

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

INDIZADA EN SciELO, LATINDEX Y LILACS

VOLUMEN 34 - Nº 2

**ABRIL-JUNIO 2018
SANTIAGO - CHILE**

- Creación del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación.
- Efecto de un dispositivo auto-binivel en apnea del sueño.
- Disfunción crónica del injerto en trasplantados pulmonares.
- Influenza en hospitalizados: evolución, costos y grupos relacionados por el diagnóstico.
- Medicina basada en evidencia: aspiración y fibrosis pulmonar idiopática.
- Carcinoma mucoepidermoide bronquial.
- Manejo clínico y programático de la TBC resistente a fármacos.

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl



†
SER

**ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl

VOLUMEN 34 - N° 2

ABRIL-JUNIO 2018



†
SER

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

(Rev Chil Enferm Respir)

EDITOR y DIRECTOR

Dr. Manuel Oyarzún G.

EDITORES ADJUNTOS

Dr. Rodrigo Moreno B.

Dr. Fernando Saldías P.

EDITORES ASOCIADOS DE SECCIONES

Actualizaciones

Casos Fisiopatológicos

Cirugía de Tórax

Educación Médica

Ética Médica

Medicina basada en evidencias

Medicina Intensiva

Notas radiológicas adultos

Notas radiológicas pediátricas

Panorama

Salud Ocupacional

Tuberculosis

Dr. Oscar Herrera G.

Drs. Carmen Lisboa B. y Marcela Linares P.

Drs. Raimundo Santolaya C. y José Miguel Clavero R.

Drs. Ximena Cea B. y Cecilia Alvarez G.

Drs. Alberto Rojas O. y Ricardo Pinto M.

Drs. Rodrigo Gil D. y Carlos Ubilla P.

Drs. Francisco Arancibia H. e Iván Caviedes S.

Drs. Eduardo Sabbagh P. y Guillermo Ríos O.

Drs. Cristián García B. y Karla Moenne B.

Dr. Luis Astorga F.

Drs. Gustavo Contreras T. y Bernardita Torrealba J.

Dr. Victorino Farga C. y Carlos Peña M.

COMITÉ EDITORIAL ASESOR

Selim Abara E.

Marisol Acuña A.

Manuel Barros M.

Sergio Bello S.

Gisella Borzone T.

Hernán Cabello A.

Mario Calvo G.

Eliana Ceruti D.

Edgardo Cruz M.

Patricia Díaz A.

Orlando Díaz P.

Sergio González B.

Patricio Jiménez P.

Javier Mallol V.

Manuel Meneses C.

Aída Milinarsky T.

Sylvia Palacios M.

María Angélica Palomino M.

Julio Pertuzé R.

Jorge Pino R.

Arnoldo Quezada L.

Valentina Quiroga S.

Ignacio Sánchez D.

Ricardo Sepúlveda M.

Alvaro Undurraga P.

Gonzalo Valdivia C.

María Teresa Valenzuela B.

María Teresa Vicencio A.

Oficina de Redacción: ser@serchile.cl

Sede Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

Santa Magdalena 75. Of 701 - Tel: 222316292 - secretaria@serchile.cl

Producción: Editorial IKU - Sra. María Cristina Illanes H.

Tel: 222126384 - mcristina@editorialiku.cl

Representante Legal: Sr. Enrique Mena I.

El Editor no se responsabiliza por el contenido de los anuncios y mensajes publicitarios que se incluyan en esta edición.

Fundada el 13 de marzo de 1930 con el nombre de Sociedad Chilena de Tisiología, por los doctores Héctor Orrego Puelma, Sótero del Río Gundián, Fernando Cruz, Rolando Castañón, Félix Bulnes Cerda, Arturo Espina, Max Vega, Manuel Sánchez del Pozo, Manuel Madrid, Salomón Margullis y Gonzalo Corbalán.

Maestros de la Especialidad

Dr. Héctor Orrego Puelma (Q.E.P.D)
Dr. Luis Herrera Malmsten
Dr. Victorino Farga Cuesta
Dr. Edgardo Cruz Mena
Dra. Eliana Ceruti Danús
Dr. Edgardo Carrasco Calderón (Q.E.P.D.)
Dr. Manuel Oyarzún Gómez

Miembros Honorarios

Dra. María Lina Boza Costagliola
Dr. Isidoro Busel Guendelman (Q.E.P.D)
Dr. Carlos Casar Collazo
Dr. Juan Céspedes Galleguillos
Dr. Carlos Deck Buhlmann (Q.E.P.D)
Dra. Patricia Díaz Amor
Dr. Armando Díaz Cruz
Dr. Ricardo Ferretti Daneri
Dr. Luis Godoy Belmar
Dr. Patricio González González (Q.E.P.D)
Dra. Carmen Lisboa Basualto
Dr. Fernando Martínez Gómez
Dr. Gladio Mena Salinas (Q.E.P.D)
Dr. Elías Motles Waisberg (Q.E.P.D)
Dr. Juan Pefaur Ojeda (Q.E.P.D)
Dr. Juan Sabbagh Dada (Q.E.P.D)
Dra. María Inés Sanhueza Bahamondes
Dr. Moisés Selman Lama
Dr. Alvaro Undurraga Pereira
Dra. María Teresa Vicencio Aedo
Dr. Egidio Zúñiga Guerra (Q.E.P.D)

Directorio de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (2017-2018)

Presidente	:	Dr. Hernán Cabello A.
Vice-Presidente	:	Dra. Laura Mendoza I.
Secretario	:	Dr. Luis Astorga F.
Past President	:	Dr. Francisco Arancibia H.
Tesorero	:	Dr. Carlos Bisbal M.
Directores	:	Dra. Claudia Azócar B.
		Dr. Mario Calvo G.
		Dr. Raúl Corrales V.
		Dr. Edgardo Grob B.
		Dr. David Lazo P.
		Dra. Claudia Sepúlveda L.

Presidentes de Filiales

V Región

Valparaíso-Viña del Mar
Dra. Mónica Gutiérrez C.

VIII Región

Concepción-Talcahuano
Dr. Renato Colima S.

Región Sur

Valdivia-Osorno-Puerto Montt
Dr. Juan Grandjean R.

Coordinadores de Comisiones y Ramas

Comisiones

Apnea del sueño

Dr. Jorge Jorquera A.

Asma en Adultos

Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Asma Pediátrica

Dra. Rossana Mamani J.

Cáncer Pulmonar

Dr. Hugo Valenzuela C.

Científica e Investigación

Dra. Patricia Díaz A.

Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

Dr. José L. Velásquez M.

EPOC

Dr. Manuel Barros M.

Función Pulmonar en Adultos

Dra. Mónica Gutiérrez C.

Función Pulmonar Pediátrica

Dr. Raúl Corrales V.

Infecciones Respiratorias Adultos

Dr. Mauricio Ruiz C.

Coordinadores Congreso Anual

Dra. Claudia Sepúlveda L. (General)

Dr. David Lazo P. (Cirugía)

Dr. Mauricio Salinas F. (Medicina)

Dra. Patricia Schönffeldt G. (Ramas)

Dr. Guillermo Zepeda F. (Pediatria)

Coordinadores Regionales Congreso Anual

Dra. Ximena Cea B.

Dr. Fernando Vega G.

Dr. Gloria Retamal V.

Neumología Intervencional

Dr. Alfredo Jalilí E.

Reglamentos y Estatutos

Dr. Juan Céspedes G.

Relaciones Internacionales

Dra. Juana Pavié G.

Representantes ante CONACEM

Dr. Raúl Corrales V.

Dra. María Teresa Vicencio A.

Dr. Fernando Saldías P.

Rehabilitación Pulmonar

Dra. Laura Mendoza I.

Dra. Juana Pavié G.

Tabaco, Contaminación Ambiental y Salud Ocupacional

Dra. María Paz Corvalán B.

Dr. Manuel Oyarzún G.

Dr. Gustavo Contreras T.

Tuberculosis

Dr. Victorino Farga C.

Dr. Carlos Peña M.

Ramas

Enfermería

EU. Cecilia Reyes G.

Coordinadora

Kinesiología

Klgo. Osvaldo Cabrera R.

Coordinador

Tecnología Médica

TM. Bernardine Helle E.

Coordinadora

Médico Asesor de Ramas

Dra. Patricia Schönffeldt G.

CONTENIDO

EDITORIAL

Creación del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación.

Manuel Oyarzún G. 86

TRABAJOS ORIGINALES

Efecto de un dispositivo binivel auto-ajustable sobre los eventos respiratorios en pacientes con apnea obstructiva del sueño.

José Luis Carrillo A., César M. Salazar P., Martha Torres F., María Baños F. y Luis Torre B. 89

Evolución clínica, funcional y radiológica de pacientes trasplantados pulmonares con síndrome de bronquitis obliterante y disfunción de injerto pulmonar restrictivo.

M. Teresa Parada C., Constanza Rizzo S., Raquel Retamal C. y Joel Melo T. 95

Adultos con influenza, evolución clínica, costos y Grupos relacionados por el diagnóstico, resultados de 4 años. Clínica Dávila. Santiago de Chile.

César Maquilón O., Elizabeth Munster C., Cecilia Tapia P., Mónica Antolini T., Sebastián Cabrera V. y Paula Arpón F. 102

MEDICINA RESPIRATORIA BASADA EN LA EVIDENCIA

¿El reflujo gastroesofágico y la aspiración de contenido gástrico tiene algún rol en la etiopatogenia y las exacerbaciones de la fibrosis pulmonar idiopática?

Fernando Tirapegui S., Orlando Díaz P. y Fernando Saldías P. 111

CASO CLÍNICO

Carcinoma mucoepidermoide bronquial: a propósito de dos casos clínicos.

Raimundo Santolaya C., Camila Saymour M., Javiera San Martín H., Pablo Pérez C. y Raúl Berríos S. 118

SECCIÓN TUBERCULOSIS - Victorino Farga C. y Carlos Peña M.

Manejo clínico y programático de la tuberculosis con resistencia a fármacos

Carlos Peña M., Tania Herrera M., Natalia Ruiz L. y Fabiola Arias M. 122

PANORAMA - Luis Astorga F. 129

Guía de requisitos para los manuscritos y declaración de la responsabilidad de autoría 137

Normas de publicación para los autores 139

EDITORIAL

On the novel Chilean Ministry of Science, Technology, Knowledge and Innovation. <i>Manuel Oyarzún</i>	86
---	----

ORIGINAL ARTICLES

Effect of an auto-bilevel device on respiratory events in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. <i>José Luis Carrillo, César M. Salazar, Martha Torres, María Baños and Luis Torre</i>	89
Clinical, functional and radiological evolution of pulmonary transplant patients with bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive graft dysfunction. <i>M. Teresa Parada, Constanza Riffo, Raquel Retamal and Joel Melo</i>	95
Adults patients with influenza, clinical evolution, cost and diagnosis related groups, four years results. Clínica Dávila, Santiago, Chile. <i>César Maquilón, Elizabeth Munster, Cecilia Tapia, Mónica Antolini, Sebastián Cabrera and Paula Arpón</i>	102

RESPIRATORY MEDICINE BASED ON EVIDENCE

Does gastroesophageal reflux and gastric content aspiration have some role in the pathogenesis and progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis? <i>Fernando Tirapegui, Orlando Díaz and Fernando Saldías</i>	111
---	-----

CASE REPORT

Bronchopulmonary mucoepidermoid carcinoma: apropos of two clinical cases. <i>Raimundo Santolaya, Camila Saymour, Javiera San Martín, Pablo Pérez and Raúl Berríos</i>	118
---	-----

TUBERCULOSIS SECTION - Victorino Farga and Carlos Peña

Clinical and programatic management of multidrug resistant tuberculosis. <i>Carlos Peña, Tania Herrera, Natalia Ruiz and Fabiola Arias</i>	122
--	-----

CHRONICLE - Luis Astorga	129
---------------------------------------	-----

Requirement's guideline for manuscripts submitted to this journal	137
--	-----

Publishing guidelines for authors	139
--	-----

Creación del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación

On the novel Chilean Ministry of Science, Technology, Knowledge and Innovation

El 31 de mayo de 2018 el Congreso Nacional aprobó por unanimidad (130 votos y una abstención) en su último trámite legislativo en la Cámara de Diputados el proyecto que crea el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación (MinCTC&I). En los medios de comunicación se ha resaltado que esta aprobación haya tenido lugar con el apoyo de dos gobiernos de distinto signo y con la anuencia transversal de todas las tendencias políticas representadas en el Congreso Nacional. El Presidente de la República dispone de un año de plazo luego de esta aprobación del Poder Legislativo, para dictar el decreto correspondiente con la fecha de inicio del funcionamiento de este 24° ministerio del Gobierno de Chile.

Luego de más de cinco años de peticiones y promesas, la creación de este ministerio hizo realidad una sentida aspiración de la comunidad científica de nuestro país, que espera que esta nueva institucionalidad permita asegurar el impacto de la ciencia nacional en la generación de conocimiento tan necesario para el desarrollo de nuestra sociedad.

El proyecto crea una nueva institucionalidad para la ciencia, tecnología, conocimiento e innovación, constituyéndose los siguientes organismos operativos: a) un ministerio; b) una Agencia de Investigación y Desarrollo encargada de las funciones que actualmente tiene la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICYT); c) un Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, integrada por 15 miembros que se encargará de elaborar una estrategia nacional de ciencia, tecnología e innovación para el desarrollo; d) Cinco Secretarías Regionales Ministeriales; e) un Consejo Asesor Ministerial de 8 miembros con reconocido prestigio en ciencia, tecnología e innovación y f) un Comité de Ministros que incluye 4 ministerios: CTC&I, Hacienda, Economía, Fomento y Turismo y Educación.

El ministerio de CTC&I estará encargado de diseñar, formular, coordinar, implementar y evaluar las políticas, planes y programas destinados a fomentar y fortalecer las cuatro áreas que le dan su nombre y que están íntimamente relacionadas con la investigación científica y tecnológica nacional.

Lamentablemente nuestro país ha realizado una exigua inversión en el desarrollo de ciencia y tecnología. Actualmente Chile invierte en este importante rubro solo un 0,38% de su producto interno bruto (PIB), lo cual lo ubica en el último lugar de los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico) al comparar este rubro, en que los países que ocupan los primeros lugares en esta inversión como Corea de Sur e Israel lo hacen con un 4,5% de sus respectivos PIBs. La ley aprobada no compromete un mayor gasto fiscal para los fines que desea promover. De aquí nace una inquietud visceral de la comunidad científica que ha empezado a eclipsar el razonable júbilo que debió experimentar con la aprobación de esta ley. Si la creación de este ministerio no va aparejada de la voluntad política de aumentar progresivamente el porcentaje del PIB destinado al presupuesto de este ministerio, la loable proposición de esta ley en pro de fomentar la ciencia, tecnología e innovación quedará reducida a una nueva modalidad burocrática de administrar los insuficientes fondos dedicados a estos propósitos, frustrando una vez más los anhelos de quienes cifraron sus esperanzas en crear una sociedad del conocimiento como una poderosa palanca de desarrollo de nuestro país.

Es indispensable entonces que la participación ciudadana cree espacios e instancias de decisión para la discusión de un financiamiento apropiado y suficiente para el desarrollo e instauración no solo de la compleja malla o matriz de los organismos que formarán parte de este nuevo ministerio, sino para lograr el adecuado fomento e implementación de políticas públicas que permitan el desarrollo de la ciencia, tecnología e innovación tan necesarios para un real desarrollo de una sociedad del conocimiento en nuestro país.

La sombría perspectiva planteada por esta falta de aporte fiscal para mejorar el financiamiento de las iniciativas que esta ley pretende promover se ha visto iluminada por el interés del actual ministro de hacienda, D. Felipe Larraín por la ciencia y tecnología que se ha expresado en la reciente publicación de un texto en conjunto con el profesor de la Pontificia Universidad Católica de Chile José Miguel Aguilera y ex presidente de CONICYT, titulado: “Laboratorios Naturales para Chile. Ciencia e Innovación con ventaja”. En la introducción de este libro el profesor Jeffrey Sachs economista de la Universidad de Harvard plantea que a menudo los países se descuidan en movilizar la Ciencia y la Tecnología para resolver los desafíos críticos de la sociedad y estimular el crecimiento económico a largo plazo. En muchos países en desarrollo la inversión en investigación y desarrollo es insuficiente para abordar problemas críticos de salud, gestión ambiental, protección a la biodiversidad, desastres naturales entre otros que imponen enormes barreras al desarrollo económico. Este libro propone utilizar las ventajas comparativas de Chile como un “laboratorio natural” para abordar problemas clave a nivel planetario atrayendo investigación multidisciplinaria de todo el mundo. El desarrollo de la astronomía en el Norte Grande, las exploraciones antárticas y la resiliencia frente a desastres de origen natural son algunos de los ejemplos abordados en este libro por expertos nacionales en estos temas. Si bien el libro se centra en los eventuales aportes de estos “laboratorios naturales” es esperable que el abordaje de los problemas económicos a través de un mayor desarrollo de la ciencia y la tecnología se extienda también a otras importantes áreas generadoras de conocimiento.

La profesora de la Universidad de Chile Dra. Cecilia Hidalgo, premio nacional de Ciencias Naturales 2006 ha considerado como “notable e inédito que en este libro el ministro Larraín se refiera a la ciencia y a la tecnología en Chile como actores relevantes para promover la diversificación de la matriz productiva y exportadora del país y es destacable que coincida con la generación del conocimiento en el centro de nuestro modelo de desarrollo”.

Esta visión del ministro Larraín proyecta una luz de esperanza en que el decreto gubernamental que creará el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación podrá corregir algunas de las deficiencias que se han detectado en el proyecto de ley recientemente aprobado.

Un aspecto que ha inquietado a los organismos universitarios, científicos e inventores interesados en el patentamiento de sus iniciativas ha sido uno que se refiere a la propiedad industrial y que establece que si el investigador o la institución que recibió financiamiento estatal logra comercializar en cualquier forma su derecho de propiedad industrial, deberá restituir el 100% de los fondos recibidos y una suma adicional equivalente al 5% de los ingresos obtenidos de la comercialización del derecho de propiedad industrial. Se considera que esta obligación constituiría una restricción para el patentamiento y la transferencia tecnológica y que transformaría al Estado en un inversionista que exige una retribución, más que en un incentivador de políticas de innovación que es el espíritu de la ley de creación de este ministerio. En este sentido sería importante establecer una normativa complementaria que motive efectivamente el patentamiento y la transferencia tecnológica.

Otro tema que debe tenerse presente en el accionar del ministerio de CTC&I es cómo se incentivarán las actividades inherentes en las regiones. Inicialmente se contemplan cinco Secretarías Regionales Ministeriales (SEREMIs) en macrozonas que al cabo de diez años darán origen a una SEREMI en cada una de las 16 regiones que tiene nuestro país. Los escasos investigadores que existen actualmente en las regiones se sienten actualmente discriminados por la excesiva centralización de las actividades de ciencia, tecnología e innovación en la Región Metropolitana que habitualmente se adjudica la mayor parte del ya escuálido presupuesto nacional para estos fines.

Considerando lo expuesto es crucial para resolver las dudas planteadas ante la creación de este nuevo ministerio que el decreto gubernamental que lo ponga en funcionamiento logre subsanar las falencias detectadas en el proyecto aprobado y que el presupuesto para sustentar su operatividad sea ajustado progresivamente cubriendo cabalmente las necesidades que se pretenden atender con esta promisorio iniciativa.

Dr. Manuel Oyarzún G.

*Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Miembro Comité Científico, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias
Email: moyarzun@med.uchile.cl*

Bibliografía

- 1.- DE LA FUENTE G, HAMUY M. Proyecto de ley que crea el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Enero 2018. Disponible en: <https://www.camara.cl/pdf.aspx?prmID=122685&prmTIPO=DOCUMENTOCOMISION>. (Fecha de la consulta: 3 de julio de 2018).

