205 sitios de 24 países de América, Europa, Asia y Australia. Luego del período de screening, los pacientes seleccionados fueron randomizados 3:2 a recibir nintedanib o placebo por 52 semanas. Cada estudio concluyó con un período de seguimiento de 4 semanas después de completar el período de tratamiento de 52 semanas. Para reducir la pérdida de datos, se recogió el estado vital en la semana 52 en todos los pacientes que prematuramente discontinuaron. El objetivo primario fue reducir la tasa de declinación anual de la capacidad vital forzada (CVF). Los objetivos secundarios fueron el tiempo a la primera exacerbación y el cambio en el puntaje total del cuestionario Respiratorio Saint George (SGRQ) desde el basal a las 52 semanas.

La selección del objetivo primario, la declinación de la CVF, se fundamentó en que es consistente con la progresión de la enfermedad y es predictiva de la reducción de la supervivencia^{27,28}

Material y Métodos: se incluyeron pacientes de 40 años o más, con diagnóstico de FPI dentro de los 5 años previos; con una CVF del 50% o más del teórico, una capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) entre el 30 y 79% del teórico y una TACAR realizada dentro de los 12 meses previos. Todas las imágenes y las biopsias quirúrgicas si las hubiere, fueron revisadas centralmente para verificar los criterios de selección. Se permitió tratamiento concomitante con prednisona hasta 15 mg, diarios, o equivalente, si esa dosis se había mantenido estable en las 8 semanas antes del screening, excluyéndose otros tratamientos de investigación para la FPI.

El tamaño de la muestra para cada estudio, fue calculado para asegurar un 90% de capacidad para detectar una diferencia de 100 ml/año entre los grupos tratados, en la tasa de declinación de la CVF. Al igual que en el estudio fase II TOMORROW, cuando se producían efectos adversos, se permitía la interrupción y/o reducción de la dosis de 150 a 100 mg dos veces diarias, reinstituyéndose la dosis de 150 mg 2 veces diarias cuando éstos se habían resuelto.

Resultados: un total de 10.600 pacientes se randomizaron, 515 en INPULSIS-I y 551 en INPULSIS-II. Discontinuaron prematuramente en el grupo nintedanib el 25.2% en INPULSIS-I y el 23.7% en INPULSIS-II. En el grupo placebo discontinuaron el 17.6% en INPULSIS-I y el 20.1% en INPULSIS-II. La proporción de pacientes con datos perdidos de la CVF a las 52 semanas fue aproximadamente del 15% y no difirieron significativamente entre los grupos con nintedanib y placebo.

La tasa anual ajustada de cambio absoluto en la CVF demostró una diferencia de 125.3

ml/año (95% CI, $p > 0.001$) entre nintedanib con placebo en INPULSIS-I y de 93.7 ml/año (95% CI $p < 0.001$) en INPULSIS-II.

En relación al tiempo a la primera exacerbación aguda no hubo diferencias significativas entre nintedanib con placebo en INPULSIS-I ni se encontró diferencia significativa en el cambio promedio ajustado en el puntaje total a las 52 semanas del SGRQ entre nintedanib con placebo y sí la hubo en INPULSIS-II consistente con menor deterioro en la calidad de vida relacionada a la salud, con una $p: 0.02$.

El evento adverso más frecuente en ambos estudios fue la diarrea; de intensidad leve o moderada en 93.7% en INPULSIS-I y de 95.2 % en INPULSIS-II; llevando a una discontinuación en el tratamiento en el 4.5 % y 4.3% de los pacientes que recibían nintedanib en INPULSIS-I e INPULSIS-II respectivamente. En ambos estudios la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue similar entre grupos con nintedanib y placebo.

En ambos estudios hubo una mayor proporción de incremento de las enzimas hepáticas en el grupo con nintedanib.

Entre los eventos infrecuentes (en menos del 2% de los grupos en estudio) de potencial importancia clínica, el infarto de miocardio se reportó en el 1.6% en INPULSIS-I y en 1.5% en INPULSIS-II, siendo del 0.5 % en el grupo placebo en ambos estudios (cita 23). Su significado es desconocido y requiere observación en cohortes más voluminosas.

No hubo consistencia entre los dos estudios sobre los efectos de nintedanib en el tiempo a la primera exacerbación aguda o en el cambio en el puntaje total del SGRQ.

Estas diferencias en estos objetivos secundarios claves entre INPULSIS-I e INPULSIS-II no son explicadas por las diferencias en las características basales entre los estudios. Las exacerbaciones son eventos relativamente infrecuentes en pacientes con FPI que están en estudios clínicos

y son difíciles de valorar y categorizar, lo que podría explicar la heterogeneidad de alguno de los hallazgos entre los estudios.

En conclusión

1) En pacientes con FPI leve a moderada, el nintedanib reduce la declinación en la CVF, lo que es consistente con un enlentecimiento del proceso fibrótico en la progresión de la enfermedad. El efecto del tratamiento en la tasa de declinación anual en la CVF fue consistente con el efecto del tratamiento para el cambio absoluto desde el valor basal de la CVF y este cambio se evidenció entre el grupo con nintedanib versus placebo; ambos grupos se separaron precozmente en los dos estudios y continuaron divergiendo a través del tiempo.

2) El nintedanib fue frecuentemente asociado con diarrea que llevó a discontinuación de la medicación en menos del 5% de los pacientes. Estos resultados aportan una mayor comprensión científica a la historia natural de la enfermedad y tienen potenciales implicancias en el manejo de la enfermedad.

Comentario final: La estratificación de la FPI: ¿el amanecer de una nueva era?

Sin duda que la investigación en FPI tomó fuerte impulso en los últimos años, que puede ser atribuible a una creciente participación de la industria farmacéutica, exponencial aumento en el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos, mayor comprensión de la patogenia de la enfermedad, evidencias que apuntan a que la FPI surge como consecuencia de una respuesta de cicatrización aberrante luego de injuria alveolar reiterada en individuos genéticamente susceptibles, concesión de licencias en Europa de la primera terapia específica para FPI, pirfenidona. También contribuyó el conocimiento de interacciones anormales como resultados de

factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas y mediadores lipídicos que son evocadoras de las anomalías observadas en el cáncer. Por lo tanto, los desarrollos diagnósticos y terapéuticos en la campo de la oncología proporcionaron un mapa de ruta potencial para mejorar los resultados en la FPI. Hasta no hace mucho tiempo, el descubrimiento de fármacos en todas las ramas de la medicina, pero sobre todo oncología, fue impulsado por la búsqueda de medicamentos que con una fórmula mágica podrían curar a todos los enfermos de una determinada enfermedad.²⁹

El mayor conocimiento y comprensión de la patobiología de las enfermedades ha mejorado por lo que en el caso de la FPI, que está caracterizada por múltiples vías de anormalidades y mecanismos, ha dado lugar al desarrollo de la **medicina estratificada**, en la que se debe identificar el fenotipo molecular. En el centro de la medicina estratificada están los biomarcadores, y en este contexto se espera que un biomarcador defina un grupo de pacientes propensos a responder a una determinada terapia.