Efecto de un dispositivo binivel autoajustable sobre los eventos respiratorios en pacientes con Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

JOSÉ LUIS CARRILLO A.***, CÉSAR MANUEL SALAZAR P.**,
MARTHA GUADALUPE TORRES F.***, MARÍA DEL ROCÍO BAÑOS F.*** y LUIS TORRE B.***

Effect of an auto-bilevel device on respiratory events in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Objective: To evaluate the effect of an auto-bilevel device on respiratory events in adults with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Polysomnographies (PSG) with the use of auto-bilevel device were reviewed. Sleep architecture, respiratory events, O₂ saturation (SpO₂) and exhaled carbon dioxide (EtCO₂) were compared among baseline and therapeutic PSG. **Results:** We included 10 PSG. Auto-bilevel device corrected the sleep architecture; the apnea hypopnea index (AHI) decreased from 76 (39-137) to 14 (6-13) at the expense of obstructive and mixed apneas ($p < 0.05$), there was no significant decrease in hypopneas. Central apneas increased from 0.5 (0-12.4) to 8.2 (0-20) h⁻¹. SpO₂ and EtCO₂ improved. **Conclusions:** In severe OSAS auto-bilevel device corrects sleep architecture, improves SpO₂ and EtCO₂ and decreases AHI at the expense of obstructive and mixed apneas, but could not eliminate hypopneas and even could increase central apneas.

Key words: Sleep apnea, obstructive; polysomnography; Adult; auto-bilevel device.

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de un dispositivo binivel autoajustable sobre los eventos respiratorios en pacientes adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) grave. Se revisaron las polisomnografías (PSG) realizadas con el uso de un dispositivo de binivel autoajustable. La arquitectura de sueño, eventos respiratorios, saturación de O₂ (SpO₂) y dióxido de carbono exhalado (EtCO₂) se compararon entre la PSG basal y la PSG terapéutica. **Resultados:** Se incluyeron 10 PSG. El dispositivo binivel autoajustable corrigió la arquitectura de sueño; disminuyó el índice de apnea hipopnea (IAH) de 76 (39-137) a 14 (6-13) a expensas de apneas obstructivas y mixtas ($p < 0,05$), no se observó descenso significativo en las hipopneas. Las apneas centrales incrementaron de 0,5 (0-12,4) a 8,2 (0-20) h⁻¹. La SpO₂ y EtCO₂ mejoraron. **Conclusiones:** En pacientes con SAOS grave el dispositivo binivel autoajustable corrige la arquitectura de sueño, mejora la SpO₂ y EtCO₂ y disminuye el IAH a expensas de apneas obstructivas y mixtas, pero podría no eliminar las hipopneas e incrementar las apneas centrales.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, polisomnografía, adulto, dispositivo binivel autoajustable.

* Unidad de Medicina de Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

** Academia Mexicana de Medicina del Dormir AC.

Introducción

El Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS) es un trastorno caracterizado por un número anormal de episodios intermitentes en los que se interrumpe en forma total o parcial el flujo respiratorio durante el dormir¹; es secundario al colapso/cierre de la vía aérea superior (VAS), está asociado a complicaciones cardiovasculares y representa un problema global de salud pública².

El estándar de tratamiento es dormir con un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés), el cual administra presión positiva que mantiene abierta la VAS evitando así su colapso, esta presión es frecuentemente titulada durante una polisomnografía (PSG). Sin embargo, un dispositivo de CPAP automático o auto-ajutable puede obviar este procedimiento^{3,4}. Existen dispositivos de dos presiones o binivel que proporcionan una presión mayor durante la inspiración (IPAP, siglas en inglés) y una presión menor durante la espiración (EPAP, siglas en inglés) que también se puede usar como tratamiento del SAOS, su indicación más frecuente es una presión terapéutica ≥ 15 cm H₂O de CPAP⁵; desde hace varios años están disponibles comercialmente los dispositivos binivel automáticos o autoajustables, estos equipos cuentan con un algoritmo que detecta los eventos respiratorios y modifica automáticamente sus dos presiones hasta eliminarlos, pero a pesar de utilizarse con cierta frecuencia su desempeño como tratamiento del SAOS ha sido poco evaluado, así, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de un dispositivo binivel autoajutable sobre los eventos respiratorios en pacientes con SAOS grave.

Materiales y Métodos

Este estudio fue aprobado por los comités de ciencia y bioética en investigación institucionales (Código C04-17).

Se revisaron las polisomnografías realizadas en el Laboratorio de la Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, desde el 1° de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2016; se incluyeron los registros de pacientes que cumplieron los siguientes criterios: edad ≥ 18 años, índice de apnea hipopnea ≥ 30 eventos por hora de sueño, más del 50% de los eventos de tipo obstructivo y que durante la titulación se les hubiera colocado un dispositivo binivel autoajutable. Se excluyeron a los re-

gistros con eficiencia de sueño $< 55\%$ así como pacientes con narcolepsia, movimiento periódico de extremidades y cualquier otro diagnóstico diferente a SAOS.

Se revisaron 5.103 polisomnografías de las cuales diez cumplieron con los criterios de selección. En todos los pacientes se contó con polisomnografía basal y polisomnografía ventilatoria lo que permitió hacer una comparación pre *versus* post binivel auto-ajutable. El montaje utilizado en todas las polisomnografías incluidas fue el siguiente: electroencefalograma (F4M1, C4M1, O2M1), electro-oculografía bilateral, electromiografía de mentón, flujo respiratorio (cánula de presión nasal y sensor térmico oronasal en el caso del estudio basal y flujo de binivel en el caso del registro ventilatorio), dióxido de carbono exhalado (EtCO₂), pulsoximetría (SpO₂), banda en tórax y abdomen (pletismografía por inductancia), electrocardiograma (DII) y electromiografía de tibial anterior. Los estudios fueron calificados manualmente por personal experimentado de acuerdo a las reglas de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS) vigentes para el momento⁶.

En todas las PSG ventilatorias incluidas y analizadas se colocó un equipo BiPAP Auto serie M® (Respironics®), este equipo cuenta con un algoritmo basado en vibración y flujo para identificar a las apneas e hipopneas y entrega terapia binivel en modo espontáneo con un ajuste automático de IPAP y EPAP de acuerdo a las necesidades del paciente, brevemente el algoritmo automático de este equipo funciona de la siguiente manera: a) si se detectan 2 apneas obstructivas consecutivas en un período de 3 min se incrementa la EPAP en 1 cm H₂O; b) en caso de presentar hipopneas o limitación al flujo el algoritmo aumenta la IPAP en 1 cm H₂O hasta eliminar el evento o hasta que el nivel máximo de presión sea alcanzado; c) cada incremento de IPAP genera un aumento equivalente de EPAP para mantener una presión soporte constante⁷. En todos los casos incluidos el equipo fue programado con presiones abiertas de la siguiente manera: EPAP mínimo 4 cm H₂O, IPAP máximo 25 cm H₂O, presión soporte mínima 3 cm H₂O (este parámetro ya viene definido en el equipo y no puede ser modificado), presión soporte máxima 8 cm H₂O con una mascarilla nasal adaptada para cada paciente, en ningún caso se utilizó oxígeno suplementario.

De las polisomnografías se registró la siguiente información: arquitectura de sueño, eventos respiratorios, saturación de oxígeno y dióxido de carbono exhalado.

Debido a su distribución las variables se re-

sumieron como medianas (mínimo-máximo). La comparación de datos relacionados se realizó con prueba de rangos señalados de Wilcoxon mientras que los independientes con la prueba U-Mann Whitney. La significancia estadística se estableció con valor de $p < 0,05$ bimarinal. Se utilizó el paquete estadístico STATA 12.

Resultados

Todos los pacientes fueron hombres, obesos, tenían somnolencia excesiva diurna, SpO_2 diurna $> 90\%$ y no habían recibido nunca un dispositivo de presión positiva, las características generales de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

El dispositivo binivel autoajutable a pesar de aumentar la latencia a sueño, ocasionó cambios significativos en la arquitectura de sueño como disminución de N2, aumento de N3, aumento de R y la disminución del índice de alertamientos (este último parámetro a expensas de alertamientos respiratorios). La comparación completa de la arquitectura de sueño entre la PSG basal y la PSG con el uso de dispositivo binivel autoajutable se presenta en la Tabla 2.

En la PSG con dispositivo binivel autoajutable se observó un descenso significativo del índice de apnea hipopnea (IAH), parámetro que define la gravedad en el paciente con SAOS, de 76 (39-137) a 14 (6-13) eventos por hora de sue-

ño (h^{-1}). Sin embargo, solo 3 pacientes obtuvieron una titulación adecuada ($IAH < 10 h^{-1}$) y ninguno una titulación óptima ($IAH < 5 h^{-1}$), *vide infra*⁵. La disminución del IAH fue a expensas de apneas obstructivas: 41,6 (4-115) *versus* 2,6 (0-6) h^{-1} y

Tabla 1. Características generales de los pacientes con SAOS grave

	Mediana (mínimo-máximo)
Edad (años)	38 (27-61)
Peso (kg)	89,8 (69-122)
Talla (m)	1,6 (1,6-1,8)
IMC (kg/m^2)	33 (26,3-39)
Circunferencia cervical (cm)	44 (40-47)
Circunferencia abdominal (cm)	107 (80-126)
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (90-180)
Presión arterial diastólica (mmHg)	80 (60-110)
Frecuencia cardiaca (lpm)	75 (55-86)
SpO_2 (%)	93 (92-95)
$EtCO_2$ vigilia (mmHg)	38 (33-45)
Escala de Epworth	19 (12-24)
SACS	50 (40-57)

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal, lpm: latidos por minuto, SACS: *Sleep apnea clinical score*, SpO_2 = saturación arterial de oxígeno, $EtCO_2$: CO_2 espirado.

Tabla 2. Comparación de la arquitectura de sueño entre la polisomnografía basal y la ventilatoria con dispositivo binivel autoajustado

	PSG Basal Mediana (mínimo-máximo)	PSG Binivel autoajustado Mediana (mínimo-máximo)	p
TST (min)	446 (442-525)	394 (327-491)	0,68
Latencia a sueño (min)	20 (1-42)	36,7 (12-63)	0,005
Latencia a R (min)	149 (75-349)	90 (3-292)	0,09
Eficiencia (%)	83 (58-98)	76 (43-95)	0,74
R (% TST)	11 (5,8-19,2)	24,3 (14-46)	0,01
N1 (% TST)	20,2 (3,1-36)	11,6 (3-30)	0,06
N2 (% TST)	55,3 (49,9-77,5)	38 (28-60)	0,02
N3 (% TST)	6,1 (0-23,7)	22 (3-33)	0,02
IA (h^{-1})	63 (18-117)	17 (3-25)	0,007
IAR (h^{-1})	54 (4,6-108)	13 (1-16,7)	0,005
IAE (h^{-1})	4,75 (0-11,7)	6 (0,4-15)	0,16

Abreviaturas: h^{-1} = eventos por hora de sueño, IA = índice de alertamientos, IAE = índice de alertamientos espontáneos, IAR = índice de alertamientos respiratorios, min = minutos, N1 = estadio 1 de sueño, N2 = estadio 2 de sueño, N3 = estadio 3 de sueño, PSG = polisomnografía, R = sueño de movimientos oculares rápidos, TST = tiempo total de sueño.

Tabla 3. Comparación de los eventos respiratorios, intercambio gaseoso y frecuencia cardiaca entre la PSG basal y la terapéutica

	PSG Basal Mediana (mínimo-máximo)	PSG Binivel autoajustado Mediana (mínimo-máximo)	p
IAH (h ⁻¹)	76 (39-137)	14 (6-33)	0,005
IAC (h ⁻¹)	0,5 (0-12,4)	8,2 (0-20)	0,02
IAO (h ⁻¹)	41,6 (4-115)	2,65 (0-6)	0,005
IAM (h ⁻¹)	18,5 (0-37)	0,3 (0-6,6)	0,17
IHIP (h ⁻¹)	6,4 (0-26,1)	5 (1-12)	0,38
T90% (%)	68 (13-99)	10,7 (1-74)	0,008
SpO ₂ (%)	82,5 (65-92)	91 (87-95)	0,008
SpO ₂ R (%)	76 (56-92)	91 (88-93)	0,007
SpO ₂ N	82,5 (67-92)	91 (86-94)	0,008
ID (h ⁻¹)	77,8 (13-99)	15 (5-41,5)	0,01
ID R (h ⁻¹)	47 (7-83)	5 (1,7-48,7)	0,009
ID N (h ⁻¹)	81 (15-102)	16,5 (6-49,5)	0,17
EtCO ₂ máximo	51,5 (52-64)	46 (41-52)	0,01
FC R (lpm)	73 (53-101)	61 (50-68)	0,06
FC N (lpm)	69 (53-95)	63,6 (52-68)	0,07

Abreviaturas: EtCO₂ = dióxido de carbono exhalado, h⁻¹ = eventos por hora de sueño, IAC = índice de apnea central, IAH, índice de apnea hipopnea, IAM = índice de apnea mixta, IAO = índice de apnea obstructiva, IHIP = índice de hipopneas, lpm = latidos por minuto, mmHg = milímetros de mercurio, N = sueño de no movimientos oculares rápidos, R = sueño de movimientos oculares rápidos, SpO₂ = saturación, T90 = tiempo de saturación por debajo de 90%. FC = frecuencia cardiaca.

apneas mixtas: 18,5 (0-37) *versus* 0,3 (0 - 6,6) h⁻¹ con $p < 0,05$; sin embargo, en las hipopneas no se demostró una disminución significativa 6,4 (0-26,1) *versus* 5 (1-12) h⁻¹ $p = 0,38$ y en las apneas centrales se presentó incluso un incremento significativo de 0,5 (0-12,4) a 8,2 (0-20) h⁻¹ ($p = 0,02$).

Con respecto al intercambio gaseoso, el dispositivo binivel autoajustable mejoró en forma significativa la oxigenación nocturna expresada por el T90% (tiempo de SpO₂ < 90% expresado en porcentaje del tiempo total de sueño) y SpO₂ promedio durante el sueño, cabe destacar que esta mejoría tiende a ser mayor en el sueño de movimientos oculares rápidos (mediana de diferencia de SpO₂ promedio de 15,5%, 1-33) en comparación con el sueño de no movimientos oculares rápidos (mediana de diferencia de SpO₂ promedio de 7%, 0-18) $p = 0,17$. Definiendo oxemia normal durante el sueño como al construido de T90% < 30% y SpO₂ promedio ≥ 90% en la PSG ventilatoria, el dispositivo binivel autoajustable normalizó este parámetro en 8 de los 10 pacientes.

Acercas de la ventilación durante el sueño, el dispositivo binivel autoajustable aminoró el EtCO₂ máximo (dióxido de carbono exhalado máximo alcanzado durante la noche) de 51,5 (52-

64) a 46 (41-52) mmHg; en 5 de los 10 pacientes el EtCO₂ máximo se disminuyó a un nivel < 45 mmHg. La comparación completa de los eventos respiratorios y el intercambio gaseoso durante el sueño se presentan en la Tabla 3.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardiaca tanto en sueño R como en sueño N entre la PSG basal y la PSG ventilatoria.

Discusión

De la información desprendida de este artículo destaca que el dispositivo binivel autoajustable es un modo de presión positiva muy poco utilizado en el Laboratorio de la Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Así, en 10 años y más de 5 mil estudios solo se localizaron 10 polisomnografías que cumplieran los criterios de selección. Este estudio demuestra además que el equipo binivel auto-ajustable corrige la macro y la microarquitectura de sueño, modifica los eventos respiratorios y mejora el intercambio gaseoso durante el sueño, todo esto en sujetos con apnea obstructiva del sueño grave.

Acerca de los cambios en la macro y microarquitectura de sueño se observaron cambios que definen mejoría en la calidad de sueño, como la disminución de sueño superficial (N2), aumento de sueño profundo (N3), incremento de sueño de movimientos oculares rápidos (R) y un descenso considerable del índice de despertamientos respiratorios; todo atribuible a los cambios ejercidos por el equipo sobre los eventos respiratorios (*vide infra*). Sin embargo, cabe destacar que el binivel prolongó en algunos minutos la latencia a sueño y no modificó la latencia a sueño R ni la eficiencia de sueño, posiblemente como reflejo de la incomodidad de usar una mascarilla; esta mejoría ha sido ampliamente reportada en el caso de CPAP⁸. Sin embargo, con el equipo binivel autoajustable los reportes son limitados; en un estudio de asignación aleatoria, llevado a cabo en Berlín, Alemania (altura media de 32 metros sobre el nivel medio del mar, msnmm), 17 adultos con apnea obstructiva del sueño grave recibieron tratamiento con un equipo binivel autoajustable (BiPAP® Auto con Bi-Flex Philips Respironics) a presiones abiertas con liberación de presión, se describen los cambios producidos en la arquitectura de sueño, sin embargo, no hacen una comparación estadística, en este mismo estudio el IAH se redujo de $39,3 \pm 15,2$ a $4,8 \pm 3,6$ eventos por hora de sueño⁹.

En relación a los eventos respiratorios, el equipo binivel autoajustable redujo significativamente el índice de apnea hipopnea, este hallazgo ya había sido reportado con anterioridad, así, en un estudio observacional ejecutado en Lille, Francia (a una altitud de 21 msnmm) que evaluó a 35 pacientes con SAOS sin apego a tratamiento previo con CPAP recibieron un equipo binivel autoajustable (BiPAP® Auto con Bi-Flex Philips Respironics) como una estrategia para incrementar las horas de uso, reportaron una disminución significativa del IAH de 39,6 (25-58,6, min-max) a 3,3 (1,1-9) por hora de sueño¹⁰, y en un estudio que incluyó pacientes habitantes de Pavia, Italia (altitud 77 msnmm) con apnea del sueño grave, 35 no respondedores a CPAP y 31 que no toleraron el mismo, se observó una disminución del IAH a $4,6 \pm 4,9$ y $4,2 \pm 3,3$ h⁻¹ respectivamente⁷ después de recibir un Binivel auto Respironics.

Cabe mencionar que en todas las series anteriores el equipo binivel autoajustable logró disminuir el IAH a < 5 h⁻¹, nivel de tratamiento descrito como óptimo de acuerdo a los criterios de la AAMS⁵. Sin embargo, su desempeño en nuestros pacientes varió de acuerdo al tipo de eventos respiratorios. Así, hubo una eliminación casi absoluta de las apneas obstructivas y mixtas;

sin embargo, no se demostró el mismo efecto sobre las hipopneas ni en las apneas centrales, en este último caso incluso hubo un incremento. Los equipos autoajustables pueden responder en forma diferente dependiendo de su algoritmo y tecnología¹¹, en todos los casos descritos se utilizó un equipo que se basa en vibración y limitación al flujo, pero carece de oscilometría, de tal manera, pareciera que el dispositivo detectó y respondió adecuadamente a obstrucciones totales como las apneas obstructivas y mixtas; sin embargo, en obstrucciones parciales (hipopneas) podría no haber respondido adecuadamente y no modificó así su presión para eliminar los eventos; en relación al incremento en el índice de apneas centrales la ausencia de oscilometría pudo haber provocado que el equipo no diferenciara entre apneas obstructivas y centrales y así este pudo incrementar la presión de soporte (diferencia entre la presión inspiratoria y la espiratoria) innecesariamente favoreciendo la aparición de apneas centrales emergentes a tratamiento¹, además, este mecanismo pudo estar exacerbado por la altitud de la Ciudad México que se encuentra a 2.240 msnmm, dado que los estudios anteriores se ejecutaron en centros que se encuentran prácticamente a nivel del mar y la altura moderada es un factor de riesgo para desarrollar este tipo de eventos respiratorios durante el sueño¹²; cabe destacar, que esta manera de responder ante los eventos puede tener impacto en la efectividad del tratamiento. Así, solo tres de los diez pacientes obtuvieron una titulación adecuada y ninguno una titulación óptima poniendo en duda la pertinencia de su indicación.