Los biomarcadores séricos identificados en FPI son las metaloproteinasas de matriz (MMP) -7, ligando (CCL) -18, KL-6, etc.; pero éstos no muestran un mapa biológico para las potenciales terapias en IPF. Recientemente se han identificado las proteínas lisil oxidasa-like (LOXL) que son un grupo de cinco enzimas que facilitan la reticulación de las moléculas de colágeno tipo 1, importantes en la deposición de matriz extracelular. La proteína LOXL2 (detectable en el suero y elevada en pacientes con FPI) es sintetizada y secretada por fibroblastos, es importante en la acumulación, deposición, endurecimiento del colágeno y como promotor de la proliferación celular, por lo que se está investigando en modelos de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina un anticuerpo monoclonal anti-LOXL2, que bloquea la fibrosis y mediante la reducción

de la producción de colágeno fibrilar, impide la activación de fibroblastos e inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias.²⁹

El descubrimiento de biomarcadores y la estratificación de la enfermedad en la IPF requiere estudios prospectivos, multicéntricos, bien diseñados, con el objetivo de una apropiada fenotipificación de los pacientes, recolección múltiple de muestras biológicas (en el inicio y seguimiento) para validar verdaderamente el papel potencial de los biomarcadores.

Si se logra, representará el amanecer de una nueva era en la investigación clínica IPF...²⁹

Bibliografía

- 1- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1015–1035.
- 2- Loomis-King H, Flaherty K.R, Moore B.B. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pharmacology* 2013; 13:1–9.
- 3- Selman M, Undurraga A. *Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática*. Guías ALAT 2014.
- 4- Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis *Chest*. 2005 Sep; 128(3):1475–82.
- 5- King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2008; 177:75–81.
- 6- Raghu G, King TE Jr, Behr J, et al. Quality of life and dyspnea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010; 35: 118–123.
- 7- King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–99.
- 8- Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622–1632.
- 9- Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649.
- 10- Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125–133.
- 11- Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012, 366:1968–1977.
- 12- Hunninghake G M. Editorial. A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2142–2143.
- 13- Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 1902–07.
- 14- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* 2013; 45: 613–20.
- 15- Dimitroliou I.A. nintedanib: A novel Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care* 2014; 59(9):1–6
- 16- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M 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.
- 17- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A et al.: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010, 35:821–829.
- 18- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Karatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J et al.: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011, 377:1760–1769.
- 19- Wollin L, Maillat I, Quesniaux V et al. Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349:209–220
- 20- Serlin et al. nintedanib prevents IL-1b-stimulated proliferation of primary human lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cellular Biochemistry*. 2006; 97:519–529
- 21- Katrin E. Hostettler K, Papakonstantinou E, Zhong J, Karakioulakis G, Tamm M, Lardinois D, Roth M. nintedanib (BIBF 1120) prevents TGF-β-induced pro-fibrotic effects in primary human lung myofibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERS International Congress* 2014.
- 22- Woodcock HV, Molyneaux PL, Maher TM. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Design, Development and Therapy. Review* 2013; 7:503–510. 23-Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG et al. Efficacy of a tyrosine Kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365 (12): 1079 –1087.

- 24- Dimitroulis IA, nintedanib: *A Novel Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Respiratory Care 2014;59 (9): 1-6.
- 25- Brown KK, Richeldi L, Costabel U, Flaherty KR, Kim D, Noble PW et al. *Treatment of IPF with tyrosine kinase inhibitor BIBF 1120 patient reported outcomes in the TOMORROW trial*. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 (A3634).
- 26- Richeldi L, Dubois RM, Raghu G, Azuma A, Brown K, Costabel U et al. *Efficacy and Safety of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. N Engl J Med. 2014; 370:2071-2082.
- 27- duBois RM, Weycher D, Alberta C et al. *Forced Vital Capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important differences*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1389-9.
- 28- Collard HR, King TE, Bartelson BB et al. *Changes in clinical and physiologic variables predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit care 2003; 168:238-242.
- 29- Toby M, Maher TM. *Disease stratification in idiopathic pulmonary fibrosis: the dawn of a new era?* Editorial Interstitial and Orphan Disease. Eur Respir J 2014; 43: 1233–1236.

CIGARRILLO ELECTRÓNICO

Las nuevas ropas del emperador. Seguridad y eficacia de los cigarrillos electrónicos.

Dr. Videla A.J.¹, Dra. Borrajo M.C.²

¹ Hospital Universitario Austral, Pilar, Bs. As.

² Hospital Nuestra Señora de Luján, Luján, Bs. As.

Los cigarrillos electrónicos (CE) son dispositivos que producen aerosoles (llamados por los usuarios vapor y vapear a su uso) mediante el calentamiento por baterías de una solución habitualmente basada en propilenglicol o glicerol. Se pueden utilizar con cartuchos que contienen concentraciones variables de nicotina (entre 0 y 24 mg). Desde su introducción en 2003, su uso ha aumentado dramáticamente.¹ En 2014 12% de los adultos encuestados en E.E.U.U. en la Entrevista Nacional de Salud habían probado CE. Los grupos que lo habían hecho más frecuentemente eran los jóvenes entre 18 y 24 años (21%), sin diferencias entre géneros.²

Daño biológico y seguridad

Existen grandes dificultades para evaluar objetivamente la carga de elementos tóxicos en el humo de los cigarrillos electrónicos. El contenido de nicotina, nitrosaminas derivadas del tabaco, aldehídos, metales y alcaloides varía entre distintos dispositivos, tanques de relleno y cartuchos. Los contenidos reales de nicotina de los cartuchos no suelen coincidir con los presentados en los envases.³ Una revisión sistemática encontró que de 76 estudios sobre los efectos biológicos del humo, muchos presentaban problemas metodológicos serios y 34% habían sido realizados por autores con conflictos de intereses.⁴

Se han reportado concentraciones elevadas de diacetil y acetil propionil, tóxicos respiratorios, en cigarrillos saborizados con azúcares.⁵ También se han encontrado hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno y metales pesados como cadmio, plomo y mercurio.⁶ (Tabla 1). En general las concentraciones halladas son menores a las del humo del cigarrillo convencional. De especial preocupación es la presencia de formaldehído, que es carcinógeno. Un experimento que reportó altas concentraciones de formaldehído en el aerosol de los CE fue cuestionado, ya que realizó en condiciones de excesivo calentamiento, que no permitirían su uso en el mundo real.^{7,8} Otro aspecto preocupante es el contenido de nicotina de estos productos, que no se encuentra regulado o controlado como con los productos farmacológicos de reemplazo nicotínico.