Con respecto al intercambio gaseoso también se observó una mejoría significativa, en el estado de oxigenación se observaron los cambios más importantes y 8 de los 10 pacientes consiguieron una normalización de este parámetro; sin embargo, solo en 5 paciente se logró disminuir el EtCO₂ hasta un umbral menor a 45 mmHg (umbral ajustado para hipoventilación durante el sueño en residentes a altitudes moderadas)¹³; la causa de estos hallazgos nuevamente podría ser consecuencia del equipo, el cual está diseñado para eliminar evento obstructivos, pero no para mantener un volumen corriente objetivo y estabilizar así la ventilación. Sin embargo, los autores de este trabajo consideran que este equipo debió normalizar la ventilación nocturna en este grupo de pacientes.

Este estudio tiene varias limitaciones, como el carácter retrospectivo del diseño y el número reducido de casos incluidos producto de la política del Laboratorio de la Unidad de Medicina de

Sueño del INER de no utilizar equipos autoajustables durante las polisomnografías terapéuticas. Sin embargo, las otras series no son mucho mayores; se utilizó un equipo binivel autoajustable con variables de fase automáticas y no se evaluaron posibles asincronías paciente/ventilador y su posible efecto sobre los eventos respiratorios, la oxemia y el EtCO₂. Sin embargo, en un estudio donde se compararon siete diferentes equipos binivel evaluados con un simulador robotizado, el equipo utilizado tuvo un buen desempeño en mantener un volumen corriente estable y tiempo libre de asincronías¹¹. La principal ventaja de esta investigación fue el evaluar polisomnografías pre y post equipo binivel autoajustable lo que permitió comparar el efecto del dispositivo sobre los eventos respiratorios, la arquitectura de sueño y el intercambio gaseoso usando el estándar de referencia, a diferencia del resto de los estudios que usaron la tarjeta de memoria de los equipos, además, en todos los casos se utilizó el mismo equipo con programación idéntica incrementando la validez externa de los resultados.

Conclusiones

En adultos con Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño grave el equipo binivel autoajustable evaluado corrigió la arquitectura de sueño, mejoró la SpO₂ y el EtCO₂ y disminuyó el Índice de Apnea Hipopnea, este último a expensas de apneas obstructivas y mixtas, pero podría no eliminar las hipopneas e incrementar el índice de apneas centrales.

Bibliografía

- 1.- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders, third edition. Darien IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 2.- CARRILLO-ALDUENDA JL, ARREDONDO-DELBOSQUE FM, REYEZ-ZÚÑIGA MM, CASTORENA-MALDONADO AR, VÁZQUEZ-GARCÍA JC, TORRE-BOUSCOULET L. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. *Neumol Cir Torax* 2010; 69: 103-15.
- 3.- EPSTEIN LJ, KRISTO D, STROLLO PJ JR, FRIEDMAN N, MALHOTRA A, PATIL SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
- 4.- KUSHIDA CA, LITTNER MR, MORGENTHAUER T, ALESSI CA, BAILEY D, COLEMAN J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
- 5.- KUSHIDA CA, CHEDIAK A, BERRY RB, BROWN LK, GOZAL D, IBER C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 15: 157-71.
- 6.- IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, CHESSON AL, QUAN S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- 7.- CARLUCCI A, CERIANA P, MANCINI M, CIRIO S, PIERUCCI P, D'ARTAVILLA LUPO N, et al. Efficacy of bilevel-auto treatment in patients with obstructive sleep apnea not responsive to or intolerant of continuous positive airway pressure ventilation. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 981-5.
- 8.- MCARDLE N, DOUGLAS NJ. Effect of continuous airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1459-63.
- 9.- BLAU A, MINX M, PETER JG, GLOS M, PENZEL T, BAUMANN G, et al. Auto bilevel pressure relief-PAP is as effective as CPAP in OSA patients-a pilot study. *Sleep Breath* 2012; 16: 773-9.
- 10.- GENTINA T, FORTIN F, DOUAY B, DERNIS JM, HERENG T, BOUT JC, et al. Auto bi-level with pressure relief during exhalation as a rescue therapy for optimally treated obstructive sleep apnoea patients with poor compliance to continuous positive airway pressure therapy-a pilot study. *Sleep Breath* 2011; 15: 21-7.
- 11.- CHEN Y, CHENG K, ZHOU X. Performance of seven bilevel mechanical ventilators in pressure-support mode with different cycling criteria: A comparative bench study. *Med Sci Monit* 2015; 21: 310-7.
- 12.- NUSSBAUMER-OCHSNER Y, SCHUEPFER N, ULRICH S, BLOCH K E. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax* 2010; 65: 429-35.
- 13.- MATHEUS-RAMÍREZ EP, BELLO-CARRERA R S, TORRES-FRAGA MG, ARIAS-ARIAS PA, RAMÍREZ-ANAYA SN, BAZURTO-ZAPATA MA, et al. Comentarios Clínicos a la 3^{ra} Clasificación Internacional de los Trastornos Respiratorios del Dormir. Tercera Parte: Trastornos de hipoventilación relacionados al sueño. *Respirar* 2017; 9: 20-6.

Correspondencia a:

Dr. José Luis Carrillo Alduenda
Unidad de Medicina de Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Calzada Tlalpan 4502, Colonia sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México, CP 14080.
Email: jlcarrillo14@hotmail.com

Evolución clínica, funcional y radiológica de pacientes trasplantados pulmonares con síndrome de bronquiolitis obliterante y disfunción de injerto pulmonar restrictivo

M. TERESA PARADA C.*, CONSTANZA RIFFO S.**, RAQUEL RETAMAL C.** y JOEL MELO T.*

Clinical, functional and radiological evolution of pulmonary transplant patients with bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive graft dysfunction

*The main long-term complication in lung transplant patients is chronic graft dysfunction identified as bronchiolitis obliterans, and there is a new pattern called Restrictive Graft Dysfunction. **Objective:** To evaluate spirometric, radiological and clinical follow-up among patients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) and Restrictive Allograft Syndrome (RAS) after lung transplantation. **Methodology:** Lung transplant recipients' clinical records were reviewed from 1999 to 2017. We carried out a follow up of spirometry, chest tomography imaging and associated factors: cytomegalovirus (CMV) infection, gastroesophageal reflux (GER) and episodes of acute rejection. Survival was analyzed by Kaplan Meier. **Results:** Out of 88 lung transplant patients, 40 developed chronic graft dysfunction: 31 (80%) presented BOS and 9 (20%) had RAS. Mean age: 47 yr.o. in BOS and 46 yr. o. in RAS. Lung fibrosis was the primary pathology predominant in both conditions. In BOS were reported 14 episodes of acute rejection (50%), CMV infection in 18% and active GER in 26%. In RAS there were 5 episodes of acute rejection (62%), CMV infection in 13% and active GER in 67% ($p = 0.02$). VEF_1 follow-up at 1-2-4-5 years averaged 67, 65, 60 and 8% of reference value in BOS and 61, 65, 62 and 45% in RAS respectively. CT scans showed hyperinflation in BOS and upper pleuropulmonary fibrosis in RAS. BOS survival time was 96.9 months versus 65.6 months in RAS ($p = 0.06$). **Conclusions:** Restrictive dysfunction presented a lower survival rate than BOS. GER was associated with restrictive rejection. Chest tomography differs in both types of chronic rejection.*

Key words: Lung transplantation, Bronchiolitis Obliterans, Allograft, Cytomegalovirus, Gastroesophageal reflux.

Resumen

*La principal complicación a largo plazo en trasplantados de pulmón es la disfunción crónica de injerto identificado como bronquiolitis obliterante, existiendo un nuevo patrón denominado Disfunción de Injerto Restrictivo. **Objetivo:** Evaluar seguimiento espirométrico, radiológico y clínico entre pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) y Disfunción de Injerto Restrictivo (DIR) post trasplante pulmonar. **Metodología:** Se revisaron registros clínicos de trasplantados pulmonares desde 1999 hasta 2017. Se efectuó seguimiento espirométrico e imágenes por tomografía de tórax y factores asociados: infección por Citomegalovirus (CMV), reflujo gastro-esofágico (RGE) y episodios de rechazo agudo. Se analizó sobrevida por Kaplan Meier. **Resultados:** De 88 pacientes trasplantados de pulmón, 40 desarrollaron disfunción crónica de injerto: 31 (80%) presentaron SBO y 9 (20%) tuvieron DIR. Edad promedio: 47 años en SBO y 46 años en DIR. Siendo fibrosis pulmonar la patología basal predominante en ambos. En SBO se consignaron 14 episodios de rechazo agudo (50%), infección por CMV en 18% y RGE activo en 26%. En la serie DIR hubo 5 episodios de rechazo agudo (62%),*

* Centro de Enfermedades Respiratorias, Clínica Las Condes.

** Becada Hospital Dipreca: Dirección de Previsión de Carabineros de Chile.

13% de infección por CMV y 67% de RGE activo 6 ($p = 0,02$). En el seguimiento a 1-2-4-5 años el promedio del VEF₁ en SBO fue: 67,3, 65, 60 y 48% del valor predicho y en DIR fue 61, 65, 62 y 45% respectivamente. Las imágenes tomográficas en SBO mostraron: hiperinflación y en DIR: fibrosis pleuropulmonar superior. La sobrevida fue de 96,9 meses en SBO y 65,6 meses en DIR ($p = 0,06$). **Conclusiones:** La disfunción restrictiva presentó menor sobrevida que SBO. RGE se asoció a rechazo restrictivo. La tomografía de tórax difiere en ambos tipos de rechazo crónico.

Palabras clave: Trasplante pulmonar, Bronquiolitis Obliterante, homoinjerto, Citomegalovirus, Reflujo gastroesofágico.

Introducción

El trasplante de pulmón es una alternativa terapéutica en un grupo seleccionado de pacientes aquejados de una enfermedad respiratoria terminal, tal como Fibrosis pulmonar, Fibrosis quística o Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica (EPOC). La sobrevida del trasplante pulmonar es menor a la de otros injertos de órganos sólidos, alcanzando alrededor de 50-55% a 5 años¹. La mayor limitación a largo plazo la constituye la disfunción crónica del injerto, reconocida como Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO), caracterizada por una caída del VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el 1^{er} s) progresiva e irreversible en la espirometría y que no puede ser atribuido a otra causa. El estudio de imágenes tomográficas revela atrapamiento aéreo y atenuación en mosaico y que en caso de realizar estudio histopatológico el sello es la bronquiolitis obliterativa de vía aérea pequeña². En la actualidad se ha observado una forma diferente de disfunción crónica de injerto, con un componente restrictivo y acompañado de infiltrados pleuropulmonares periféricos con aspecto de fibrosis predominante en lóbulos superiores y que se ha definido como Disfunción de Injerto Restrictivo (DIR), el que determinaría una peor sobrevida en los pacientes³.

El objetivo de este estudio es evaluar seguimiento espirométrico, radiológico y sobrevida en pacientes con disfunción crónica de injerto de tipo SBO y DIR posterior a 6 meses del trasplante pulmonar.

Pacientes y Método

Se revisaron registros clínicos de pacientes trasplantados de pulmón en Clínica Las Condes desde 1999 hasta abril de 2017. Se consideraron los pacientes con seguimiento mayor a 6 meses y que desarrollaron signos de disfunción crónica de injerto. Se analizaron datos demográficos, patología de base, seguimiento espirométrico, distancia caminada en 6 min, imágenes por tomografía

de tórax. El estudio broncoscópico con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial se realizó solo en pacientes con deterioro rápido y progresivo para descartar otras etiologías como lesión de vía aérea, rechazo agudo o infección.

El esquema de inmunosupresión se ha mantenido sin cambios respecto a la inducción con basiliximab y terapia de mantención triasociada con tacrolimus, micofenolato o azatioprina y esteroides

Definiciones de tipo de disfunción crónica de injerto

SBO: Se consideró a la caída de VEF₁ < 80% del promedio de 2 mejores del post operatorio y persistente en 3 meses, descartado infección aguda o lesión de vía aérea, acompañado de imagen de atrapamiento aéreo en tomografía de tórax.

DIR: Caída persistente del VEF₁ < 80% en la espirometría, acompañado de reducción de capacidad vital forzada (CVF), descartado proceso infeccioso y asociado a imagen tomográfica sugere de fibroelastosis pleuropulmonar.

Se registraron factores asociados como: infección por Citomegalovirus (CMV), reflujo gastro-esofágico sintomático (RGE), número de episodios de rechazo precoz (< 12 meses) y desarrollo de anticuerpos “de novo”.

Se realizó test de Mann-Whitney para muestras independientes, para determinar si existían diferencias significativas entre ambos rechazos en cuanto a la edad, presencia de rechazo agudo, serología e infección por CMV y RGE. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

Se analizó sobrevida según Kaplan-Meier en ambas series SBO y DIR.

Resultados

Entre el año 2009 y abril de 2017 se realizaron 88 trasplantes pulmonares en Clínica Las Condes y 68 completaron seguimiento mayor a 6 meses, de los cuales 40 desarrollaron disfunción crónica de injerto, 31 (80%) de tipo SBO y 9 (20%) DIR.

La edad promedio de trasplante fue de 47

años (rango: 16-70) en la serie SBO y 46 años (rango: 13-71) en la serie DIR. La patología de base predominante en ambas series de pacientes fue la fibrosis pulmonar idiopática 61% y la técnica monopulmonar se realizó en el 71% en la serie SBO y en el 56% de los pacientes de la serie DIR. La presencia de sensibilización pre-trasplante fue baja en ambas series (PRA < 10%) (Tabla 1). En nuestra revisión la presencia de Disfunción Primaria de Injerto (DPI) ocurrió en 6 de 31 pacientes en la serie SBO 4 de ellas fueron severas requiriendo uso de circulación extracorpórea (ECMO) en tres pacientes y obligó a ventilación mecánica por un período mayor a 7 días. En la serie DIR hubo 3 episodios de DPI en 9 pacientes y dos en rango severo que requirieron de apoyo con ECMO.

En la serie SBO se consignaron 16 episodios de rechazo agudo precoz en 14 pacientes (51%), por clasificación de tipo leve A2 en el 63%, 25% moderado A3 y 12% severo A4, el tratamiento fue con pulsos de metilprednisolona. Dos pacientes desarrollaron rechazo humoral y fueron tratadas con plasmáferesis y gamaglobulina, 3 desarrollaron anticuerpos “de novo” a los 4-14 y 60 meses. La infección por CMV ocurrió en 16% en forma previa a la aparición de disfunción de injerto, destacando serología negativa a CMV al momento del trasplante en 4 de 5 pacientes que presentaron infección. El antecedente de RGE activo se obtuvo en 8 pacientes 26%, cuatro de ellos confirmado por impedanciometría y uno fue

sometido a cirugía laparoscópica para calibrar el esfínter gastroesofágico.

En la serie DIR de nueve pacientes hubo 4 episodios de rechazo precoz (44%). No se demostró presencia de anticuerpos “de novo”. La infección por CMV ocurrió en un paciente solamente y fue posterior al tratamiento del rechazo agudo, y el RGE activo se detectó en un 67% de los pacientes alcanzando significación estadística con un valor de $p = 0,02$. Se puede afirmar que el RGE es un factor de riesgo para el rechazo restrictivo, con un RR: 2,62, $p < 0,01$. Es de destacar que en este grupo 3 pacientes tenían fibrosis quística como patología de base.

El seguimiento de la función pulmonar por espirometría en las series SOB y DIR se describe según la evolución del VEF₁ en la Figura 1. La distancia promedio recorrida en el test de caminata 6 min por los pacientes de ambas series se presenta en la Figura 2.

Las imágenes tomográficas se describen en Figuras 3 y 4, destacando en la serie SBO hipe-rinflación, atrapamiento aéreo con fenómeno de mosaico (Figura 3) y en la serie DIR: signos de tipo fibroelastosis pleuropulmonar de predominio superior (Figura 4).

El estudio broncoscópico en pacientes con disfunción de injerto crónica se realizó solo si existían infiltrados pulmonares o el deterioro funcional era rápidamente progresivo, para descartar infección o lesión de sutura. En total en ambas series se realizó broncoscopia a 14 pacientes, el

Tabla 1. Características demográficas en rechazo crónico tipo Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) y Disfunción de Injerto Restrictivo (DIR)

	SBO (n = 31)	%	DIR (n = 9)	%	Valor de p ^(a)
Edad promedio años	47		46		0,20
Patología de base:					
Fibrosis pulmonar	20	66	5	56	
Fibrosis quística	2	6	3	33	
Silicosis	4	13	1	11	
Otros	5	15	0		
Trasplante monopulmonar	22	71	5	56	
Trasplante bipulmonar	9	29	4	44	
DPI ^(b)	6	19	3	33	
Rechazo agudo	16	51	4	44	0,6
Serología CMV (+)	22	71	5	56	
Infección a CMV	5	16	1	11	0,72
RGE +	8	26	6	67	0,01
PRA < 10 ^(c)	29	94	9	100	
Anticuerpos DE (+) ^(d)	3	10	0		

^(a)Test de Mann-Whitney para muestras independientes; ^(b)DPI: Disfunción Primaria de Injerto; ^(c)PRA: grado de sensibilidad a anticuerpos previo al trasplante; ^(d)Anticuerpos DE: anticuerpos donante específico.

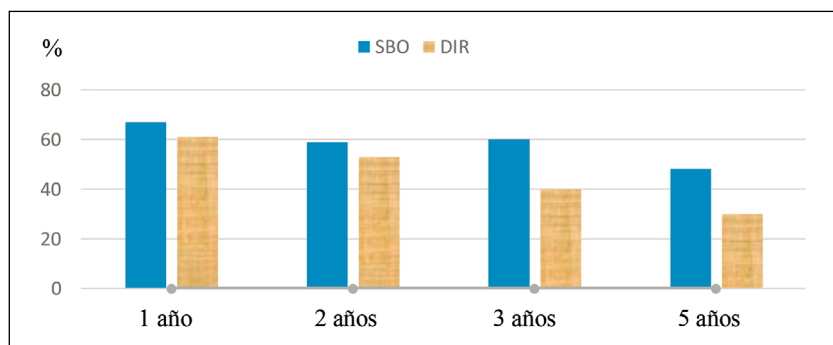


Figura 1. Evolución del VEF₁ en rechazo crónico en las series Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) y Disfunción de Injerto Restringido (DIR). La altura de las columnas representa el promedio del porcentaje del VEF₁ en relación (%) a su valor de referencia normal en cada serie.

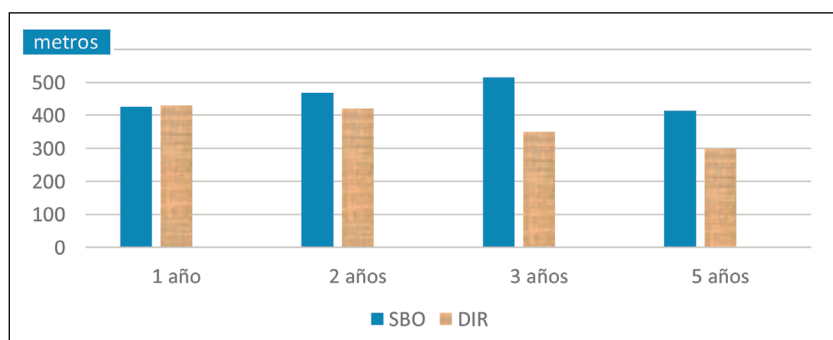


Figura 2. Caminata de 6 min en rechazo crónico en las series Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) y Disfunción de Injerto Restringido (DIR). La altura de las columnas representa el valor promedio de la distancia recorrida en cada serie.



Figura 3. Tomografía de tórax en rechazo crónico tipo Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO). La imagen corresponde a un paciente con trasplante pulmonar bilateral y en ella se observa atrapamiento aéreo y atenuación en mosaico.

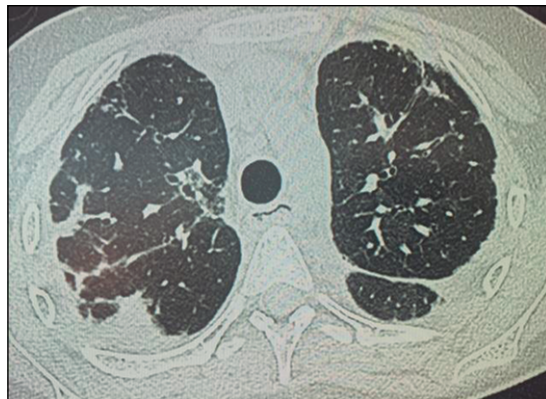


Figura 4. Tomografía de tórax en rechazo crónico tipo Disfunción de Injerto Restringido (DIR). La imagen corresponde a un paciente con trasplante bipulmonar y en ella se observa fibrosis pleuropulmonar de predominio superior.

LBA fue de predominio neutrofílico y la biopsia transbronquial descartó rechazo celular agudo en todos los pacientes.

En la serie SBO de 31 pacientes, 16 fallecieron por esta causa en promedio a los 40 meses post diagnóstico en un rango variable en 4 meses en un paciente rápidamente progresivo, hasta 84 meses en un paciente con declinación lenta de

su espirometría. Ocho pacientes están vivos y en buenas condiciones y 4 fallecieron por otras causas médicas.

En la serie DIR de los nueve pacientes que lo presentaron 8 fallecieron por deterioro del injerto, en promedio 15 meses después de este diagnóstico con un rango de 5 a 36 meses.

La sobrevida en meses calculada por Kaplan-

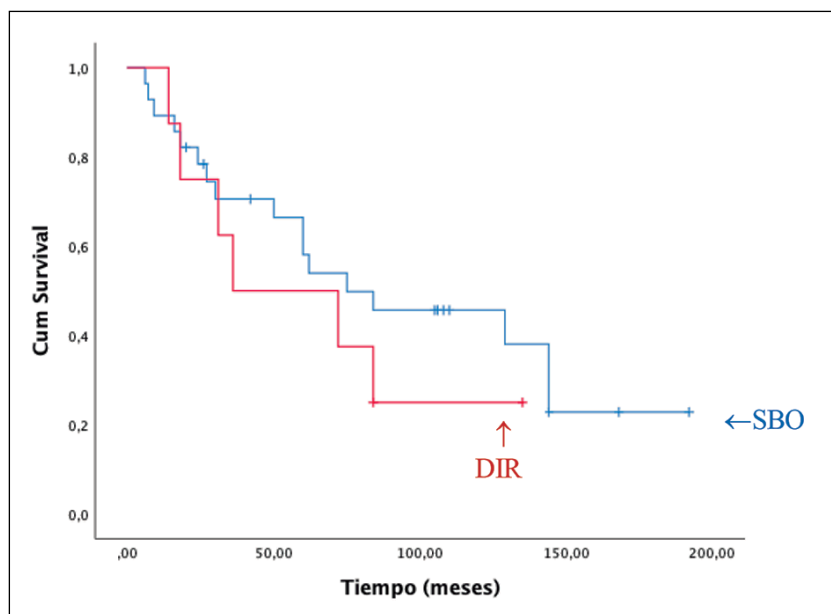


Figura 5. Curvas de supervivencia en rechazo crónico tipo Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) y tipo Disfunción de Injerto Restringido (DIR). Cum Survival: Supervivencia global acumulada calculada según Kaplan Meier.

Meier (Figura 5) fue de 96,9 meses en la serie SBO y 65,6 meses en rechazo de injerto restrictivo ($p = 0,06$).

Discusión

El trasplante pulmonar constituye una terapia aceptada desde fines de la década de los '80 en pacientes seleccionados aquejados de patología respiratoria en etapa avanzada o terminal. Los resultados a largo plazo se encuentran limitados por el desarrollo de disfunción crónica del injerto, alcanzando alrededor del 50% a los 5 años posterior al trasplante, y la supervivencia media post diagnóstico de éste es entre 3 y 5 años⁴.

Durante muchos años el SBO, cuyo sello histológico es la bronquiolitis obliterativa de la vía aérea pequeña fue la manifestación clásica de disfunción crónica del injerto, cuyo diagnóstico es principalmente clínico y caracterizado por deterioro progresivo del VEF₁ en la espirometría en ausencia de otra causa que lo explique ya sea infecciosa o lesión crónica de vía aérea, y cuya imagen en la tomografía de tórax es el atrapamiento aéreo y atenuación en mosaico. Sin embargo, la definición ha sido cuestionada por la aparición de un fenotipo de disfunción crónica diferente, con componente restrictivo funcional y destacando la aparición de infiltrados pleuropulmonares periféricos de tipo fibróticos y que se ha denominado DIR, el cual constituiría un peor pronóstico para el paciente⁵. Existen escasas

publicaciones en la literatura médica comparando la evolución de ambas formas de deterioro del injerto, en búsqueda de factores predictores y de riesgo a desarrollar uno u otro fenotipo⁶.

En nuestro análisis de seguimiento en pacientes que desarrollaron disfunción crónica, destaca un predominio de el SBO con un 77% respecto al DIR 23%, que es semejante a lo publicado⁷. En cuanto a las características demográficas de los pacientes no encontramos diferencias entre la edad del receptor que en promedio fue de 47 años en SBO y de 46 años en DIR ($p = 0,20$), y en patología de base en ambos grupos predominó la fibrosis pulmonar idiopática.

Entre los factores de riesgo a considerar para el desarrollo de disfunción crónica de injerto es el grado de sensibilidad a anticuerpos previo al trasplante (PRA) o el desarrollo posterior específico hacia el donante⁸⁻⁹. En nuestro estudio no estaban hipersensibilizados y el grupo SBO tenía bajo PRA < 10% en el 94% y en grupo DIR 100% y el desarrollo de nuevos anticuerpos ocurrió en 3 pacientes del grupo SBO y ninguno del grupo DIR.

Los otros factores relacionados al desarrollo de falla de injerto crónica según la literatura son: la disfunción primaria de injerto (DPI) que ocurre en el post operatorio inmediato, episodios de rechazo agudo precoces, la infección a CMV y la asociación con RGE activo¹⁰. En nuestra revisión la presencia de DPI ocurrió en 6 de 31 pacientes en grupo SBO, 4 de ellas severa, requiriendo soporte de ECMO y ventilación mecánica prolon-

gada. En el grupo DIR hubo 3 episodios de DPI en 8 pacientes y dos en rango severo.

En relación al rechazo agudo precoz, en el grupo SBO hubo 16 episodios en 14 pacientes y en el grupo DIR 4 episodios en 8 pacientes y el grado histológico predominante fue A 2 (leve) en ambos grupos.

El rechazo humoral o mediado por anticuerpos ocurrió en 2 pacientes con el fenotipo de SBO, no se ha evidenciado este tipo de rechazo en el grupo DIR.

La infección por CMV constituye un problema en los trasplantes de órgano sólido, porque requiere de disminución de inmunosupresión y puede facilitar la disfunción posterior del injerto. Los pacientes con serología positiva al momento del trasplante tienen mayor protección¹¹. En nuestra serie SBO hubo 18% de infección por CMV previa destacando que el 80% de estos tenían serología negativa a CMV al momento del trasplante. Hubo un solo caso de infección por CMV en grupo DIR.

Otro factor de riesgo mencionado como causa de disfunción crónica de injerto es el RGE activo y esto obliga que los protocolos de estudio previo al trasplante su búsqueda y tratamiento. La presencia de RGE severo no operado o con falla de motilidad de esófago pueden constituir una contraindicación a realizar el trasplante¹². En nuestro análisis destacó la presencia de RGE activo en 26% en la serie SBO *versus* 67% en la serie DIR ($p = 0,02$) y es importante mencionar que en esta serie hubo 3 pacientes portadores de fibrosis quística avanzada en que la patología esofágica se asocia frecuentemente.

El diagnóstico de disfunción de injerto se realiza por seguimiento espirométrico y habitualmente se considera la caída progresiva de VEF₁ sostenida en el tiempo sin otra causa que lo explique¹³. La velocidad del deterioro funcional respiratorio da el pronóstico vital a estos pacientes.

En el grupo SBO de los 31 pacientes, 16 fallecen por esta causa y lo hacen en un tiempo mayor respecto a los que desarrollan DIR, en que se observó rápida declinación espirométrica y de nueve pacientes que fallecieron ocho murieron en un tiempo menor, lo que apoyaría el mal pronóstico expresado en la literatura para este grupo de pacientes³⁻¹⁴.

Finalmente podemos concluir que los pacientes trasplantados de pulmón pueden desarrollar diferentes patrones de disfunción crónica de injerto, y aquellos que evolucionan con un patrón restrictivo y aspecto de fibrosis pulmonar en las imágenes tienen un peor pronóstico de vida a mediano plazo.

Bibliografía

- 1.- YUSEN R, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA A, BENDEN C, DIPCHAND A, DOBBELS F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1009-24. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.004.
- 2.- VERLEDEN S, SACREAS S, VOS R, VANAUDENAEERDE B, VERLEDEN G. Advances in Understanding Bronchiolitis Obliterans after Lung Transplantation. *Chest* 2016; 150: 219-25.
- 3.- SATO M, WADDELL T, WAGNETZ U, ROBERTS H, CHAPARRO C, HUTCHEON M, et al. Restrictive Allograft Syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 735-42.
- 4.- VERLEDEN GM, RAGHU G, MEYER KC, GLANVILLE AR, CORRIS P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 127-33.
- 5.- VERLEDEN SE, RUTTENS D, VANDERMEULEN E, BELLON H, VAN RAEMDONCK DE, DUPONT LJ, et al. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: where are we now? *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 625-30.
- 6.- VERLEDEN SE, RUTTENS D, VANDERMEULEN E, BELLON H, DUBBELDAM A, DE WEVER W, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1078-84.
- 7.- KOUTSOKERAA, ROYER P, ANTONIETTI J, FRITZ A, BENDEN C, ROUX A, et al. Development of a Multivariate Prediction Model for early-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome in Lung Transplantation. *Frontiers in Medicine* 2017; 4: 1-15.
- 8.- ROYER PJ, OLIVERA-BOTELLO G, KOUTSOKERA A, AUBERT JD, BERNASCONI E, TISSOT A, et al. Chronic lung allograft dysfunction: a systematic review of mechanisms. *Transplantation* 2016; 100: 1803-14.
- 9.- MORRELL MR, PILEWSKI JM, GRIES CJ, PIPELING MR, CRESPO MM, ENSOR CR, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1288-94.
- 10.- VERLEDEN SE, RUTTENS D, VANDERMEULEN E, VANEYLEN A, DUPONT LJ, VAN RAEMDONCK DE, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation* 2013; 95: 1167-72.
- 11.- VALENTINE VG, GUPTA MR, WALKER JE JR, SEOANE L, BONVILLAIN RW, LOMBARD GA, et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract

- infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 163-9.
- 12.- MEYER KC, RAGHU G, VERLEDEN GM, CORRIS PA, AURORA P, WILSON KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
- 13.- LAMA VN, MURRAY S, LONIGRO RJ, TOEWS GB, CHANG A, LAU C, et al. Course of FEV(1) after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1192-8.
- 14.- PISON C, MAGNAN A, BOTTURI K, SEVE M, BROUARD S, MARSLAND BJ, et al. Prediction of chronic lung allograft dysfunction: a systems medicine challenge. *Eur Respir J* 2014; 43: 689-9.

Correspondencia a:
Dra. María Teresa Parada Correa
Centro de Enfermedades Respiratorias
Clínica Las Condes
Estoril 450 Comuna de Las Condes
Santiago de Chile
Email: mtparada@clc.cl

Adultos con influenza, evolución clínica, costos y grupos relacionados por el diagnóstico, resultados de 4 años. Clínica Dávila. Santiago de Chile

CÉSAR MAQUILÓN O.*, ELIZABETH MUNSTER C.**; CECILIA TAPIA P.***,
MÓNICA ANTOLINI T.*, SEBASTIÁN CABRERA V.**** y PAULA ARPÓN F.*****

Adults patients with influenza, clinical evolution, cost and diagnosis related groups, four years results. Clínica Dávila, Santiago, Chile

Introduction: In 2009 Influenza A H1N1pdm09 caused in Chile 12,258 cases and 155 deaths. **Objective:** To analyze ventilatory support, cost of hospitalization, Diagnosis Related Groups (DRG) and lethality in adults patients with influenza discharged from our institution, during 2009, 2010, 2012 and 2014. **Patients and Method:** Retrospective descriptive study using electronic medical records. **Results:** 115,673 adults were discharged, 338 (0.29%) with diagnosis of Influenza, age 56.5 ± 22 yr.o., 59% women, lethality 4%. There were 3 groups, Group 1: without any ventilatory support, 295 patients, age 63 ± 20 , stay 6.6 ± 6.9 days, average cost of hospitalization 2,885,261 clp, medium weight DRG 0.41 ($p_{25} = 0.38$) and $p_{75} = 0.62$), lethality 1.01% (3 patients). Group 2: Non-invasive mechanical ventilation (NIMV), 23 cases, age 77.1 ± 13 , lethality 22% (5 cases), stay 16.8 ± 12.4 , cost 9,245,242 clp, DRG 0.79 ($p_{25} = 0.62$ and $p_{75} = 1.03$). Group 3: Intubation and invasive mechanical ventilation (IMV), 20 patients, age 56.4 ± 15 , stay 36.9 ± 41.4 , cost 38,681,099 clp, DRG 5.86 ($p_{25} = 5.82$ and $p_{75} = 5.86$) and lethality 30% (6 patients). The DRG group VMI versus group VMNI and no support were different ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$ respectively). The lethality for influenza in 2014 was 8.5%, while in 2012, 2010 and 2009 it was 1.5%, 3% and 2.5% respectively. The median age in 2009 was 37.5 yr.o significantly minor, than the other years ($p < 0.0001$). **Conclusions:** In 2009 the patients were younger, the need for ventilatory support led to a higher DRG weight, stay, cost and lethality than those who did not require it.

Key words: Influenza, Humans; Diagnosis-Related Groups; Hospitalization; Retrospective Studies; Respiration, Artificial.

Resumen

Introducción: En 2009 la Influenza A H1N1pdm09 provocó en Chile 12.258 casos y 155 muertes. **Objetivo:** Analizar en adultos egresados de Clínica Dávila con influenza, en 2009, 2010, 2012 y 2014, soporte ventilatorio, costo de hospitalización, Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) y letalidad. **Material y Método:** Estudio descriptivo retrospectivo usando la ficha médica electrónica. **Resultados:** Egresaron 115.673 adultos, 338 (0,29%) con diagnóstico de Influenza, edad $56,5 \pm 22$ años, 59% mujeres, letalidad 4%. Hubo 3 grupos, Grupo 1: sin ningún soporte ventilatorio, 295 pacientes, edad 63 ± 20 , estadía $6,6 \pm 6,9$ días, costo promedio de hospitalización \$2.885.261, mediana peso GRD 0,41 ($p_{25} = 0,38$ y $p_{75} = 0,62$), letalidad 1,01% (3 pacientes). Grupo 2: Ventilación mecánica no invasiva (VMNI), 23 casos, edad $77,1 \pm 13$, letalidad 22% (5 casos), estadía $16,8 \pm 12,4$, costo

* Médico, Neumólogo Clínica Dávila. Santiago, Chile.

** Enfermera, encargada de Registros Clínicos, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

*** Médico, Especialista en Laboratorio Clínico, Asesor en Microbiología y Biología Molecular de Clínica Dávila. Santiago, Chile.

**** Médico, Nefrólogo y PhD en Ciencias Médicas, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

***** Ingeniero Comercial, Ingeniero Senior de Estudios en Clínica Dávila. Santiago, Chile.

\$9.245.242, GRD 0,79 ($p_{25} = 0,62$ y $p_{75}=1,03$). Grupo 3: Intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI), 20 pacientes, edad $56,4 \pm 15$, estadía $36,9 \pm 41,4$, costo \$38.681.099, GRD 5,86 ($p_{25} = 5,82$ y $p_{75} = 5,86$) y letalidad 30% (6 pacientes). Los GRD grupo VMI versus grupo VMNI y ningún soporte fueron diferentes ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$ respectivamente). La letalidad por influenza el 2014 fue de 8,5%, mientras que en los años 2012, 2010 y 2009 fue 1,5%, 3% y 2,5% respectivamente. La mediana de edad el año 2009 fue 37,5 años, menor que la de los otros años ($p < 0,0001$). **Conclusiones:** En 2009 los pacientes fueron más jóvenes, la necesidad de soporte ventilatorio provocó un peso GRD, estadía, costo y letalidad mayores que aquellos que no lo requirieron.

Palabras clave: Influenza Humana; Grupos relacionados por Diagnóstico; Hospitalización; Estudios retrospectivos; Respiración, artificial.

Introducción

La Influenza es una infección respiratoria estacional de origen viral, causada por el virus Influenza A y B, que afecta a niños y adultos, pero que genera mayor morbilidad y mortalidad en el adulto mayor, además produce un impacto económico en todos los centros hospitalarios por la ocupación de camas y consumo de recursos especialmente en período invernal. Este virus tiene varios genotipos, dentro de los cuales la influenza A, genotipo H1N1 tiende a ser pandémico y a generar neumonía grave¹.

En el año 2009, se produjo en el mundo la pandemia de influenza A H1N1pdm09. En Chile se reportaron 12.258 casos y 155 muertes². La tasa acumulada de casos de enfermedad tipo Influenza (ETI) en el año 2009 fue de 1.050 por 100.000 habitantes, disminuyendo en el año 2010 a 693 por 100.000 habitantes². Ese año, debido la gran demanda estacional de atención por enfermedades respiratorias, tanto en niños como adultos, los centros hospitalarios públicos debieron reconvertir camas para responder a esa demanda. En los centros privados se produjo un fenómeno similar.

La Clínica Dávila es un hospital privado que al año 2014 contaba con 500 camas, 250 eran del Servicio Médico Quirúrgico de Adultos (SMQ) y 100 camas de la Unidad de Pacientes Críticos de Adultos (UPC), de estas últimas, 30 correspondían a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 70 a la Unidad de tratamiento Intermedio (UTI). Está situada en el sector norte de la ciudad de Santiago. Atiende a una población beneficiaria del Seguro de Salud Público “Fondo Nacional de Salud” (FONASA), que representa entre el 35% a 40% de todas las atenciones de la clínica³, las restantes atenciones corresponden a pacientes con seguros de salud privados.

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento de los egresos hospitalarios de pacientes adultos con diagnóstico principal o secundario de influenza, utilizando el código CIE

10: J10.- Influenza debido a virus de la influenza identificado, los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), costos de hospitalización expresados en millones de pesos chilenos (\$MM), requerimientos de soporte ventilatorio y letalidad, durante 4 años (2009, 2010, 2012 y 2014).

Materiales y Método

Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, de los años 2009, 2010, 2012 y 2014. Se revisó cada egreso con diagnóstico, principal o secundario de influenza, según requerimiento de soporte ventilatorio, los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) Sin ningún requerimiento ventilatorio; 2) Con ventilación no invasiva y 3) Con ventilación mecánica invasiva. Se describen en cada grupo, número total de casos, grupos etarios, género, promedio días de estada, tipo de seguro de salud, índice de complejidad (mediana de peso GRD), promedio del costo de la cuenta y letalidad.

Además, se registró por cada año analizado, número de casos, edad promedio, virus identificado, letalidad, peso GRD, estadía y promedio del costo de la cuenta.

Se utilizó como fuente primaria de información la ficha clínica, el conjunto mínimo básico de datos CMBD (datos financieros, administrativos, demográficos, clínicos, diagnósticos y procedimientos) de cada paciente, que son obtenidos de la herramienta GRD⁴.