Estudios directos han encontrado efectos respiratorios agudos ante su uso: aumento de un 18% de la resistencia de las vías aéreas y disminución significativa de la fracción espirada de óxido nítrico.⁹ En un modelo animal la exposición al humo del CE aumento la expresión de mediadores inflamatorios, de forma similar al mecanismo de producción del asma.¹⁰ Asimismo la exposición al vapeo tiene la potencialidad de modificar la expresión genética de las

células epiteliales bronquiales, de forma similar al cigarrillo convencional, aumentando el riesgo de transformación maligna.¹¹

El vapor de segunda mano no contiene monóxido de carbono, pero contiene cantidades mensurables de partículas finas, concentraciones de nicotina capaces de inducir aumentos de cotinina comparables a los del cigarrillo convencional y las sustancias potencialmente tóxicas antes enumeradas.^{12,13} Es muy probable que el daño causado por el cigarrillo electrónico no pueda ser evaluado hasta que la exposición al factor causal sea tan prolongada como la que permitió demostrar el daño del cigarrillo convencional, como en la cohorte de los médicos británicos.¹⁴

Eficacia en la cesación tabáquica

Los fumadores refieren frecuentemente utilizar el CE como herramienta para dejar. En la encuesta antes informada, de los fumadores actuales que habían intentado dejar en el último año, más de la mitad habían probado el cigarrillo electrónico y 20,3% lo usaban actualmente.²

Ex fumadores que habían rotado al cigarrillo electrónico reportaron menos dependencia al dispositivo que al cigarrillo que fumaban previamente.¹⁵ ¹⁶La adicción fue significativamente mayor en vapeadores con cartuchos de nicotina.¹⁶ Si bien un 88% de usuarios de CE entrevistados de forma virtual reportaron haber logrado sustituir el cigarrillo convencional, solo 3% lograron usar tanques sin nicotina, lo que indica la persistencia de la adicción.¹⁷ En cambio, otros estudios realizados con metodología similar encontraron que el uso dual de cigarrillos convencionales y vapeo al año era superior al 80%.¹⁸ El uso dual se asocia con actitudes favorables a la cesación como uso de medicaciones para dejar de fumar y rechazo a la industria tabacalera y puede señalar a personas en oportunidad para intervención para promover la cesación.¹⁹ Ex –

fumadores que dejaron en el último año informaron que habían probado CE en el 9% y que los usaban regularmente en el 3%.²

Una revisión sistemática y meta-análisis de la colaboración Cochrane que incluyó dos estudios aleatorizados y controlados de baja o muy baja calidad, encontró que no existía diferencia significativa en la tasa de abstinencia a 6 meses entre CE con nicotina y parches de nicotina (RR 1,26 IC 95% 0,68 – 2,34). Los usuarios de CE disminuyeron el consumo de cigarrillos en un 50% comparados contra placebo.²⁰

Más recientemente, una revisión sistemática que incluyó 38 estudios que permitían la comparación con un grupo control evaluó que las posibilidades de dejar de fumar eran 28% menores en los usuarios de CE. (OR 0,72 IC95% 0,57 – 0,91) Se incluyeron dos estudios controlados, y 18 estudios observacionales (tres estudios de corte transversal y 15 cohortes). Este efecto se verificó tanto en fumadores interesados en dejar de fumar, como en todos los fumadores.²¹

Impacto en la iniciación tabáquica

En la encuesta de base poblacional ya mencionada, 3,2% de adultos que nunca habían probado cigarrillos habían probado CE, siendo el grupo que más frecuentemente los probó los jóvenes entre 18 y 24 años.²

Un estudio de cohorte que incluyó adolescentes de 14 años de edad en EE.UU. mostró que el uso de CE se asoció a dos veces más probabilidades de usar productos de tabaco a un año de seguimiento (OR ajustado 2,73 IC95% 2,00 – 3,73).²² Entre estudiantes de colegio secundario de la misma edad seguidos a un año, probar el CE se asoció a un riesgo casi tres veces mayor de fumar (OR 2,83 IC95% 2,03 – 4,05).²³

Aspectos controversiales y situación regulatoria

Una fuerte controversia se desató en el Reino Unido cuando una agencia gubernamental (Pu-

blic Health England) propuso al sistema nacional de salud la adopción del CE como recurso para la cesación y para disminuir el daño del tabaquismo, basándose entre otras fuentes en la estimación de un panel de expertos con conflictos de interés en el tema.^{24,25} Esta estimación originó una fuerte controversia en la literatura científica.²⁶

Entre las posturas respecto del control regulatorio, se propone que sean legislados como productos para la cesación o como productos con contenido de tabaco, de forma de permitir su uso en forma restringida o incluso su libre competencia con los cigarrillos convencionales.²⁷ La posición contraria a su uso se basa en la falta de suficiente evidencia sobre su seguridad y eficacia, y ha sido tomada entre otras por las autoridades regulatorias de Argentina (Disposición 3226/11 del A.N.M.A.T.) que ha prohibido tanto la importación, distribución y comercialización, así como también la publicidad de cigarrillos electrónicos. La misma posición ha sido tomada por las sociedades profesionales de medicina respiratoria y oncología (entre ellas la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria).^{28,29}

Conclusiones

En el estado actual del conocimiento, se puede afirmar que el uso activo de los cigarrillos electrónicos si bien implica una exposición me-

nor a sustancias tóxicas que el tabaquismo convencional, no es totalmente inocuo. Tampoco la exposición a humo de cigarrillo electrónico ajeno es segura para terceros. Existe evidencia de que el uso de CE constituye un camino frecuente a la iniciación tabáquica. No existe evidencia clara de que los CE sean eficaces para dejar de fumar y no podrían indicarse a tal fin.

Sin embargo, cuando un fumador pasa del uso de cigarrillos convencionales al uso de CE, esto puede señalar una ventana de oportunidad para plantear la cesación tabáquica completa, considerando que la reducción del consumo de tabaco no protege claramente contra el riesgo de muerte.³⁰

La mayor preocupación es que la introducción de los CE sea un modo de re-normalizar el consumo de tabaco y de lograr nuevamente su aceptación.³¹ Las compañías tabacaleras han demostrado interés en comprar empresas productoras de cigarrillos electrónicos.

(<http://seekingalpha.com/article/3127756-strange-bedfellows-CEarettes-and-big-tobacco?page=2>). De esta forma, el emperador se estaría revistiendo de nuevas ropas, pero este vestido podría no existir.

Tabla 1

Elementos tóxicos presentes en el vapor de los cigarrillos electrónicos (modificado de Goniewicz et al.)⁶

GRUPO QUÍMICO	SUSTANCIAS	EFFECTOS SOBRE LA SALUD
Grupo carbonilo	Formaldehído, Acetaldehído, Acroleína	Citotóxicos, carcinógenos, irritantes, causantes de enfisema pulmonar y dermatitis
Hidrocarburos aromáticos	Benceno, tolueno	Carcinógenos, hematotóxicos, neurotóxicos, irritantes
Nitrosaminas	Benzopireno	Carcinógeno
Metales Pesados	Cadmio, plomo, mercurio	Carcinógenos, Hematotóxico, neurotóxico

Bibliografia

- 1- Grana R, Benowitz N, Glantz SA. CEarettes: A Scientific Review. *Circulation* 2014;129:1972-86.
- 2- Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic cigarette use among adults: United States, 2014. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
- 3- Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tobacco Control* 2014;23:ii11-ii7.
- 4- Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Preventive Medicine* 2014;69:248-60.
- 5- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine & Tobacco Research* 2014.
- 6- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control* 2014;23:133-9.
- 7- Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden Formaldehyde in CEarette Aerosols. *New England Journal of Medicine* 2015;372:392-4.
- 8- Nitzkin JL, Farsalinos K, Siegel M. More on Hidden Formaldehyde in CEarette Aerosols. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1575-7.
- 9- Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougas M, Evangelopoulou V, Conolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012;141:1400-6.
- 10- Lim HB, Kim SH. Inhalation of CEarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyper-responsiveness in Mice. *Toxicological Research* 2014;30:13-8.
- 11- Park SJ, Walser TC, Perdomo C, et al. The effect of CEarette exposure on airway epithelia cell gene expression and transformation. *Clin Cancer Res* 2014;20:abstract B16.
- 12- Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does CEarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013;23:25-31.
- 13- Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhalation Toxicology* 2013;25:91-101.
- 14- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- 15- Etter J-F, Eissenberg T. Dependence levels in users of electronic cigarettes, nicotine gums and tobacco cigarettes. *Drug & Alcohol Dependence* 2015;147:68-75.
- 16- Foulds J, Veldheer S, Yingst J, et al. Development of a Questionnaire for Assessing Dependence on Electronic Cigarettes Among a Large Sample of Ex-Smoking CEarette Users. *Nicotine & Tobacco Research* 2015;17:186-92.
- 17- Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:4356-73.
- 18- Hitchman SC, Brose LS, Brown J, Robson D, McNeill A. Associations Between CEarette Type, Frequency of Use, and Quitting Smoking: Findings From a Longitudinal Online Panel Survey in Great Britain. *Nicotine & Tobacco Research* 2015;17:1187-94.
- 19- Kalkhoran S, Grana RA, Neilands TB, Ling PM. Dual Use of Smokeless Tobacco or CEarettes with Cigarettes and Cessation. *American Journal of Health Behavior* 2015;39:277-84.
- 20- McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.
- 21- Kalkhoran S, Glantz SA. CEarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016.
- 22- Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA* 2015;314:700-7.
- 23- Wills TA, Knight R, Sargent JD, Gibbons FX, Pagano I, Williams RJ. Longitudinal study of CEarette use and onset of cigarette smoking among high school students in Hawaii. *Tobacco Control* 2016.
- 24- Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, et al. Estimating the Harms of Nicotine-Containing Products Using the MCDA Approach. *European Addiction Research* 2014;20:218-25.
- 25- McNeill A, Brose L, Calder R, et al. CEarettes: an evidence update: a report commissioned by Public Health England. 2015.
- 26- McKee M, Capewell S. Evidence about electronic cigarettes: a foundation built on rock or sand? *BMJ* 2015;351.
- 27- Hajek P, Etter J-F, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014;109:1801-10.
- 28- Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, et al. Electronic Cigarettes. A Position Statement of the Forum of International Respiratory Societies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;190:611-8.
- 29- Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, et al. Electronic Nicotine Delivery Systems: A Policy Statement From the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2015.
- 30- Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. Smoking Reduction, Smoking Cessation, and Mortality: A 16-year Follow-up of 19,732 Men and Women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *American Journal of Epidemiology* 2002;156:994-1001.
- 31- Fairchild AL, Bayer R, Colgrove J. The Renormalization of Smoking? E-cigarettes" and the Tobacco "Endgame." *New England Journal of Medicine* 2014;370:293-5.

ASMA Y NEUMONÍAS A REPETICIÓN

Reporte de un caso

Dr. Acero E., Dr. Viera G., Dr. Avendaño J., Dra. Arrojo M.
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Diego Paroissien,"
La Matanza, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

marisolarrojo@hotmail.com

Paciente de sexo femenino de 30 años de edad que consulta al Servicio de Neumología por cuadros de tos, disnea y expectoración mucopurulenta a repetición, con episodios de neumonía según refiere. Como antecedentes personales relataba asma desde la infancia y utilizaba salbutamol a demanda. El único antecedente familiar era que su madre era asmática. Al interrogatorio refería tos y disnea. Recibió en repetidas oportunidades tratamientos antibióticos (el último una semana antes de la consulta).

Al **examen físico** presentaba sibilancias localizadas por lo que se indicó budesonide, salbutamol y corticoides sistémicos por cinco días, con leve mejoría de los síntomas. La **Radiografía de tórax frente y perfil** fue normal. Se solicitó **Espirometría** que informó leve alteración obstructiva.

Durante los siguientes meses, la paciente continuó con mala respuesta al tratamiento para el asma. Incluso requirió en varias oportunidades consultas por guardia y corticoides sistémicos.

A fin de descartar patologías asociadas, se decide realizar una **TAC de tórax sin contraste** que informó: Imagen de consolidación parenquimatosa de pequeño volumen sin bronco-

grama aéreo en contacto con la cisura mayor derecha a nivel del lóbulo inferior de aspecto infeccioso/inflamatorio. Se asocia a la presencia de múltiples nodulillos centrolobulillares a dicho nivel (Fig.1).

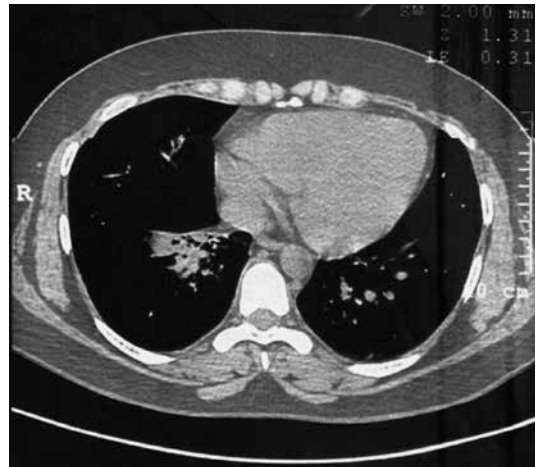


Fig.1: consolidación LID.