El sistema GRD agrupa a pacientes egresados de una hospitalización, en base a características clínicas homogéneas y similar consumo de recursos, asignándole un peso relativo que da cuenta del gasto de cada GRD, y por ende de su nivel de complejidad, de esta forma, un peso relativo igual a 1 (estándar), significa el consumo de recursos de una hospitalización promedio⁴. Utilizando esta herramienta podemos conocer la complejidad de

los casos estudiados, su variabilidad en el manejo médico, el consumo de recursos y nos permite comparar la casuística de Clínica Dávila con otras instituciones de salud⁵.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 15 años, de ambos sexos con diagnóstico principal o secundario de Influenza. Los pacientes fueron agrupados según rango de edad; de 15 a 34, de 35 a 64 y mayores de 65 años, para efectos de tipo de soporte ventilatorio y letalidad.

Diagnóstico y evolución clínica

El diagnóstico de influenza en los pacientes incluidos fue realizado mediante historia clínica y/o resultados de laboratorio que incluyeron inmunocromatografía (“test pack” de influenza), inmuno fluorescencia directa (IFD) y/o reacción de la polimerasa en cadena (PCR), por tanto, el diagnóstico se estableció clínicamente siendo corroborado en la mayor parte de los casos, con cualquiera de los tests previamente señalados.

Es importante precisar que el año de la pandemia (2009), el criterio diagnóstico predominante, en su inicio, fue clínico-epidemiológico⁶, por la situación país. Al final del año 2009, y en los años siguientes el Laboratorio de Clínica Dávila incorporó el diagnóstico molecular de los virus influenza, incluyendo H1N1pdm09, lo que permitió confirmar el diagnóstico.

En cuanto a la evolución clínica se evaluó: 1) el tipo de soporte ventilatorio usado: a) sin ningún requerimiento ventilatorio; b) con ventilación no invasiva y c) con ventilación mecánica invasiva y 2) condición clínica al alta (letalidad). Tanto la causa de muerte, como las comorbilidades fueron registradas en la ficha del paciente (Tabla 1).

Fuente de datos clínicos

Los datos fueron extraídos del sistema IR GRD (grupos relacionados por el diagnóstico internacional refinado), además se utilizó la ficha electrónica local (RCE o registro clínico electrónico)⁷ y el sistema informático de salud Medisyn^R. Los datos obtenidos para la construcción de GRD, son extraídos de la fuente primaria de información “Ficha clínica” por un grupo de profesionales expertos, capacitados en documentación clínica, aplicación de la normativa y reglas de codificación (CIE 10 y CIE 9 MC).

Para la codificación de los datos en GRD desde 2009 a 2012, se utilizó la CIE 10 Versión 2003 para diagnósticos y CIE 9 MC v22.0 para procedimientos. El año 2014 se utilizó CIE 10

versión 2010 y CIE 9 MC v22.0 para diagnósticos y procedimientos, respectivamente.

La extracción de datos de la ficha clínica electrónica fue autorizada por el Comité de Ética y Científico institucional.

Debido a que no todos los pacientes egresados de Clínica Dávila los años 2011 y 2013 tenían el cálculo de GRD, estos años no fueron considerados en el análisis.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se resumen mediante estadígrafos de tendencia central y de dispersión, siendo la media y el intervalo de confianza al 95% para aquellas que distribuyen en forma normal y, mediante medianas y rangos intercuartílicos para aquellas que no distribuyen en forma normal.

Aquellas variables de naturaleza cualitativa fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas.

Para comparar las variables cuantitativas y estimar diferencias entre los grupos, se utilizó el análisis de varianza de una vía (ANOVA), estableciendo como criterio de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

En el caso de las variables cualitativas, se utilizó el test exacto de Fisher debido a que se observó un bajo número de muertes por cada año. En este caso se estableció como criterio de significación estadística de las diferencias entre los grupos un valor de $p < 0,05$.

El cálculo del peso GRD se realizó con la herramienta del agrupador GRD ALCOR^R (SIGESA, España)⁸.

Resultados

En los 4 años de análisis, hubo en Clínica Dávila un total de 141.888 egresos, de los cuales 25.515 correspondieron a niños (individuos menores de 15 años) y 115.673 adultos, de estos, 338 pacientes (0,29%) egresaron con diagnóstico de influenza, la edad promedio fue de 56,5 años, 59% eran mujeres, el 40,8% de los diagnosticados con influenza, tenían seguro de salud estatal, FONASA y los pacientes restantes tenían seguros privados (Tabla 2).

Doscientos noventa y nueve pacientes (88,5%) tuvieron al menos un test diagnóstico positivo para influenza, resultando la inmunocromatografía (*test pack*) positiva en 151 pacientes, la IFD positiva en 42 pacientes y la PCR positiva en 112. Se detectaron 260 casos influenza A y 39 de influenza B.

Tabla 1. Pacientes fallecidos por influenza, virus identificado, diagnóstico* causa de muerte y comorbilidades o diagnósticos secundarios*

Año	Virus	Técnica	Dg muerte*	Dg2	Dg3	Dg4
2014	FLU B	PCR	K55.0	J44.1	J10.1	J96.1
2014	FLU A	PCR	A41.5	J10.0	N18.5	E11.7
2014	FLU A	Test Pack	I33.0	I50.9	J10.8	M34.9
2014	FLU A	Test Pack	J10.0	B95.3	J90	E43
2014	FLU A	PCR	C83.0	J10.1	J15.6	D61.0
2014	FLU A	PCR	J10.0	J96.0	E11.6	N17.9
2014	FLU A	PCR	B44.1	J10.0	J44.1	B25.9
2014	FLU B	Test Pack	J10.0	J44.0	J84.1	I48
2012	FLU B	IFI	I11	I48	J10.8	I50.0
2010	FLU A	Test Pack	J10.0	I12.0	I10	A0.9
2010	FLU B	IFI	J81	J10.0	I50.9	N18.9
2010	FLU A	Test Pack	J10.0	J96.9	J61	I11.0
2009	FLUA H1N1	PCR	T86.1	J10.0	N18.9	T85.7
2009	FLUA H1N1	PCR	J10.0	N39.0	I12.0	L89

*Códigos CIE 10. Dg = diagnóstico. K55.0: Trastorno vascular agudo de los intestinos. A41.5: Septicemia debida a otros organismos gramnegativos. I33.0: Endocarditis infecciosa aguda y subaguda. J10.0: Influenza con neumonía, debida a virus de la influenza identificado. C83.0: Linfoma no Hodgkin de células pequeñas (difuso). B44.1: Otras aspergilosis pulmonares. I11.0: Enfermedad cardíaca hipertensiva con insuficiencia cardíaca (congestiva). J81: Edema pulmonar. T86.1: Falla y rechazo de trasplante de riñón. N39: Otros trastornos del aparato urinario. I12: Enfermedad Renal hipertensiva.

Tabla 2. Características de los pacientes con influenza según necesidad de soporte ventilatorio, grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), Costo promedio y letalidad

	Sin ventilación	Solo VMNI ^a	Con VMI ^b	Total/(%) (Mediana / promedio)
Pacientes (n) / (%)	295 (87,3)	23 (6,8)	20 (5,9)	338
Mujeres	175 (59%)	14(60,8%)	10(50%)	199 (59%)
Edad (años)*	63 ± 20,4	77,2 ± 13,2	56,4 ± 14,9	56,47 ± 22
15-34	77 (26%)	0 (0%)	1 (5%)	78 (23%)
35-64	104 (35%)	4 (17%)	14 (70%)	122 (36%)
≥ 65	114 (39%)	19 (83%)	5 (25%)	138 (41%)
Estadía en hospital* (días)	6,59 ± 6,9	16,83 ± 12,4	36,9 ± 41,4	9,08 ± 14,2
Seguro estatal	116 (39%)	15 (65%)	7 (35%)	138 (41%)
Peso GRD **	0,41	0,79	5,86	0,86
Cuenta (clp) ***	2.885.291	9.245.242	38.681.099	5.436.138
Cuenta (USD) ***	4.692	15.033	62.986	8.839
Fallecidos	3 (1%)	5 (22%)	6 (30%)	14 (4%)

*Datos expresados en promedio ± DS. **Datos expresados en Mediana. *** Datos en valor promedio. ^aVMNI: Ventilación mecánica no invasiva. ^bVMI: Ventilación mecánica invasiva. clp: pesos chilenos. USD: dólares USA.

En el año 2009 la mediana de edad fue 37,5 años (Tabla 3), mientras que en el año 2010 fue 63,5 años, en el año 2012 fue de 64 años y en el año 2014 de 69,5 años, al comparar el año 2009 con los siguientes años hay una diferencia significativa en las medianas de edad ($p < 0,0001$), así mismo hay una diferencia significativa en las medianas de edad entre los pacientes del año 2010 *versus* 2014 ($p = 0,0247$). La diferencia de edad de los años 2012 *versus* 2014 no alcanza a ser significativa ($p = 0,0638$). Tampoco hay diferencias entre las edades de los pacientes de los años 2012 y 2010 ($p = 0,88$).

La letalidad por influenza el año 2014 fue de 8,5%, con una tendencia a ser mayor comparada con los años 2009, 2010 y 2012, en que fue 2,5%, 3% y 1,5% respectivamente ($p = 0,09$) (Tabla 3). La letalidad del grupo total fue de 4% (14 pacientes), de los 14 pacientes fallecidos, en 2 se detectó Influenza A H1N1pdm09, en 9 pacientes Influenza A estacional y en 3 Influenza B. En la Tabla 1 se puede observar las características de los pacientes fallecidos, incluyendo el diagnóstico de muerte y la comorbilidad principal con su CIE-10 respectivo. De los 14 fallecidos por influenza, 9 son mujeres; fallecen en UCI y UTI 9 pacientes y 5 en Médico Quirúrgico (Tabla 4).

Se describen los pesos GRD de los 338 pacientes, distribuidos por cada año en que se hospitalizaron, así, la mediana de los pesos GRD en 2009, 2010, 2012 y 2014 fueron 0,41, 0,41, 0,41 y 0,62 respectivamente, siendo la diferencia entre el año 2014 y los años restantes estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabla 3).

En relación con la evolución clínica y a la necesidad de soporte ventilatorio, el 86,3% de los pacientes no requirieron soporte ventilatorio (295 pacientes), mientras que 43 necesitaron algún tipo de soporte (12,7%), así, 23 pacientes necesitaron solo Ventilación Mecánica no Invasiva (VMNI) y 20 pacientes fueron intubados y conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI). Las características de cada grupo se detallan en la Tabla 2.

El tipo de soporte ventilatorio utilizado por grupo etario de los pacientes con influenza se muestra en la Figura 1. El promedio de edad de los pacientes según tipo de soporte ventilatorio fue el siguiente: pacientes sin soporte $63 \pm 20,4$, con VMNI $77,2 \pm 13,2$, con VMI $56,4 \pm 14,9$, siendo significativa la diferencia de edad entre pacientes en VMNI *versus* VMI y ningún tipo de soporte ($p < 0,001$ y $p = 0,03$, respectivamente), no hubo diferencia significativa entre las edades de los pacientes sometidos a VMI y aquellos sin ningún tipo de soporte ($p = 0,16$).

Los pacientes sin soporte ventilatorio estuvieron hospitalizados en promedio $6,6 \pm 6,9$ días, los que necesitaron VMNI $16,8 \pm 2,4$ días, los que se intubaron (VMI) $36,9 \pm 41,39$ días. Cuando se comparan los promedios de días de hospitalización entre pacientes sin ningún soporte ventilatorio *versus* VMNI y VMI, la diferencia es significativa ($p < 0,0001$) (Tabla 2). También al comparar el tiempo de hospitalización entre pacientes con VMNI *versus* VMI, la diferencia es significativa ($p = 0,0321$).

De los 292 pacientes sin ningún soporte ven-

Tabla 3. Comparación de los pacientes con influenza según el año analizado

Año	2009	2010	2012	2014	Total/valor p
Pacientes	80	100	64	94	338
Letalidad (%)	2 (2,5)	3 (3)	1 (1,5)	8 (8,5)	0,09 ^a
Edad*	37,5	63,5	64	69,5	$< 0,0001^1$
(p25-p75)	25-55	40-79	50-78,5	50,5-83	
GRD*	0,41	0,41	0,41	0,62	$< 0,0001^2$
(p25-p75)	0,29-0,63	0,30-0,62	0,38-0,63	0,44-1,03	
Estadía*	4	5	5	8	$< 0,0005^3$
(p25-p75)	3-7	3-9	2,25-8	5-13,25	
Cuenta (\$MM)**	1.266	1.697	1.810	4.465	$< 0,0001^4$
(p25-p75)	0,76-2,5	1.036-4.350	1.143-3.874	2.320-7.165	

^a χ^2 compara letalidades anuales. *Mediana. **Millones de pesos (p25-p75) Intervalos Intercuartílicos. ¹ANOVA pacientes año 2009 vs los otros años. ²ANOVA: El GRD 2014 vs los otros años. ³ANOVA: La estadía 2014 vs los otros años. ⁴ANOVA: La cuenta 2014 vs los otros años.

Tabla 4. Pacientes fallecidos por influenza, edad, peso GRD, estadía, lugar donde falleció y Costo de la hospitalización

Sexo	Edad (años)	GRD	Costo total (clp)	Estadía (días)	Soporte	Fallece
F	70	5,82	19.408.527	19	VMI	UCI*
H	68	5,82	25.383.079	11	VMI	UCI
F	53	11,7	73.321.520	15	VMI-ECMO ^a	UCI
F	94	1,03	5.158.847	7	VMNI	UTI**
F	72	2,01	14.782.164	20	SIN VM	MQ***
F	88	1,03	9.669.059	16	VMNI	UTI
F	84	1,65	28.518.454	52	SIN VM	MQ
H	73	0,62	13.406.061	48	VMNI	MQ
F	79	0,58	7.172.848	12	VMNI	MQ
F	85	5,86	13.915.542	20	VMI	UTI
H	92	0,95	1.380.493	2	VMNI	MQ
F	68	0,63	2.642.362	4	SIN VM	UTI
H	60	5,86	46.560.862	33	VMI	UCI
H	63	5,86	27.741.629	30	VMI	UCI

*Unidad de Cuidados Intensivos. **Unidad de Tratamiento Intermedio. ***Médico quirúrgico. ^aExtracorporeal membrane oxygenation.

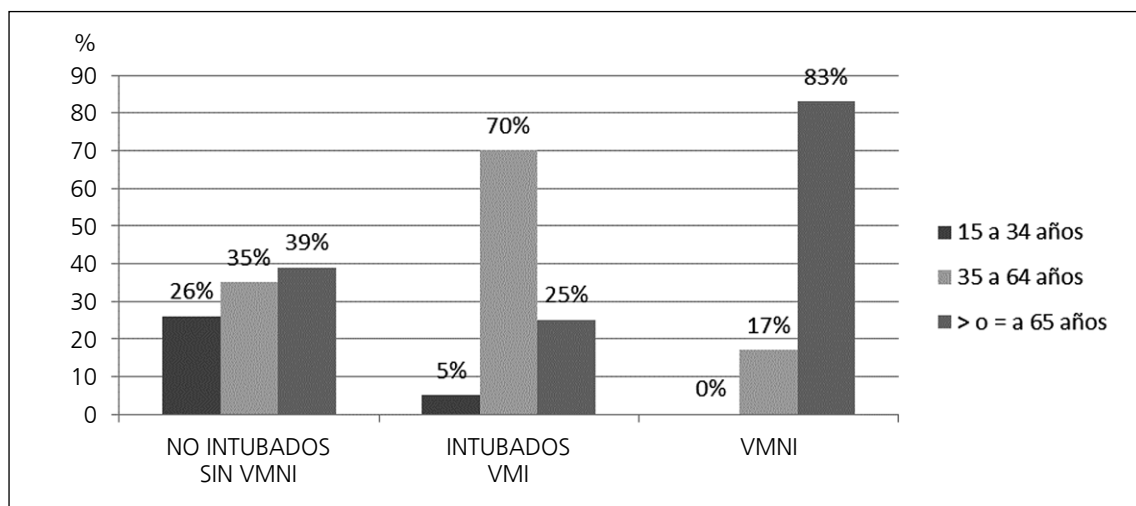


Figura 1. Tipo de soporte ventilatorio por grupo etario, en pacientes con influenza en Clínica Dávila, años 2009, 2010, 2012 y 2014. VMNI = ventilación mecánica no Invasiva; VMI = ventilación mecánica invasiva.

tilatorio, fallecen 3 (1%), de los 23 pacientes en VMNI, fallecen 5 (21,7%) y de los 20 ventilados invasivamente, fallecen 6 (30%). Cuando se compara el porcentaje de pacientes fallecidos según el tipo de soporte ventilatorio, la diferencia es significativa entre los 3 grupos ($p < 0,0001$).

Hubo diferencias significativas al comparar los promedios de los pesos de GRD entre pacientes

en VMI *versus* VMNI y sin ningún soporte ventilatorio ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$ respectivamente) y cuando se comparan los pesos GRD entre pacientes sometidos a VMNI y ningún soporte ventilatorio la diferencia es también significativa ($p = < 0,0015$) (Tabla 2 y Figura 2).

Los que recibieron VMNI, son más viejos y el 65% de ellos pertenecen al seguro estatal.

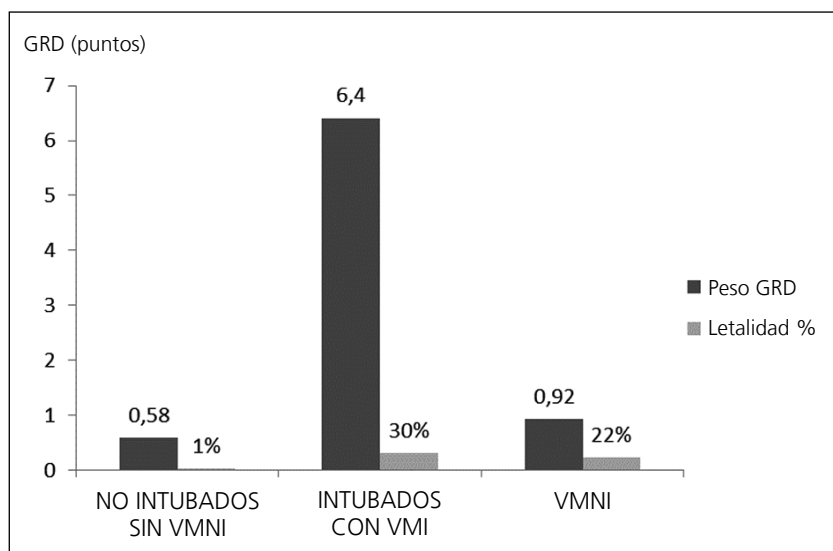


Figura 2. Letalidad y complejidad de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD, expresado como promedio) según soporte ventilatorio de pacientes con Influenza, en Clínica Dávila, años 2009, 2010, 2012 y 2014. VMNI = ventilación mecánica no invasiva; VMI = ventilación mecánica invasiva.

Discusión

La influenza es una patología con una alta incidencia anual y una baja letalidad general⁹. Sin embargo, hay pocos estudios a nivel nacional que comparen las características de los afectados que necesitan hospitalizarse, su evolución clínica, la letalidad de pacientes con influenza y que además analice los costos de hospitalización y los respectivos pesos GRD.

Encontramos diferencias significativas en las edades de los pacientes egresados con diagnóstico de influenza el año 2009 *versus* 2010, 2012 y 2014, destaca que, en el año 2009, el porcentaje de pacientes menores de 35 años fue de un 48%, *versus* los otros 3 años de análisis (2010, 2012 y 2014) en que fue un promedio de 15,6% (Tabla 3), los pacientes del año 2014 fueron los de mayor edad comparados con los pacientes de los años 2009 y 2010.

Ha sido comentado en otros estudios nacionales¹⁰, que probablemente la ausencia de exposición de los individuos más jóvenes a los genotipos de Influenza A H1N1, los hace más susceptibles y según las series analizadas genera mayor morbilidad y mortalidad asociada¹¹.

Sin embargo, en nuestro universo de pacientes, la mortalidad de los egresados en el año 2009, no fue mayor que la de los años subsiguientes de este análisis. En el año 2014 se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad que no alcanzó a ser significativa, esto puede ser explicado por la mayor edad de los pacientes egresados ese año y por tanto, portadores de un número mayor de comorbilidades.