Luego de completar tratamiento para neumonía se repite TAC de tórax que informa pequeña imagen de consolidación del parénquima pulmonar a nivel del lóbulo inferior derecho asociado a infiltrado retículonodulillar difuso con nodulillos centrolobulillares periféricos con morfología de árbol en brote, sugerentes de proceso inflamatorio/infeccioso. Las baciloscopías de esputo fueron negativas.



Fig.2: lesión blanquecina que ocluye 100% luz de basales de LID.

Pensando en patología endobronquial, se decide realizar una **videobroncoscopía**. Se constata una lesión endobronquial, blanquecina perlada, que sangra fácilmente al contacto con el endoscopio, que ocluye el 100 % de la luz del bronquio de los segmentos basales de lóbulo inferior derecho (Fig. 2).

Al realizar la biopsia, luego de varios intentos, se extrae un cuerpo extraño que resulta ser un elemento plástico triangular correspondiente a un trozo de sachet. Luego de finalizado el estudio se hace un interrogatorio dirigido a la paciente, y es entonces cuando ella recuerda haber presentado episodio de tos después de cortar la punta de un sachet de leche con los dientes, 16 años atrás (Fig.3). Como no tuvo síntomas posteriores que relacionara con esto, olvidó el hecho.

REVISIÓN Y DISCUSIÓN

La aspiración de cuerpo extraño es la cuarta causa de muerte no intencional en el hogar según el Consejo Nacional de Seguridad de los Estados Unidos, con dos picos de incidencia: uno en niños (entre 6 meses y 5 años) y otro en ancianos (que presentan condiciones pre-



Fig.3: cuerpo extraño.

disponibles para aspiración ya sea de causa neurológica o médica).^(1,2) No es frecuente en la edad adulta⁽³⁾ donde representa un 20 % de los casos. En 1-2 de cada 1000 broncoscopías se encuentra un cuerpo extraño no sospechado previamente.⁽⁴⁾ Los factores de riesgo asociados incluyen alteración del estado mental, pérdida de la conciencia (debido a una variedad de razones tales como trauma, convulsiones, o anestesia), declinación del mecanismo de la deglución (pacientes añosos); el uso de determinados medicamentos que pueden afectar el reflejo de la tos o el reflejo deglutorio como por ejemplo, anticolinérgicos, antipsicóticos, ansiolíticos, y enfermedades neurológicas como el ACV, la enfermedad de Alzheimer, o la enfermedad de Parkinson.⁽²⁾ Está asociada a importante morbilidad y mortalidad.⁽⁵⁾ Si es referido un relato de aspiración o asfixia, la recuperación del cuerpo extraño se puede realizar inmediatamente disminuyendo la morbimortalidad. En ausencia de este antecedente, el diagnóstico puede verse significativamente retrasado.⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas de aspiración de cuerpo extraño pueden variar, dependiendo del grado y la duración de la obstrucción, así como el tamaño y su ubicación.⁽²⁾ Los sínto-

mas más frecuentes son tos, sibilancias, disnea y neumonía recurrente.⁽⁴⁾ También pueden presentarse hemoptisis, bronquiectasias, absceso pulmonar y empiema.

Los síntomas agudos comunes reportados en la literatura tanto para los pacientes pediátricos como adultos incluyen asfixia, tos, vómitos, sibilancias, estridor, malestar, taquipnea, dolor de pecho y, en casos severos, dificultad para respirar y cianosis.⁽²⁾

Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la neumonía que no resuelve (30.6%), la visualización directa del cuerpo extraño (24.6%) cuando se trata de materiales radioopacos; y el colapso pulmonar segmentario (18.4%).⁽⁷⁾ Salvo que exista compromiso inminente de vida (donde se debería realizar una laringoscopia o broncoscopia) la valoración inicial deberá realizarse con radiografías de cuello (frente y perfil) y tórax. En cuanto al diagnóstico, aunque los estudios de imágenes no sean concluyentes, no se puede excluir la aspiración de cuerpo extraño sin una broncoscopia ante la sospecha, ya que muchos de los elementos son radiolúcidos.⁽⁸⁾ La visibilidad radiográfica de un objeto depende no sólo de su tamaño y radiopacidad sino también de su localización anatómica, la constitución física del paciente, y de las estructuras anatómicas que lo rodean. En la práctica clínica, un objeto se describe como radiopaco cuando es relativamente más radiopaco que el tejido circundante.⁽²⁾ La broncoscopia virtual por TAC resulta ser sensible y específica para la identificación de cuerpos extraños radiolúcidos (vegetales por ejemplo). Si se cuenta con este estudio, debería realizarse en primer lugar. También puede ser útil al proporcionar una hoja de ruta pre-operatoria para la broncoscopia rígida.⁽⁹⁾

Existen controversias con respecto al uso en primer lugar de una broncoscopia flexible o una rígida. En un estudio se halló que la eficiencia de la broncoscopia flexible para extraer cuerpos

extraños fue de 89,6%. Basados en estos resultados, se podría considerar a la broncoscopia flexible como el procedimiento inicial en los adultos para la extracción de un cuerpo extraño.⁽⁷⁾ En otros casos la broncoscopia flexible no es efectiva y es necesario realizar una broncoscopia rígida. Son aquellos en los que no se cuenta con la colaboración del paciente, y se requiere de anestesia general o en algunos casos en donde no es posible extraer el cuerpo extraño ya que si han transcurrido varios años la inflamación reactiva puede dificultar la visualización o la extracción.

Los elementos más frecuentemente aspirados en niños fueron: tuercas⁽¹⁰⁾ y maníes (hasta 40%). Algunos otros artículos comúnmente aspirados incluyeron semillas de frutas, porotos, trozos de fruta, juguetes de plástico, pines, huesos, dientes⁽²⁾, alimentos y rocas (3%) (11). Entre los adultos son más frecuentes las sustancias orgánicas: huesos de pollo o pescado. También las prótesis dentales de pequeño tamaño.

En los adultos, el sitio más frecuente de obstrucción es el árbol bronquial derecho, sobre todo porque el ángulo es más obtuso entre el bronquio principal derecho y la tráquea, y el diámetro es ligeramente más grande en comparación con el izquierdo⁽²⁾. Es especialmente peligroso cuando se aloja en laringe o tráquea⁽⁴⁾, esto ocurre en la población pediátrica más frecuentemente por el menor diámetro de la vía aérea.

Las complicaciones más frecuentes por extracción de cuerpo extraño fueron por broncoscopia rígida según un estudio de 3149 casos fue: la hipoxemia severa (3.2%), edema laríngeo (0.9%), laringoespasma completo (1.3%), neumotórax (0.3%), atelectasia total de segmentos (0.3%) y muerte (0.1%).⁽¹⁰⁾

Los diagnósticos diferenciales en la aspiración de cuerpo extraño incluyen diferentes etiologías que producen bronquiectasias, in-

fecciones a repetición y asma: FQ, trastornos de inmunodeficiencias, deficiencia de complemento, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonía no resuelta, déficit de alfa 1 antitripsina, neumonía aspirativa a repetición, disquinesia ciliar primaria, carcinoide bronquial, neoplasias obstructivas, quistes broncogénicos y secuestro pulmonar. ⁽¹²⁾ Sin embargo si una neumonía no es resuelta con el tratamiento, aunque el paciente tenga algún trastorno inmunológico, siempre considerar también la posibilidad de aspiración de cuerpo extraño. ⁽¹³⁾

Conclusión

La aspiración de cuerpo extraño si bien pertenece más a la población pediátrica, debe encontrarse dentro de los diagnósticos diferenciales ante la sospecha de obstrucción endobronquial. En nuestro caso, la paciente no recordaba el episodio de aspiración (que había ocurrido 16 años atrás) y la sintomatología y antecedentes familiares nos hacían sospechar otros diagnósticos. Las neumonías a repetición y en la misma zona pulmonar evidenciaban la presencia de una obstrucción endobronquial. Por tal motivo en primer lugar se pensó en causas infecciosas (TBC endobronquial por ejemplo), malformaciones y en causas tumorales (tumor carcinoide, carcinoma de pulmón, metástasis endobronquial). Las baciloscopías de esputo fueron negativas, y la paciente no presentaba ninguna alteración de su sistema inmunológico, por lo que se decidió realizar una fibrobroncoscopia. Al encontrarnos con la imagen descrita más arriba, se pensó inicialmente en un tumor carcinoide. Al realizar la biopsia con pinza se extrajo exitosamente un cuerpo extraño (una porción de un sachet de leche). El procedimiento fue muy bien tolerado quien permanece asintomática hasta la actualidad. No requirió más tratamiento broncodilatador.

Bibliografía

- 1- Lin CY, Huang SF, Lan CC, Wu YK, Huang CY, Huang YC, Lim CS, Yang MC. Fish fin aspiration: an unusual type of lower airway foreign body in a Chinese adult. *Respiratory care*. 2013 Mar 1;58(3), 20-2.
- 2- Tseng, H.J.; Hanna, T.N.; Shuaib, W.; Aized, M.; Khosa, F.; Linnau, K.F. Imaging Foreign Bodies: Ingested, Aspirated, and Inserted. *Annals of Emergency Medicine* 2015, 66(6), 570-582.
- 3- Kosloske AM. Bronchoscopic extraction of aspirated foreign bodies in children. *Am J Dis Child* 1982; 136:924-7
- 4- Herth, F.J. Bronchial foreign bodies. *HNO* 60.9 (2012): 788-791.
- 5- Hegde, S.V.; Hui, P.K.; Lee, E.Y. Tracheobronchial foreign bodies in children: imaging assessment. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015 Feb; 36(1):8-20.
- 6- Marcher M, Watzka SB, Brunner C, Salama M, Mueller M. Rare Cause of Recurrent Pneumonia in the Left Lower Lobe. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:1875-7 2015.
- 7- Sehgal IS, Dhooria S, Ram B, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Foreign Body Inhalation in the Adult Population: Experience of 25,998 Bronchoscopies and Systematic Review of the Literature. *Respir Care*. 2015 Oct; 60 (10):1438-48.
- 8- Rodríguez, H.; Cuestas, G.; Botto, H.; Nieto, M.; Cocciaglia, A.; Passali, D.; Gregori, D. Delayed diagnosis of foreign body in the airway in children: case series. *Archivos argentinos de pediatría*, 111(3), 69-73
- 9- Behera, G.; Tripathy, N.; Maru, Y.K.; Mundra, R.K.; Gupta, Y.; Lodha, M. Role of virtual bronchoscopy in children with a vegetable foreign body in the tracheobronchial tree. *J Laryngol Otol*. 2014 Dec; 128(12):1078-83.
- 10- Zhang, X.; Li, W.X.; Cai, Y.R. A time series observation of chinese children undergoing rigid bronchoscopy for an inhaled foreign body: 3149 cases in 1991-2010. *Chin Med J* 2015; 128:504
- 11- Mortellaro, V.E.; Iqbal, C.; Fu, R.; Curtis, H.; Fike, F.B.; St Peter, S.D. Predictors of radiolucent foreign body aspiration. *J Pediatr Surg*. 2013 Sep; 48(9):1867-7
- 12- Ricketti, P.A.; Unkle, D.W.; King, K.A.; Cleri, D.J.; Ricketti, A.J. A 15-year old girl with asthma and lower lobe bronchiectasis. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Jan-Feb; 36(1):82-6
- 13- Rau, M.; Heinz, W.; Ullmann, A.J. Patient with COPD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with cough and subfebrile temperature. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014 Oct; 139(44):2239-41

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Inusual forma de presentación de mesotelioma pleural

Dra. Scarinci M., Dra. Werbach A., Dra. Cópola M P,
Dr. Gigena A., Dra. Falcoff N.

Hospital del Tórax Dr.A.Cetrángolo, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires

scarinci.mirta@gmail.com

Mujer de 68 años, ama de casa, consulta por disnea progresiva de 2 meses de evolución.

Niega tabaquismo. No refiere signo-sintomatología respiratoria previa. Manifiesta hipertensión arterial en tratamiento con atenolol y amlodipina.

No refiere otros antecedentes patológicos relevantes.

Sin referencias conocidas, personales ni familiares, de exposición laboral relacionada al asbesto. Su residencia habitual se encuentra próxima a fábrica siderometalúrgica.

Se realiza radiografía de tórax que pone en evidencia ensanchamiento mediastinal superior derecho y cardiomegalia compatible con derrame pericárdico que se confirma por ecocardiografía (magnitud moderada a severa). Fig 1

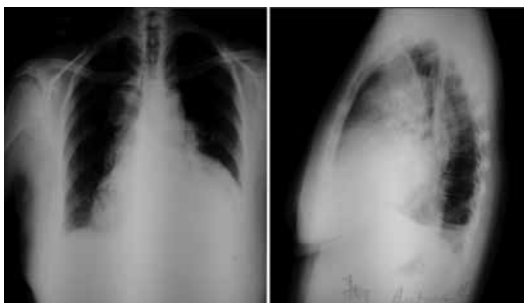
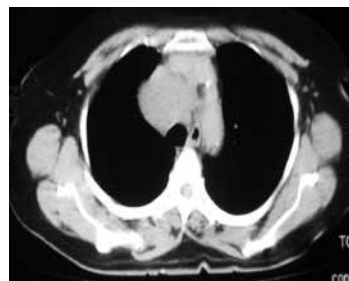


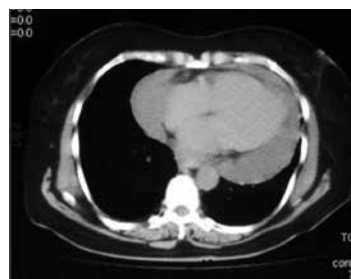
Fig 1: Teleradiografía de tórax que evidencia ensanchamiento mediastinal y cardiomegalia.