El grupo de trabajo del Dr. Riquelme y colaboradores del hospital de Puerto Montt¹⁰, publicó el análisis de 119 casos de Influenza A que requieren hospitalización durante el año 2015, el 52% (62 casos) son Influenza A H1N1pdm09 y 48% (57 casos) son H3N2 estacional, la mortalidad entre los 119 casos fue de 9% (11 pacientes) sin encontrar una diferencia significativa entre Influenza A H1N1pdm09 e Influenza A H3N2 estacional. De los 94 pacientes egresados el año 2014, en Clínica Dávila fallece el 8,5% (8 pacientes) muy similar a la mortalidad del grupo de pacientes de Puerto Montt. En el mismo grupo del Dr. Riquelme el año 2015 encontraron una diferencia significativa en la edad de los pacientes, siendo más jóvenes los pacientes con Influenza A H1N1pdm09 (59 ± 16) que los pacientes con Influenza A H3N2 estacional (70 ± 17). En nuestro estudio, en el año 2014 la mediana de edad de los pacientes fue de 69,5 años. En Clínica Dávila no tipificamos H3N2 estacional en ninguno de los años del estudio, pero usamos PCR para H1N1pdm09, desde junio de 2009, ese año fueron testeadas muestras respiratorias de 137 adultos, buscando Influenza A H1N1pdm09, siendo positivas en 51 pacientes (37,2%), en cambio en el año 2014 se estudiaron muestras de 20 pacientes adultos, siendo negativas en todos ellos. Es posible que en los pacientes egresados en el año 2014 de Clínica Dávila con diagnóstico de influenza, haya sido la Influenza A estacional el agente causal más frecuente. El trabajo de Xu-Xian y cols.¹¹, realizado en China describe los resultados de 10.094 muestras coleccionadas y testeadas en busca de virus influenza entre los

años 2010 y 2015, de esas muestras 121 fueron positivas para Influenza A H1N1pdm09, 617 para Influenza A H3N2 estacional y 347 para influenza B, encontraron que el virus predominante en los años 2010 y 2011 fue Influenza B, mientras que desde el 2012 al 2015 el virus predominante fue el Influenza A H3N2. Aunque se trata de un estudio realizado en el hemisferio norte, y los genotipos identificados pueden variar entre ambos hemisferios, fue el virus Influenza A H3N2 el más frecuentemente aislado entre 2012 y 2015.

En relación a la edad, evolución y pronóstico, la edad promedio de los pacientes fallecidos en VMNI fue de 85,2 años, el 65% de los pacientes que son sometidos a VMNI pertenecen al seguro estatal de salud (FONASA), es posible que debido a razones económicas o por la edad y la presencia de comorbilidades sus familiares hayan solicitado limitación de esfuerzo terapéutico, como esta condición empezó a registrarse en formatos obligatorios después del año 2012 no está disponible el registro en todos los pacientes. Esta puede haber sido una de las razones por las que los pacientes que tenían una deficiente respuesta a VMNI no se intubaron. Por otra parte, en Clínica Dávila el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo se concentró en individuos entre los 35 años y 65 años, mientras que la ventilación mecánica no invasiva se concentró en mayores de 65 años (Figura 2).

Cuando analizamos los pesos GRD, los pacientes con influenza que requieren VMI y que egresan de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Clínica Dávila, tienen una mediana de peso GRD de 5,86, que equivale a un costo promedio 38.681.099 clp (pesos chilenos) y representa el grupo que genera el mayor consumo de recursos, de todos los pacientes analizados en estos 4 años (Tabla 2). El Hospital de Urgencias de la Asistencia Pública HUAP, publica sus resultados de producción del año 2014⁵ y en su página 31 reporta un peso GRD medio de 5,82, para los 227 pacientes egresados el año 2014 y que estuvieron en ventilación mecánica prolongada sin traqueotomía, esto representa un costo promedio por paciente de 19.255.704 clp para el HUAP, usaron la misma metodología de cálculo de peso GRD que Clínica Dávila y por tanto sus resultados son comparables con los nuestros.

El agente causal identificado en los fallecidos en el año 2014 fue exclusivamente influenza A y B estacional. Sin embargo, no podemos descartar que el universo de pacientes atendidos en hospitales públicos sea distinto al nuestro.

Nuestro estudio nos permite conocer los

resultados de evolución, costos y recursos consumidos, de esta enfermedad, en un grupo de pacientes con seguros de salud privado y público, pero como todo estudio retrospectivo adolece de varios sesgos, representa la realidad de un solo centro, no se investigaron todas las genotipos de virus influenza A, no contamos con las variables antropométricas de todos los pacientes, no tenemos registro del tiempo de duración de síntomas previos a la hospitalización, terapia antiviral recibida antes del ingreso, registro del puntaje de gravedad en todos los pacientes y la consignación de limitación de esfuerzo terapéutico de todos ellos. Otra debilidad es que los años analizados no son consecutivos, esto debido que los pesos GRD de los años 2011 y 2013 eran incompletos, pero muestra una realidad asistencial en que el uso de todas las técnicas diagnósticas disponibles, en pacientes con tests económicos inicialmente positivos, probablemente no cambie la conducta clínica y sí aumente los costos.

Conclusiones

No se encuentran diferencias significativas en la letalidad, según el año analizado, hay diferencias significativas según el tipo de soporte ventilatorio y el grupo etario.

Es posible que en nuestros fallecidos en el año 2014 el agente principal haya sido Influenza estacional A H3N2 considerando los resultados del grupo de Puerto Montt. La edad de los que recibieron VMNI es significativamente mayor. Sin embargo, no tenemos la información sobre el número de pacientes en que, ellos o sus familiares, definieron no escalar en el tipo de soporte.

El peso GRD de los intubados fue mayor que el de los no intubados, independiente del tiempo de hospitalización, y tiene relación a la mayor cantidad de procedimientos e insumos usados, el peso GRD es comparable al obtenido en pacientes de similar gravedad y consumo de recursos de otras instituciones. El peso GRD promedio anual tiene un aumento significativo en el año 2014 (GRD = 0,6) comparado con el valor de los años 2009, 2010 y 2012 (GRD = 0,4). No encontramos información disponible sobre peso GRD y costos de hospitalización en Influenza en otras instituciones privadas del país, realizados en el período de nuestro trabajo.

En nuestro conocimiento este estudio es uno de los primeros en la aplicación de herramientas objetivas de gestión hospitalaria (GRD) y costos, en una patología infecciosa respiratoria estacional en Chile.

Agradecimientos

A los estudiantes de cuarto año de la Escuela de Medicina de la Universidad de Los Andes período 2016 por su labor de recolección de información: Valentina Ojeda, Rocío Gutiérrez, Diego Larraín y Sofía Darritchon. A Nicolás Valdés Ortega, Epidemiólogo de la Universidad de Los Andes, por su asesoría en estadística.

Bibliografía

- 1.- AVENDAÑO L. Virología Clínica (1^{ra} edición). Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo. 2012, página 107.
- 2.- Brote Influenza H1N1 Chile - Ministerio de Salud. Disponible en: www.minsal.cl/portal/url/item/be2362fd13ee6ef1e040010164011397.pdf
- 3.- Clínica Dávila. Disponible en: <http://www.davila.cl/nuestra-institucion/clinica-davila.html>.
- 4.- Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRDs). Disponible en: <http://ww2.sigesa.com/wp-content/uploads/2013/04/LIBRO-GRD.pdf>
- 5.- [PDF] Anuario 2015 uac-grd huap - Hospital de Urgencia Asistencia Pública. huap.redsalud.gob.cl/wrdprss_minsal/...content/.../ANUARIO-2015-UAC-GRD-HUAP.
- 6.- Evaluación de la gravedad de una pandemia de gripe. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/es/
- 7.- <http://rce.davila.cl/>
- 8.- <https://www.sigesa.com/alcor/>
- 9.- Ison MG. Influenza in hospitalized adults: gaining insight into a significant problem. *J Infect Dis* 2009; 15; 200: 485-8.
- 10.- RIQUELME R, RIOSECO ML, VELÁSQUEZ K, CAMPOS F, GAYÁN B, MEDINA C, et al Cambios en la presentación clínica de la Influenza A H1N1pdm09 después de la pandemia. *Rev Med Chile* 2017; 145: 980-6.
- 11.- XU-XIANG LIU, GUOYOU QIN, XIAORU LI, JUNQUING ZHANG, KEFU ZHAO, MINGXIA HU. Excess mortality associated with influenza after the 2009 H1N1 pandemic in a subtropical city in China, 2010-2015. *International J Infect Dis* 2017; 57: 54-60.

Correspondencia a:
Dr. Cesar Maquilón O.
Clínica Dávila
Avda. Recoleta 464, Comuna de Recoleta.
Santiago, Chile.
Email: cmaquilon@davila.cl

¿El reflujo gastroesofágico y la aspiración de contenido gástrico están implicados en la etiopatogenia y la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática?

FERNANDO TIRAPEGUI S.*, ORLANDO DÍAZ P.* y FERNANDO SALDÍAS P.*

Does gastroesophageal reflux and gastric content aspiration have some role in the pathogenesis and progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis?

Gastroesophageal reflux (GERD) and hidden aspiration of gastric contents are probably involved in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The pathological mechanisms involved are decreased pulmonary distensibility and consequent increase of intrathoracic negative pressure during inspiration, as well as decreased control mechanisms of esophageal motility or lower esophageal sphincter. The prevalence of GERD and esophageal dysmotility was higher in patients with IPF as compared with general population. Among patients with IPF, 67-76% demonstrated abnormal esophageal acid exposure. However, no relationship was demonstrated between severity of GERD and severity of IPF. Data are scant on outcomes of antireflux treatment in patients with IPF. Actually, some data suggests that antacid treatment may be deleterious in some IPF patients. After analyzing all the relevant evidence found to date, a causal relationship between GERD, gastric content aspiration and IPF pathogenesis cannot be established. There is scant evidence examining antireflux treatment in idiopathic pulmonary fibrosis patients.

Key words: Gastroesophageal reflux disease, idiopathic pulmonary fibrosis, Respiratory Aspiration of Gastric Contents Antiacids; Esophageal Motility Disorders.

Resumen

El reflujo gastroesofágico (RGE) y la aspiración oculta de contenido digestivo están probablemente implicados en la etiopatogenia y progresión de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Los mecanismos patogénicos involucrados son la disminución de la distensibilidad pulmonar y el consiguiente aumento de la presión negativa intratorácica durante la inspiración, así como la disminución de los mecanismos de control de la motilidad esofágica o del tono del esfínter esofágico inferior. La prevalencia de RGE y anomalías de la motilidad esofágica están aumentadas en los pacientes con FPI comparado con la población general. Entre los pacientes con FPI, el 67-76% demostraron exposición anormal al contenido ácido en el esófago. Sin embargo, no hubo relación entre la gravedad del RGE y la gravedad de la FPI. Los estudios que han examinado el tratamiento antirreflujo en esta población han sido escasos. Incluso, algunos datos sugieren que el tratamiento antiácido puede ser perjudicial en algunos pacientes con esta condición. Después de analizar toda la evidencia relevante encontrada hasta la fecha, concluimos que no se puede establecer una relación causal entre el RGE, la aspiración del contenido gástrico y la patogénesis de la FPI. Además, existe escasa evidencia clínica que haya examinado el tratamiento antirreflujo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, fibrosis pulmonar idiopática, aspiración respiratoria de contenido gástrico, antiácidos, trastornos de motilidad esofágica.

* Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), es la forma más común de neumonía intersticial de causa desconocida, caracterizada por un proceso progresivo de fibrosis limitado al pulmón, ocurre principalmente en adultos mayores y se asocia con un patrón histopatológico y radiológico de neumonía intersticial usual (UIP)¹. El diagnóstico de esta entidad clínica requiere la exclusión de otras formas de neumonía intersticial de causa conocida, especialmente asociadas con la exposición a inhalantes en el ambiente ocupacional, medicamentos o enfermedades sistémicas. Aunque la sobrevida media es 2,5-3,5 años desde el momento del diagnóstico, existe una gran variabilidad en la evolución de la enfermedad de un paciente a otro¹. Por lo tanto, predecir la evolución de la enfermedad pulmonar en el paciente particular constituye un gran desafío. Se han logrado avances importantes en los últimos años, pudiendo identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad que podrían beneficiarse de las intervenciones de tratamiento o uso de fármacos antifibróticos². Se han identificado fenotipos clínicos con diferente pronóstico y supervivencia. En general, los principales predictores de riesgo o mal pronóstico identificados son la edad avanzada (mayores de 70 años), antecedentes de tabaquismo, índice de masa corporal reducido, trastorno funcional respiratorio severo, la extensión radiológica de la enfermedad y la presencia de hipertensión pulmonar^{1,2}.

Desde hace muchos años se ha asumido, con poca evidencia, que la aspiración oculta de contenido gástrico puede representar un mecanismo importante en la etiopatogenia y la exacerbación aguda (EA) de la fibrosis pulmonar idiopática³⁻⁵. Esta hipótesis se basa en la aparición de daño alveolar difuso en biopsias pulmonares de modelos experimentales y en necropsias de pacientes fallecidos por aspiración de contenido gástrico³. El papel potencial del reflujo gastroesofágico (RGE) en la patogénesis o la progresión de la enfermedad ha sido un foco importante de investigación, planteándose un enfoque terapéutico activo y efectivo para el manejo del paciente. En la última guía clínica internacional sobre el tratamiento de la FPI se intentó abordar el papel de la terapia antiácida en el tratamiento de esta condición, siendo definida una recomendación condicional para el uso de la terapia antiácida en el tratamiento de los pacientes con FPI¹.

Pregunta clínica

¿El reflujo gastroesofágico y la aspiración de contenido gástrico tienen alguna relación con la etiopatogenia y progresión de la Fibrosis Pulmonar Idiopática?

Métodos

Se realizó una búsqueda de los estudios relevantes y revisiones sistemáticas en PubMed, Scielo, Epistemonikos, Cochrane Library y Web of Science entre enero de 1980 y marzo de 2018. Las palabras clave de búsqueda y términos MeSH fueron *gastro-oesophageal reflux*, *heartburn or pyrosis*, *interstitial lung diseases*, *acute exacerbation*, *pulmonary fibrosis*, *interstitial pneumonia* and *usual interstitial pneumonitis*.

El proceso de búsqueda y selección de artículos fue realizado por dos investigadores (FT, FS) de forma independiente y las discordancias fueron discutidas con un tercer investigador (OD), con el propósito de evitar sesgos, dar solución a las discrepancias y a la falta de información. Los artículos primarios y las revisiones sistemáticas fueron evaluados por resúmenes y título, excluyendo aquellos que no cumplieren los criterios definidos en la pregunta clínica. El proceso de codificación y vaciamiento de información se realizó en una planilla *ad hoc* que contenía la información de los autores, título del estudio, fecha de publicación, diseño del estudio, fuentes de información, características de la población examinada, características de la intervención, criterios de inclusión y exclusión, estrategias de búsqueda, proceso de selección y recolección de la información, instrumentos empleados para la medición de los resultados, descripción de los resultados primarios y secundarios, síntesis de los resultados y evaluación de los riesgos de sesgo. Para ello se empleó la metodología propuesta por la organización Epistemonikos y la lista de verificación PRISMA-P recomendada para el reporte de la evidencia en una revisión sistemática⁶. En este proceso, se identificaron 319 publicaciones y 28 de ellas cumplieron con los criterios de la revisión.

Revisión de la evidencia

Los estudios clínicos han demostrado una elevada incidencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (67-76%)⁷⁻¹⁰, estimándose en la población ge-

neral una prevalencia de RGE sintomático entre el 10-20% en América del Norte y Europa, con una menor prevalencia en Asia. Los autores han propuesto que, en estos casos, el RGE puede ser causado por la disminución de la distensibilidad pulmonar, como resultado de la infiltración de tejido conectivo en el parénquima pulmonar y el aumento consecuente de la presión negativa intratorácica durante la inspiración^{11,12}. Sin embargo, se ha observado que solo un 50% de los pacientes con FPI refieren los síntomas clásicos de RGE como pirosis, dispepsia y regurgitación, lo que sugiere que los hallazgos clínicos por sí solos son insuficientes para confirmar el diagnóstico y se requieren exámenes complementarios, tales como la manometría esofágica, medición de pH esofágico de 24 h e impedanciometría esofágica⁷⁻¹⁰. Por esta razón, es necesario enfatizar la importancia de las evaluaciones objetivas para determinar la presencia de RGE en esta población. Se ha sugerido que los eventos de reflujo proximal pueden causar aspiración y, de esta forma, potencialmente conducir al desarrollo de FPI y/o exacerbaciones agudas de esta entidad (EA-FPI)^{13,14}. Los pacientes portadores de FPI pueden presentar episodios frecuentes de reflujo proximal en ausencia de síntomas (20 cm proximal al esfínter esofágico inferior [EEI])^{9,15}. La exposición proximal a ácido ha sido observada con frecuencia en pacientes con esta condición en comparación con sujetos controles asintomáticos y sanos, en quienes los eventos de reflujo faringo-laríngeo (RFL) y de reflujo de columna completa o reflujo 2 cm distal al esfínter esofágico superior [EES]) son extremadamente raros¹⁶. Si se tiene en cuenta que tan solo tres episodios de RFL a la semana pueden causar grave daño anatómico e inflamación laríngea¹⁷, es posible que la exposición proximal a contenido gástrico pueda provocar severas consecuencias en la vía aérea de estos pacientes.

Hershcovici y cols¹⁸ realizaron una revisión sistemática examinando la relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades pulmonares intersticiales, identificando catorce artículos relacionados con RGE en pacientes con FPI, reportando una elevada prevalencia de RGE en esta entidad clínica; sin embargo, no hubo relación entre la gravedad de ambas condiciones y los resultados obtenidos con las medidas antirreflujo han sido controversiales (Tabla 1). Diez estudios examinaron la prevalencia de RGE en pacientes con FPI empleando evaluación de síntomas, monitorización de 24 h de pH esofágico, manometría esofágica o estudio de imágenes. Cuatro estudios examinaron la relación entre RGE o su tratamien-

to con la gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial. Ninguno de los estudios mencionados fue diseñado para evaluar la relación causal entre RGE y FPI.

Por desgracia, ninguno de los fármacos supresores de ácido cumple la función de barrera del EEI o elimina el reflujo o el riesgo de aspiración, por lo que su papel como parte del manejo de la FPI es aún incierto. En un estudio clásico, Lee y cols¹⁹ midieron los niveles de pepsina en 24 pacientes con EA-FPI comparándolo con 30 pacientes control con FPI en fase estable. Los autores encontraron concentraciones medibles de pepsina en el lavado broncoalveolar (LBA) en la mayoría de los pacientes con FPI en fase estable, lo que sugiere que la aspiración oculta es común en ellos. Pero, más importante aún, observaron que un 33% de los pacientes con EA-FPI tenían concentraciones elevadas de pepsina en el LBA, lo que apunta a que la aspiración oculta podría estar involucrada en algunos casos en la etiopatogenia y progresión de la enfermedad. En la misma línea, Tcherakian y cols²⁰ observaron una mayor asociación entre RGE y EA-FPI en pacientes con FPI asimétrica. La mayoría de las exacerbaciones de la enfermedad acontecieron en el pulmón con mayor daño anatómico, lo que correspondía al hemitórax ubicado en posición dependiente al dormir.

Un análisis *post hoc* de las ramas placebo de tres estudios clínicos, correspondiendo a 242 pacientes, evidenció que la EA-FPI ocurrió solo en sujetos que no estaban recibiendo terapia supresora de ácido (inhibidores de la bomba de protones [IBP] o antagonistas H₂), atribuyéndole un potencial efecto protector en la injuria pulmonar por microaspiración²¹. Tanto es así, que el 51% de los pacientes que empleaba terapia supresora de ácido al inicio del estudio mostró una menor reducción de la capacidad vital forzada (CVF) a las 30 semanas de seguimiento, lo que sugiere un efecto benéfico en estos pacientes, y le confiere al RGE un papel significativo en la progresión de la enfermedad²².

Sin embargo, en contraposición a estos resultados, el análisis *post hoc* de los estudios INPULSIS han demostrado que la incidencia de EA-FPI en el grupo que empleaba terapia supresora de ácido al inicio del estudio fue superior comparado con aquellos que no fueron tratados: 33 (47,8%) *versus* 373 (37,6%) casos, *hazard ratio*: 1,78 (IC95% 0,92-3,43)²² y la CVF disminuyó en mayor grado en comparación con quienes no emplearon dicha terapia. Esto sugiere que la terapia supresora de ácido podría ser deletérea en algunos pacientes con esta condición²³. La razón para

Tabla 1. Estudios que examinan la relación entre reflujo gastro-esofágico y Fibrosis Pulmonar Idiopática¹⁸

Referencias Año publicación	Pacientes con FPI	Métodos	Resultados
Bandeira y cols. ^a 2009	28	1-2-3-4	Prevalencia RGE: 35,7% Función pulmonar similar en pacientes con o sin RGE.
Sweet y cols. ^b 2007	30	1-2-3-4-5	Prevalencia de RGE proximal y distal: 30% y 67% Mejor función pulmonar en pacientes con RGE
Salvioli y cols. ^c 2006	18	1-2-3	Prevalencia de RGE: 67% La presencia y gravedad del RGE no se correlacionó con la función pulmonar
Patti y cols. ^d 2005	18	1-2-6	Prevalencia de RGE proximal y distal: 50% y 66% La gravedad del RGE no se correlacionó con los hallazgos pulmonares
Tobin y cols. ^e 1997	16	1-3	Prevalencia de RGE proximal y distal: 50% y 81,3% La gravedad del RGE no se correlacionó con los hallazgos pulmonares
Raghu y cols. ^f 2006	65	1-2-3-4	Prevalencia de RGE proximal y distal: 63% y 87% La presencia y gravedad del RGE no se correlacionó con la función pulmonar
Tobin y cols. ^g 1998	17	1-3-4-5	Prevalencia de RGE: 94% La capacidad de difusión (DL _{CO}) no se correlacionó con la exposición a ácido del esófago
Gribbin y cols. ^h 2009	920	7	El diagnóstico de FPI fue más frecuente en pacientes con terapia antirreflujo
Mays y cols. ⁱ 1976	48	6	El diagnóstico de RGE y hernia hiatal mediante imágenes fue más frecuente en pacientes con FPI
Pearson y cols. ^j 1971	6	6-8	Se diagnosticó hernia hiatal mediante endoscopia o imágenes en pacientes con diagnóstico presuntivo de FPI
Bradford y cols. ^k 2004	262	7	No hubo diferencias significativas en la evolución de pacientes con FPI que estaban o no recibiendo terapia antiácida
Raghu y cols. ^l 2006	4	1-3-4-5-9	Se observó aparente estabilización o mejoría de la función pulmonar en pacientes con FPI tratados con medidas antirreflujo
Nadrous y cols. ^m 2003	13	7	No se observó mejoría clínica, radiológica o funcional en pacientes con FPI y RGE después de la cirugía antirreflujo
Linden y cols. ⁿ 2006	45	1-2-3-4-5-9	No se observó mejoría funcional significativa en pacientes con FPI y RGE después de la fundoplicatura laparoscópica pero disminuyeron los requerimientos de oxígeno

Nota: 1: Monitorización de pH esofágico, 2: Manometría esofágica, 3: Síntomas de RGE, 4: Espirometría, 5: Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}), 6: Estudio de imágenes del tracto digestivo superior, 7: Evaluación clínica de RGE y evolución de la FPI, 8: Esofagoscopia, 9: Prueba de caminata 6 min. **Referencias:** a) J Bras Pneumol 2009;35:1182-9; b) J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1078-84; c) Dig Liver Dis 2006;38:879-84; d) J Gastrointest Surg 2005;9:1053-6; e) Gastroenterology 1997;112:A313; f) Eur Respir J 2006;27:136-42; g) Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1804-8; h) Respir Med 2009;103:927-31; i) Chest 1976;69:512-5; j) Thorax 1971;26:300-5; k) Chest 2004;126:772S; l) Chest 2006;129:794-800; m) Chest 2003;124:193S-194S; n) J Thoracic Cardiovasc Surg 2006;131:438-46.

estos resultados contradictorios no está clara, se ha especulado que podría deberse a la persistencia de RGE a pesar de la terapia supresora, o quizás al daño inducido por reflujo alcalino. Kreuters y cols han intentado abordar más a fondo el papel de la terapia supresora de ácido en pacientes con FPI mediante el análisis de los datos agrupados de los grupos placebo de tres estudios clínicos con Pirfenidona (CAPACITY 004, CAPACITY 006 y ASCEND)²⁴. Estos estudios incluyeron 624 pacientes con y sin terapia supresora de ácido en el momento de enrolamiento, los análisis no mostraron ningún beneficio de la terapia supresora de ácido en múltiples desenlaces evaluados, incluyendo un desenlace compuesto, que incluía la progresión de la enfermedad, el cambio de la CVF y la mortalidad²⁴.

El problema es aún más complejo debido a la posible interacción entre la terapia antiácida y los medicamentos antifibróticos (Pirfenidona o Nintedanib). Por ejemplo, algunos IBP como el Omeprazol son inductores moderados de la enzima CYP1A2 y su uso concomitante con Pirfenidona puede reducir, al menos teóricamente, los niveles plasmáticos del fármaco antifibrótico²⁵. Por otro lado, la terapia supresora de ácido no es suficiente para controlar el RGE ácido en muchos pacientes, no controla el reflujo alcalino y no previene la microaspiración²⁶. Solamente la cirugía antirreflujo, que incluye la reparación de la hernia hiatal y la funduplicatura, por lo general mediante laparoscopia, tiene el potencial de controlar completamente el RGE y disminuir el riesgo de broncoaspiración²⁷.

Ghebre y Raghu en una reciente revisión sugieren que la terapia antiácida (por ejemplo, uso de IBP) puede jugar un papel beneficioso en la evolución de los pacientes con FPI a pesar de su incapacidad para controlar el reflujo gástrico *per se* o la microaspiración²⁸. Los mecanismos alternativos y biológicamente plausibles que pueden subyacer al efecto beneficioso de los IBP en esta entidad pueden incluir la reducción de las moléculas fibroinflamatorias, la regulación positiva de los mecanismos citoprotectores, la inhibición de la proliferación de fibroblastos y la supresión de la acidez gástrica²⁹⁻³¹. Sin embargo, es importante reconocer que existen varios efectos secundarios no fatales asociados con el uso intermitente y/o prolongado de fármacos IBP, que incluyen la erupción cutánea, fatiga, diarrea, dolor de cabeza, reaparición de los síntomas y regurgitación ácida después de la interrupción del tratamiento, aumento de los eventos de reflujo no ácido, riesgo de osteoporosis, mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, deterioro

cognitivo y eventos cardiovasculares adversos mayores. Otro posible efecto adverso de los fármacos IBP es la alteración de la homeostasis del microbioma gástrico y esofágico con estudios que han encontrado una asociación entre una mayor abundancia de secuencias bacterianas específicas o cargas bacterianas y la progresión de la enfermedad fibrótica, incluida la acelerada caída de la capacidad vital forzada.

Con la evidencia clínica disponible, no podemos recomendar un algoritmo de detección, diagnóstico y/o tratamiento específico para la microaspiración en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática^{2,4,7-13}. Mucho se ha escrito sobre la necesidad de pesquisar y tratar el reflujo gastroesofágico en esta población. Sin embargo, aún existe controversia en la literatura médica acerca del estudio diagnóstico y tratamiento sistemático de esta condición^{18,21-24}. Esto se debe principalmente a que no existen datos concluyentes que demuestren beneficio clínico con el tratamiento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y existen riesgos asociados al tratamiento médico y quirúrgico. Los estudios han comunicado mayor riesgo de neumonía y fractura de cadera en asociación con el uso de inhibidores de la bomba de protones. Además, los IBP solo cambian la acidez del reflujo; no previenen el reflujo o la microaspiración del contenido gástrico.

Esperemos que los estudios clínicos en curso “*Pilot Trial Of Omeprazole in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)*” (PPIPF; NCT02085018)³² y “*Treatment of IPF With Laparoscopic Anti-Reflux Surgery*” (WRAP-IPF; NCT01982968)³³ nos proporcionen más luces sobre su importancia en la etiopatogenia, el manejo y la evolución de los pacientes con esta condición clínica.

Conclusiones

Después de analizar la evidencia clínica encontrada hasta la actualidad, no está claro si la elevada prevalencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con FPI está relacionada patológicamente con el desarrollo, la progresión o la exacerbación de la enfermedad a lo largo del tiempo. Tampoco está claro si el tratamiento antiácido es una terapia efectiva para manejar esta condición, independientemente de la presencia de RGE subyacente. En presencia de RGE anormal, los estudios en curso examinarán el abordaje terapéutico óptimo y si las terapias antiácidas son adecuadas o si los tratamientos definitivos, como la funduplicatura de Nissen están justificados y, de ser así,

en qué grupo específico de pacientes con FPI. Las recomendaciones de las guías clínicas internacionales se basan en la escasa evidencia clínica y experimental disponible con las limitaciones inherentes que conlleva el estudio de este problema. En algunos contextos, estos procesos podrían dar lugar a recomendaciones controvertidas que tienen efectos importantes en la atención clínica. En virtud de los resultados de la evidencia clínica publicada hasta la fecha, estudios de calidad moderada y baja, se sugiere que en algunos pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática la aspiración podría determinar la progresión o gatillar exacerbaciones de la enfermedad, pero que la mayoría de las EA-FPI no estarían relacionadas con este fenómeno.

Bibliografía

- 1.- RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, GARCÍA CA, AZUMA A, BEHR J, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
- 2.- KING TE, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
- 3.- WARE LB, MATTHAY MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
- 4.- LEE JS, COLLARD HR, RAGHU G, SWEET MP, HAYS SR, CAMPOS GM, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304-11.
- 5.- COLLARD HR, MOORE BB, FLAHERTY KR, BROWN KK, KANER RJ, KING TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
- 6.- SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, GHERSI D, LIBERATI A, PETTICREW M, SHEKELLE P, STEWART L A; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 350: g7647.
- 7.- RAGHU G, FREUDENBERGER TD, YANG S, CURTIS JR, SPADA C, HAYES J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
- 8.- TOBIN RW, POPE CE 2nd, PELLEGRINI CA, EMOND MJ, SILLERY J, RAGHU G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
- 9.- SWEET MP, PATTI M G, LEARD LE, GOLDEN JA, HAYS SR, HOOPES C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-84.
- 10.- BANDEIRA CD, RUBIN AS, CARDOSO PF, MOREIRA JDAS, MACHADO MDA M. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 1182-9.
- 11.- DEMETER P, PAP A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol* 2004; 39: 815-20.
- 12.- RAGHU G, YANG ST, SPADA C, HAYES J, PELLEGRINI CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794-800.
- 13.- FAHIM A, CROOKS M, HART SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Pulm Med* 2011; 2011: 634613. doi: 10.1155/2011/634613.
- 14.- PATTI MG, DEBAS HT, PELLEGRINI CA. Clinical and functional characterization of high gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1993; 165: 163-6.
- 15.- D'OVIDIO F, SINGER LG, HADJILIADIS D, PIERRE A, WADDELL TK, DE PERROT M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-60.
- 16.- HOPPO T, SANZ AF, NASON KS, CARROLL T L, ROSEN C, NORMOLLE DP, et al. How much pharyngeal exposure is "normal"? Normative data for laryngopharyngeal reflux events using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance (HMII). *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 16-24.
- 17.- KOUFMAN JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101 (4 Pt 2 Suppl 53): 1-78.
- 18.- HERSHCIOVICI T, JHA LK, JOHNSON T, GERSON L, STAVE C, MALO J, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1295-305.
- 19.- LEE JS, SONG JW, WOLTERS PJ, ELICKER BM, KING TE JR, KIM DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 352-8.
- 20.- TCHERAKIAN C, COTTIN V, BRILLET PY, FREYNET O, NAGGARA N, CARTON Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226-31.
- 21.- LEE JS, COLLARD HR, ANSTROM KJ, MARTÍNEZ FJ, NOTH I, ROBERTS RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369-76.

- 22.- COLLARD HR, RICHELDI L, KIM DS, TANIGUCHI H, TSCHOEPE I, LUISETTI M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49 (5) pii: 1601339. doi 10.1183/13993003.01339-2016.
- 23.- RAGHU G, CRESTANI B, BAILES Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015; 46 (Suppl 59): OA4502.
- 24.- KREUTER M, WUYTS W, RENZONI E, KOSCHEL D, MAHER TM, KOLB M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 381-9
- 25.- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Esbriet product information. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf. (Date last accessed: march 12, 2018).
- 26.- RAGHU G, MEYER KC. Silent gastroesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242-5.
- 27.- RAGHU G, MORROW E, COLLINS BF, HO LA, HINOJOSA MW, HAYES JM, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016; 48: 826-32.
- 28.- GHEBRE YT, RAGHU G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Novel concepts of proton pump inhibitors as antifibrotic drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1345-52.
- 29.- YOSHIDA N, YOSHIKAWA T, TANAKA Y, FUJITA N, KASSAI K, NAITO Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors—inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl 1): 74-81.
- 30.- KEDIKA RR, SOUZA RF, SPECHLER SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2312-7.
- 31.- GHEBREMARIAM YT, COOKE JP, GERHART W, GRIEGO C, BROWER JB, DOYLE-EISELE M, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med* 2015; 13: 249.
- 32.- www.clinicaltrials.gov. Pilot Trial Of Omeprazole in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (PPIPF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085018>. Date last accessed: October 11, 2017. Clinical Trials identifier: NCT02085018.
- 33.- www.clinicaltrials.gov. Treatment of IPF with laparoscopic anti-reflux surgery (WRAP-IPF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982968>. Date last accessed: October 11, 2017. Clinical Trials identifier: NCT01982968.

Correspondencia a:

Dr. Fernando Tirapegui Sanhueza
 Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
 Diagonal Paraguay 362, Sexto Piso, Santiago, Chile.
 Email: ftirapegui@uc.cl

Carcinoma mucoepidermoide bronquial: a propósito de dos casos clínicos

RAIMUNDO SANTOLAYA C.*, CAMILA SEYMOUR M.**, JAVIERA SAN MARTÍN H.***, YUMAY PIRES N.****, PABLO PÉREZ C.***** y RAÚL BERRÍOS*****

Bronchopulmonary mucoepidermoid carcinoma: apropos of two clinical cases

Bronchopulmonary mucoepidermoid carcinoma is an uncommon neoplasm, accounting for 0.1 to 0.2% of primary malignant tumors of the lung. In general it has a good prognosis, however there is a subtype of high grade of more ominous prognosis. In this paper we present two clinical cases of low grade pulmonary mucoepidermoid carcinoma, focused on their diagnosis and surgical management.

Key words: Carcinoma, Mucoepidermoid; Prognosis; Bronchi; Surgical management.

Resumen

El carcinoma mucoepidermoide bronquial es una neoplasia infrecuente, representando el 0,1 a 0,2% de los tumores malignos primarios del pulmón. En general tiene un buen pronóstico, sin embargo, existe un subtipo de alto grado de pronóstico más ominoso. En este artículo se presentan dos casos clínicos de carcinoma mucoepidermoide bronquial de bajo grado, enfocado en su diagnóstico y manejo quirúrgico.

Palabras clave: Carcinoma, Mucoepidermoide; Pronóstico; Bronquios; Manejo quirúrgico.

Introducción

El carcinoma mucoepidermoide pulmonar es un tumor raro, de lento crecimiento, representando solo el 0,1 al 0,2% de los tumores primarios malignos del pulmón¹⁻⁴. Descrito en la literatura médica por primera vez por Smetana en 1952⁵, se clasifica dentro de los adenomas bronquiales⁶. En general es un tumor de buen pronóstico, sin embargo, existe un subtipo de alto grado que tiene un pronóstico más ominoso.

El objetivo de este artículo es presentar dos casos clínicos de pacientes con carcinoma mucoepidermoide bronquial, con enfoque en su diagnóstico y tratamiento.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente sana, de sexo femenino, 18 años de edad. Debido a cuadros respiratorios repetidos, se decidió estudio con TAC de tórax que mostró un tumor endobronquial a nivel de bronquio lobar inferior izquierdo (Figura 1). Se realizó fibrobroncoscopia que mostró lesión endobronquial con oclusión casi completa del tronco basal izquierdo (Figura 2). La biopsia fue informada como carcinoma mucoepidermoide de bajo grado (Figuras 4 y 5). Se presentó en comité oncológico de tórax instancia donde se decidió realizar lobectomía inferior izquierda.

* Cirujano de tórax, Clínica Alemana de Santiago

** Cirujano General, Hospital FACH (Fuerza Aérea de Chile)

*** Médico Cirujano, Urgencia Hospital FACH.

**** Anatómo-patólogo. Clínica Alemana de Santiago.

***** Cirujano General. Departamento de Cirugía Occidente Universidad de Chile.

***** Cirujano de tórax Clínica Alemana de Santiago y Hospital FACH.



Figura 1. Tomografía computarizada (TAC) de tórax con contraste (Caso 1). Masa endobronquial de 50 x 25 mm, que ocupa por completo y distiende el lumen del bronquio del LII, distal a la emergencia del segmentario superior. Presenta captación alta del medio de contraste y determina impactación mucosa en los bronquios hacia distal.

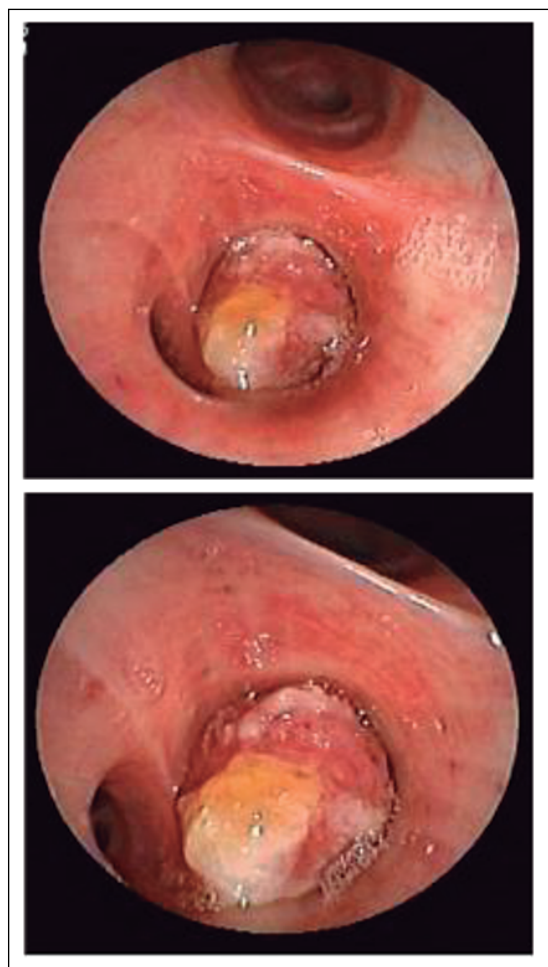


Figura 2. Fibrobroncoscopia (Caso 1). Lesión endobronquial hipervascularizada ocluyendo casi completamente el tronco de los segmentos basales del lóbulo inferior izquierdo, distal al segmento apical.

Se realizó cirugía abierta con lobectomía inferior izquierda y linfadenectomía, sin incidentes. Biopsia diferida informó carcinoma mucoepidermoide de bajo grado, de 3,2 x 2,5 x 1,2 cm, sin compromiso vascular, perineural, pleural ni del borde quirúrgico. Trece ganglios linfáticos negativos (Figura 3). Se presentó en comité y decidiéndose seguimiento. Al quinto día postoperatorio se evidenció quilotórax que se manejó medicamente. Postoperatorio a un año normal.