Laboratorio: Hto 36%, Hb 11.9, GB 5900, LDH 473, Plaquetas 285.000. Hepatograma y función renal, sin particularidades.

La Tomografía Computada de tórax y abdomen superior, puso de manifiesto la presencia de una masa de densidad de partes blandas a nivel de mediastino anterior derecho, ausencia de derrame pleural y aumento de volumen de la glándula suprarrenal izquierda. Fig.2 A y B.



A) Tomografía Computada de tórax. Lesión de densidad de partes blandas en mediastino anterior derecho.



B) Derrame pericárdico

Se procede a la evacuación del líquido de la cavidad pericárdica, resultando el estudio citológico del mismo, negativo para células neoplásicas.

Se realiza Toracotomía diagnóstica. Se obtiene biopsia de ganglio 4R y de lesión mediastinal, observándose en el acto quirúrgico, que dicha lesión progresa en la cavidad pericárdica sin infiltrar sus paredes.

Anatomía Patológica

Morfología: mesotelioma epitelioide rico en ácido hialurónico. Fig. 3

Inmunomarcación: Citoqueratina 7 (+) ; Citoqueratina 20 (-) ; Citoqueratina AE1 AE3 (+); TTF1 (-); CDX2 (-); Calretinina (+); WT1 (+); BER EP4 (-); MOC31 (-). Fig.4

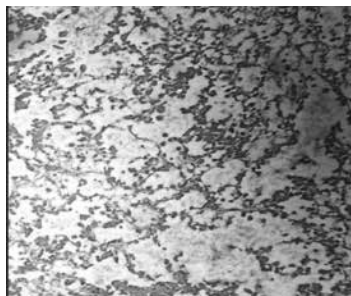


Fig 3: HE X10

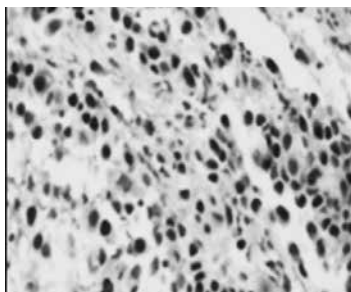


Fig.4: Calretinina (+)

Discusión

El mesotelioma pleural maligno (MPM), es la neoplasia pleural primaria maligna más frecuente, pero de baja incidencia en la población general.

Se caracteriza por ser de difícil diagnóstico y mal pronóstico.

Está asociado con una historia de exposición al asbesto en el 60% al 70% de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido al asbesto como uno de los más importantes carcinógenos ocupacionales.

Se registra un largo período de latencia entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad neoplásica, que puede alcanzar los 50 años.

La incidencia en trabajadores expuestos al asbesto es del 1%, en tanto la incidencia en la población general es estimada entre el 0,01% al 0,24% con variaciones regionales. Es más frecuente en el hombre con una relación aproximada de 4:1 y un pico de incidencia entre la 6ª y la 7ª década de la vida.

Los pacientes con MPM generalmente desarrollan un cuadro lento e insidioso de disnea progresiva, dolor torácico (tipo pleurítico), tos o cualquier combinación de estos síntomas. La presentación clínica más frecuente es el derrame pleural (80%). Otros signos y síntomas relacionados con la invasión local incluyen disfagia, parálisis frénica, derrame pericárdico, síndrome de vena cava superior y síndrome de repercusión general, todos ellos muy poco frecuentes y generalmente en estadios avanzados de la enfermedad.

El pronóstico es pobre con una supervivencia media de 9 a 17 meses después del diagnóstico.

Si bien en Argentina la extracción, producción y el comercio de amianto fue prohibido a partir del 01 de enero de 2003, dada la característica del largo período de latencia entre la exposición al asbesto y el desarrollo de MP, es factible que la incidencia de esta patología, si bien baja en la actualidad, presente un incremento futuro.

Conclusión

Presentamos el caso de una paciente femenina de 68 años, que inicia su cuadro clínico con disnea progresiva y presencia de derrame pericárdico, estableciéndose por toracotomía diagnóstico de MPM con patente anatomopatológica de rara presentación: mesotelioma epitelioide rico en ácido hialurónico, caracterizado por producir en exceso ácido hialurónico o proteoglicanos (que pueden ser detectados con técnicas de Alcian Blue o hierro coloidal).

Es importante distinguir esta variante morfológica, la cual puede verse en un 20% del total de mesoteliomas epitelioides, para no ser confundida con metástasis de adenocarcinomas productores de mucinas.

El interés de este caso radica en su inusual forma de presentación clínica y en el subtipo histológico poco frecuente.

Bibliografía

- 1- Robinson B, Lake R. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353:1591-603.
- 2- Ray D, Kindler H. Malignant Pleural Mesothelioma. An Update on Biomarkers and Treatment. *CHEST* 2009; 136:888-896.
- 3- Zandwijk N, Clarke C, Henderson D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5(6):E254-E307
- 4- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging
- 5- The International Mesothelioma Interest Group. *J Thoracic Oncol: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6:1304-12.
- 6- Truong M, Viswanathan C, Godoy M, Carter B, Marom E. - Malignant Pleural Mesothelioma: Role of CT, MRI, and PET/CT in Staging Evaluation and Treatment Considerations. *Seminars in Roentgenology* 2013; 323-334.
- 7- Zandwijk N, Clarke C, Henderson D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5(6):E254-E307.
- 8- Haas A, Serman D. Malignant Pleural Mesothelioma. Update on Treatment Options with a Focus on Novel Therapies. *Clin Chest Med* 34 (2013) 99-111

INFECCIÓN PULMONAR POR MYCOBACTERIUM ABSCESSUS

Dr. Rando G., Dr. Salomon M., Dr. Lavaccara D., Dr. Gonzalez Ginestet C.,
Dr. Grodnitzky L., Dr. Morandi V., Dr. Tabaj G., Dr. Morcillo N., Dr. Malamud P.
Hospital del Tórax Dr. Antonio A Cetrángolo, Vicente López
Provincia de Buenos Aires

gabyrando@gmail.com

Paciente masculino de 39 años, ex tabaquista de 16 paquetes/año con bronquiectasias bilaterales de etiología no filiada en plan de trasplante pulmonar que consultó por fiebre, disnea y adinamia de 3 días de evolución. Se constata insuficiencia respiratoria y es internado en unidad de cuidados intensivos con requerimiento de ventilación mecánica no invasiva. Recibió tratamiento antibiótico con piperacilina, tazobactam y vancomicina por 10 días.

Se recibe cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium abscessus* en 2 oportunidades sensible a rifampicina, moxifloxacina, levofloxacina y linezolid.



Fig. 1
Rx de tórax: Radio opacidad compatible con patrón alveolar en hemitórax derecho a predominio de lóbulo inferior y aumento de la radiolucidez en hemitórax izquierdo.

Se indicó tratamiento endovenoso con: rifampicina, claritromicina, levofloxacina, linezolid y cefotaxima durante un mes y posteriormente vía oral.



Fig. 2
TC de tórax: En ambos hemitórax a predominio de lóbulos inferiores se observan bronquiectasias y bronquioloectasias cilíndricas con engrosamiento de sus paredes asociadas a opacidades peri bronquiales en vidrio esmerilado, algunas de ellas tienden a adquirir disposición de árbol en brote en relación a cambios inflamatorios de la vía aérea. Sin consolidaciones. Atrapamiento aéreo.

Discusión

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son ubicuas en el medio ambiente y habitantes habituales de los sistemas de agua potable, biopelículas, suelo, piscinas y jacuzzis (capaces de sobrevivir a la cloración). También se han aislado en el ambiente hospitalario y en reactivos contaminados.

Es posible que la infección se produzca desde el medio ambiente en tanto que de persona a persona es muy poco probable. Aunque la exposición e infección es casi universal en algunos lugares, la enfermedad ocurre en una minoría de las personas infectadas.

Los factores de riesgo implican hábito corporal, factores genéticos, factores de inmunidad, anomalías ciliares, iatrogenia, virulencia bacteriana, etc., independientemente del grupo demográfico o especie causante.

La mitad de los pacientes experimentan síntomas. Estos son mayoritariamente: astenia, disnea, fiebre de bajo grado y pérdida de peso. La hemoptisis y la toracodinia ocurren con menos frecuencia.

El diagnóstico se basa en el trípode: clínica, imágenes y estudios microbiológicos. Con respecto al diagnóstico microbiológico, deben cumplirse alguno de los siguientes criterios:

- Los resultados de los cultivos de esputo deben ser positivos en por lo menos dos muestras separadas. (Si los resultados de esputo iniciales de las muestras no son diagnósticos, considerar repetir esputo, frotis y cultivos).

- Resultado de cultivo positivo de al menos un lavado bronquial.

- Biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar con características histopatológicas de infección por micobacterias (inflamación gra-

nulomatosa) y cultivo positivo para NTM o biopsia pulmonar con características histopatológicas de infección por micobacterias (inflamación granulomatosa) y esputo o lavado bronquial cuyo cultivo sea positivo.

Las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) se caracterizan por presentar crecimiento en un medio sólido de cultivo, dentro de los primeros 7 días. El *Mycobacterium abscessus* se asocia con el 65 al 80% de las enfermedades pulmonares causadas por MCR, suele ser resistente a los fármacos antituberculosos de primera línea y es muy difícil de erradicar.

Las guías American Thoracic Society (ATS)/ Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomiendan el tratamiento de inducción endovenoso con amikacina más ceftoxima o imipenem y un macrólido oral y luego fase de consolidación con tres antibióticos de acuerdo a tolerancia y antibiograma.

Conclusión

El *Mycobacterium abscessus* es un microorganismo cuya prevalencia va en aumento en pacientes susceptibles.

En general, el índice de sospecha inicial suele ser bajo, pero debe ser siempre considerado en aquellos individuos con factores de riesgo, a fin de realizar un tratamiento oportuno y reducir el daño que este microorganismo produce.

Bibliografía

1- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Jr, Winthrop K. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:367–416

2- Pamela J McShane. Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2015; 148(6): 1517-1527.

3- Kyeongman Jeon. Antibiotic Treatment of Mycobacterium abscessus Lung Disease. *Am J Res Crit Care.* 2009; 180: 896-902.

4- García JM. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:206-19.

5- David E. Griffith. Features of Pulmonary Disease Caused by Rapidly Growing Mycobacteria: An Analysis of 154 Patients. *ATS Journals Clinical.* 1993; 147:1271-1278.



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 Artículos

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, falto 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 revisatorax@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.

neumotex nebu

BUDESONIDE

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



Siempre
junto a usted

Presentación:
Envases con 20 ml de suspensión para nebuliza.

PAMI 80%

IOMA



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 prestará 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 ketozonazol o 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, ronquera y tos. Fecha de última revisión: Octubre 2011. - Disp. N° 6811. Información abreviada. **Referencias:** 1. Prospecto aprobado por ANMAT Octubre/2011 / 2. Norjvaara 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 /



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 G. Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Bs. As. Tel: 4489 8300 / 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 / PHX/NMX/0001/16

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 **candidiasis**.¹

Mayor conveniencia para el paciente.²



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

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

Incrementa la adherencia al tratamiento.²



NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400 - BUDESONIDE, FORMOTEROL, FUMARATO. Venta bajo receta. **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:** 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. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones y se podría usar una dosis total de 6 inhalaciones de una sola vez. **EPOC: NEUMOTEROL 200:** Dosis recomendadas: *Adultos (a partir de 18 años):* 1 inhalación, dos veces al día, hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):* 1 inhalación, dos veces al día. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa 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 inhalados. Se aconseja el enjuague 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 hipertrofica, estenosis aórtica subvalvular diopática, 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 hipotensiones graves. Debido al efecto hiperglicémico 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, glicero y cuerpos cetónicos. **PRESENTACIONES:** NEUMOTEROL 200: envases con 60 y 120 cápsulas con polvo para inhalar con y sin aplicador. NEUMOTEROL 400: envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar con aplicador. Fecha de la última revisión: Marzo 2015 - Disp. N° 1923. 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.

de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. **Adolescentes menores de 18 años:** el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 no está recomendado en adolescentes. **NEUMOTEROL 400:** Dosis recomendadas: *Adultos (a partir de 18 años):* 1 inhalación, dos veces al día, hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. *Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):* 1 inhalación, dos veces al día. **EPOC: NEUMOTEROL 200:** Dosis recomendadas: *Adultos:* 2 inhalaciones, dos veces al día. **NEUMOTEROL 400:** Dosis recomendadas: *Adultos:* 1 inhalación, dos veces al día. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa 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 inhalados. Se aconseja el enjuague 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 hipertrofica, estenosis aórtica subvalvular diopática, 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 hipotensiones graves. Debido al efecto hiperglicémico 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, glicero y cuerpos cetónicos. **PRESENTACIONES:** NEUMOTEROL 200: envases con 60 y 120 cápsulas con polvo para inhalar con y sin aplicador. NEUMOTEROL 400: envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar con aplicador. Fecha de la última revisión: Marzo 2015 - Disp. N° 1923. 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.