Caso 2

Paciente sano, de sexo masculino y 20 años de edad, con historia de neumonías repetidas en lóbulo inferior izquierdo, por lo que se decidió estudiarlo. TAC de tórax mostró condensación en el segmento basal lateral y basal posterior de lóbulo inferior izquierdo en relación a lesión endobronquial en el origen de estos dos bronquios. Se completó estudio con fibrobroncoscopia y biopsia que informó carcinoma mucoepidermoide endobronquial. Se presentó en comité oncológico decidiéndose efectuar lobectomía inferior izquierda.

Se realizó cirugía abierta con la misma técnica del caso anterior. Biopsia diferida informó carcinoma mucoepidermoide endobronquial de bajo

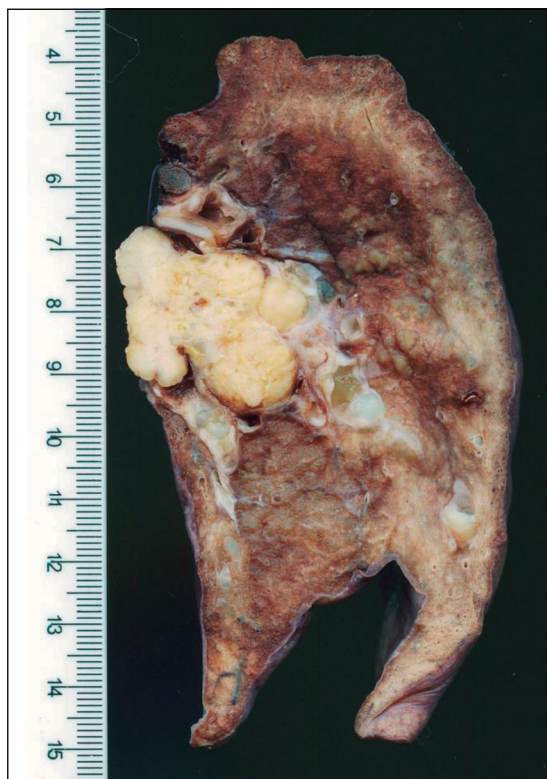


Figura 3. Pieza quirúrgica (Caso 1). Lobectomía con imagen del tumor de 3,2 x 2,5 x 1,2 cm.

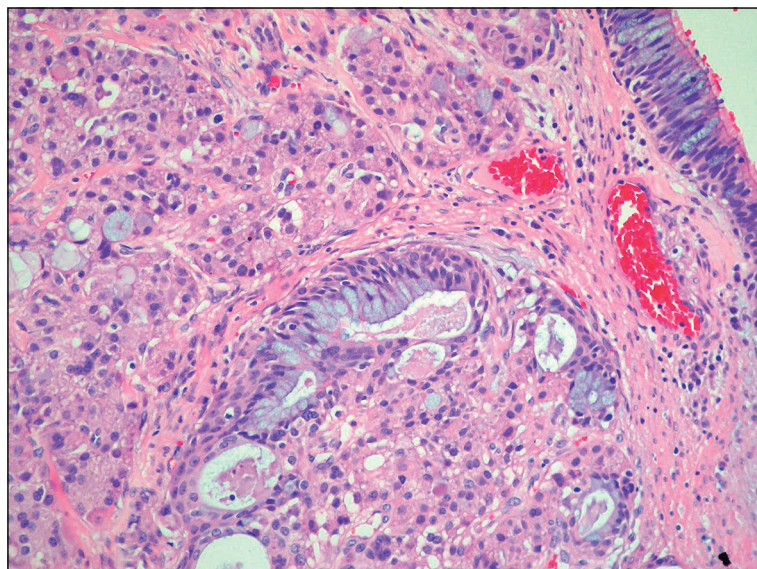


Figura 4. Microscopía con hematoxilina-eosina. Caso 1 (aumento 20x). Se observa los componentes con diferenciación mucinosa dispuestos en túbulos y en menor proporción nidos escamoides y células de tipo intermedio.

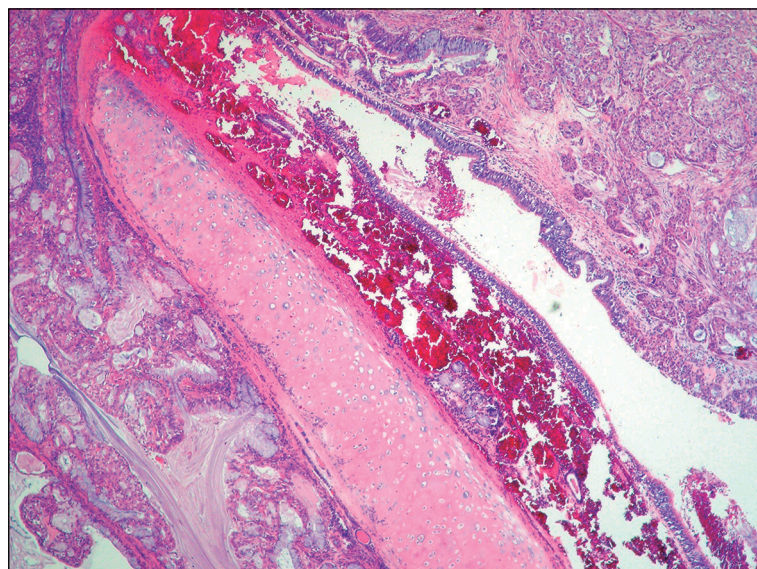


Figura 5. Microscopía con hematoxilina-eosina. Caso 1 (aumento 4x). Se observa con una visión panorámica la relación del tumor con la mucosa bronquial.

grado y presencia de siete linfonodos sin compromiso metastásico. Postoperatorio sin incidentes. Se presentó en comité oncológico, decidiéndose realizar seguimiento. Control clínico e imagenológico a 7 años fue básicamente normal.

Discusión

El carcinoma mucoepidermoide es una neoplasia de baja frecuencia en pulmón. Se origina de las glándulas mucosas y serosas del árbol traqueobronquial central, y estaría caracterizado por la combinación de células mucosecretoras,

escamosas y células intermediarias^{3,7}. No se ha logrado establecer una relación con el tabaco, ni tampoco una predilección por algún sexo⁶⁻⁸. Puede afectar a cualquier grupo etario, sin embargo, cerca del 50% ocurre en menores de 30 años⁸, como ocurrió en los casos presentados.

Se clasifica en alto o bajo grado, según su histopatología, atipia celular, actividad mitótica, invasión local y necrosis. En general, los pacientes con carcinoma mucoepidermoide de alto grado tienen una edad mayor, y se relaciona a una mayor incidencia de metástasis linfodales¹.

Su presentación clínica está dada por síntomas derivados de la irritación y obstrucción bronquial,

como tos, disnea, hemoptisis y neumonía^{4,6,7}. La radiografía de tórax generalmente es anormal. Sin embargo, es esencial la TAC. Ésta muestra una masa polipoídea lobulada, no esférica, asociada a dilatación bronquial distal, impactación mucosa y atelectasia distal^{3,7}. La biopsia se realiza a través de broncoscopia.

La resección quirúrgica es el tratamiento estándar, y últimamente el abordaje más utilizado sería por cirugía torácica video-asistida (VATS)^{1,4,9}. El objetivo de la cirugía es la resección completa con márgenes negativos. La sobrevida global post resección es excelente con una tasa de sobrevivencia de 95% a 5 años en los carcinomas mucoepidermoides de bajo grado³.

Debido al poco número de casos reportados de carcinoma mucoepidermoide de alto grado, no existe consenso sobre terapia adyuvante especialmente para este grupo. Se propone radioterapia y/o quimioterapia adyuvante si existe invasión ganglionar o si la cirugía no ha sido curativa, sobre todo en tumores de alto grado. Sin embargo, otros afirman que la adyuvancia sería ineficaz. Por otro lado, hay algunos casos en que el inhibidor de tirosina kinasa Gefitinib ha mostrado buena respuesta en pacientes con mutaciones del gen EGFR^{4,7}. En ambos casos presentados los tumores fueron de bajo grado, con márgenes y linfadenectomía negativa, por lo que se decidió solo seguimiento tras la cirugía.

Factores pronósticos relacionados a una menor sobrevivencia incluirían el grado histológico, estadio TNM, resección quirúrgica completa, y la edad¹.

Conclusiones

El carcinoma mucoepidermoide bronquial es una neoplasia maligna rara. Debido a sus síntomas inespecíficos y su lento crecimiento, deriva en un diagnóstico difícil. Sin embargo, en general

tiene un excelente pronóstico tras su resección quirúrgica aunque hay que tener en cuenta el subtipo de alto grado de pronóstico más ominoso. Se hace necesario el reporte de series más numerosas en la literatura para llegar a un consenso más acabado en el tratamiento de los carcinomas mucoepidermoides de alto grado.

Bibliografía

- 1.- JIANG L, LI P, XIAO Z, QIU H, ZHANG X, XIAO Y, et al. Prognostic factors of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: a clinical and pathological analysis of 34 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6792-9.
- 2.- LI X, ZHANG W, WU X, SUN CH, CHEN M, ZENG Q. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: common findings and unusual appearances on CT. *Clinical Imaging* 2012; 36: 8-13.
- 3.- SHEN CH, CHE G. Clinicopathological analysis of pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 33.
- 4.- KITADA M, MATSUDA Y, SATO K, HAYASHI S, ISHIBASHI K, MIYOKAWA N, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: a case report. *J Cardiothoracic Surg* 2011; 6: 132.
- 5.- SMETANA HF, IVERSON L, SWAN L. Bronchogenic carcinoma: an analysis of 100 autopsy cases. *Mil Surg* 1952; 111: 335-51.
- 6.- SÁNCHEZ I, ARCE M. Carcinoma mucoepidermoide bronquial. Diagnóstico diferencial de neumonía recurrente (Presentación de caso clínico). *Rev Med Costa Rica y Centroamérica* 2009; 66 (589): 261-5.
- 7.- CHOPRA A, SHIM CH, SHARMA N, GORDON D, TIBB A. Primary salivary type lung tumor: Mucoepidermoid carcinoma. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2013; 9: 18-20.
- 8.- YOUSEM SA, HOCHHOLZER L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987; 60: 1346-52.
- 9.- VADASZ P, EGERVARY M. Mucoepidermoid bronchial tumors: a review of 34 operated cases. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000; 17: 566-9.

Correspondencia a:
Dr. Raimundo Santolaya C.
Clínica Alemana de Santiago.
Avda. Vitacura 5951. Comuna de Vitacura.
Santiago, Chile.
Email: rsantolaya@alemana.cl

Manejo clínico y programático de la tuberculosis con resistencia a fármacos

CARLOS PEÑA M.*, TANIA HERRERA M.***, NATALIA RUIZ L.*** y FABIOLA ARIAS M.****

Clinical and programatic management of multidrug resistant tuberculosis

This publication summarizes part of the information provided during a training in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) for clinical specialists in all health services of Chile with the collaboration of Dr. Jose Antonio Caminero Luna and the Chilean Program of Control and Eradication of Tuberculosis (PROCET). Emphasis was placed on early, sensitive and specific diagnostic methods of resistance to drugs based on molecular biology, showing some diagnostic algorithms feasible to implement in our country. Some proposals were made for changes in the treatment of tuberculosis with resistance to drugs, especially MDR-TB, with more effective therapeutic regimens recommended by the World Health Organization (WHO).

Key words: Tuberculosis, Multidrug-Resistant TB; Algorithms, WHO.

Resumen

Se presenta parte de la información entregada durante un curso de capacitación en tuberculosis con resistencia a fármacos para referentes clínicos del PROCET de Chile, con la colaboración del Dr. José Antonio Caminero Luna. Se enfatizó el uso de métodos de diagnóstico rápidos de resistencia a fármacos basados en la biología molecular, técnicas más sensibles y específicas, con el análisis de algunos algoritmos de diagnóstico factibles de implementar en nuestro país. Se detallaron las nuevas propuestas de terapia de tuberculosis con resistencia a fármacos, especialmente TBC-MDR (multidrogo resistente), y las ventajas de nuevos esquemas terapéuticos de mayor eficacia como los que son recomendados actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Palabras clave: Tuberculosis, TBCMultiDrogo-resistente, algoritmos, OMS.

1. El problema clínico-epidemiológico de la Tuberculosis MultiDrogoResistente (TB-MDR)

Magnitud de la TB-MDR

Los últimos datos aportados por la OMS registran 10,4 millones de casos nuevos estimados de tuberculosis (TBC) para el año 2016 en el mundo, de los cuales al menos 490.000 corresponderían

a casos de TB-MDR; pero existirían además 110.000 casos con mono-resistencia a rifampicina (R) los que, aunque sean reportados como sensibles a la isoniácida (H), actualmente se les informa como TB-MDR porque su pronóstico es muy parecido. El problema es que se diagnostica sólo el 56% de las TB existentes a nivel mundial, y menos del 30% de las TB-MDR/RR (resistente

Extraído del “Curso intensivo de manejo clínico y programático de tuberculosis sensible y resistente a fármacos” destinado a referentes clínicos del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) efectuado en julio de 2017 con la colaboración del Prof. José Antonio Caminero Luna.

* Miembro Comité de Terapéutica. Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET), Ministerio de Salud (MINSAL), Gobierno de Chile.

** Dirección del PROCET, MINSAL, Chile.

*** Tecnólogo-Médico, Jefe Sección Micobacterias Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile.

a rifampicina). En Chile, la TB-MDR está presente en el 0,9% de los casos de TBC. Durante el año 2016 se registraron 16 TB-MDR (0,95% de los casos nuevos y 4,7% de los antes tratados) además de 7 enfermos mono-resistentes a R. Actualmente la mitad de las TB-MDR en nuestro país se presentan en extranjeros. En la Tabla 1 se muestra la casuística entre los años 2000 a 2016.

Resultados de la terapia de TB-MDR

En general la curación de la TB-MDR con los tratamientos actuales no es mayor al 60% a nivel mundial. En Chile, la cohorte de pacientes evaluados entre 2011 y 2014 muestra un éxito terapéutico muy inferior (menos de 30% de curación) debido a que una alta proporción de ellos abandona la terapia (14-33%) o fallece (17-29%).

Diagnóstico de TB-MDR

En Chile, las PSD (pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas) son realizadas en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) desde el cultivo primario en todos los casos con bacteriología positiva. Para el diagnóstico de resistencia a isoniazida (H) y rifampicina (R) se utiliza LPA (*Line Probe Assay*) y si se detectan mutaciones o no es concluyente el resultado por los métodos moleculares, se les realiza estudio con PSD fenotípicas en medio líquido mediante MGIT, con testeo de resistencia a concentraciones altas de H en caso de resistencia a este fármaco y a todos los fármacos de 1ª y 2ª línea si se detecta resistencia a R.

Las PSD tienen un valor predictivo positivo dependiente de la prevalencia de resistencia a la TBC en el área geográfica estudiada. Mientras más prevalente la resistencia global, mayor es el valor predictivo positivo de las PSD. La sensibilidad de las pruebas utilizadas en Chile para detectar resistencia a H y a R es alta, pero como la proporción de TB-MDR en la población general es menor al 1% el valor predictivo positivo de un resultado resistente es bajo y existe una mayor probabilidad de que sean falsos positivos o sea falsos resistentes.

Por este motivo hay que ser muy críticos al momento de interpretar los resultados de estas

pruebas, lo que debe considerar además la historia de fármacos recibidos por el paciente y su historia clínica detallada.

Protocolo de diagnóstico de TBC resistente a fármacos:

Para una adecuada interpretación de la resistencia a los fármacos es útil evaluar los siguientes indicadores:

1. Historia detallada del uso previo de drogas antituberculosas. Especialmente determinar si existió algún período mayor de 3-4 semanas de monoterapia directa o encubierta, detallar la temporalidad y dosis de los fármacos utilizados y reconocer los fracasos bacteriológicos.
2. Pruebas de sensibilidad fenotípicas clásicas, cuyos resultados son generalmente muy tardíos y no guardan adecuada correlación *in vivo* e *in vitro* excepto para H y R. Habitualmente más de la mitad de los resistentes a R son también resistentes a pirazinamida (Z), mientras que los resistentes a H suelen ser sensibles a etambutol (E) y Z, pero hasta un 20% de ellos son resistentes a etionamida (Et) (por mutación del gen *Inh A*) y más de 50% también son resistentes a estreptomycin (S). Para los fármacos de segunda línea la concordancia es alta solamente para aminoglucósidos (inyectables) y fluoroquinolonas (Fq), siendo poco creíbles para Et, ácido para-aminosalicílico (PAS) y cicloserina (Cs).
3. Tests de susceptibilidad por análisis molecular, que detectan mutaciones en los genes asociados a resistencia. Por ejemplo, el GenXpert puede detectar mutaciones del gen *rpoB* presente en más del 95-98% de los casos resistentes a R. Habitualmente esta mutación se asocia además a resistencia a H en más del 90% de los casos y, por lo tanto, estos pacientes se pueden considerar y se tratan como MDR, como ya señalamos. Sin embargo, GenXpert no detecta mutaciones de genes asociados a resistencia a H (*katG*, *inhA*) en casos sensibles a R.

La resistencia a H puede detectarse en la actualidad mediante LPA que es un PCR con una hibridación reversa que en nuestro país es

Tabla 1. Número de casos de Tuberculosis MultiDrogoResistente en Chile (años 2000 a 2016)

Año	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
n de casos	7	27	12	14	12	6	10	12	6
Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
n de casos	17	12	9	18	19	15	15	16	

realizada en el ISP. La identificación de los genes que confieren resistencia a H es muy importante, ya que entrega información clínica relevante. Por ejemplo, la mutación del gen *inhA*, que es la predominante en los enfermos nuevos que nunca han recibido fármacos antituberculosos, nos hace suponer que la Et también resultará resistente, aunque la PSD fenotípica resulte sensible y que, en cambio, se puede administrar H en las concentraciones habituales, o algo incrementadas. Por otra parte, la mutación del gen *katG*, que es la más frecuente, obliga a usar dosis altas de H o prescindir de ella. Si hay mutación en ambos genes no se puede utilizar la H.

En nuestro país cuando se detecta resistencia a H por LPA, se realizan además PSD fenotípicas a diferentes concentraciones del fármaco (1 µg/ml, 3 µg/ml y 10 µg/ml). Cuando se obtienen niveles de resistencia moderados, hasta 3 µg/ml, se pueden indicar dosis altas de H; por el contrario, si se encuentra una resistencia a 10 µg/ml no es recomendable usarla. Estos estudios con diferentes concentraciones de H, demuestran que hasta en 80-90% de los casos con resistencia a H se puede seguir utilizando este fármaco aunque a dosis mayores a las habituales.

Los datos preliminares de perfiles de resistencia en Chile para H indican mutaciones en el gen *katG* en el 53%, para gen *inhA* en el 36% y otras mutaciones no determinadas en un 11%. La mayoría de las cepas resistentes son sensibles a altas dosis de H (15-20 mg/kg) administradas idealmente en forma diaria durante todo el tratamiento (2HRZE/4HR).

Fármacos y esquemas de tratamiento para TB-MDR

El arsenal terapéutico de la TB-MDR puede incluir a los siguientes fármacos:

1. Isoniacida (H): en algunos casos de resistencia podría usarse en altas dosis.
2. Rifampicina (R): si se detecta resistencia a R no se debería utilizar este fármaco, ni tampoco ninguna de las otras rifamicinas, pues su resistencia cruzada es muy elevada.
3. Pirazinamida (Z): se emplea empíricamente porque el 50% de los casos MDR aún son sensibles a este fármaco y las PSD fenotípicas para Z tienen bajo valor predictivo en los informados como resistentes. El ISP para mejorar el diagnóstico está secuenciando el gen *pncA* con el inconveniente de la demora en la entrega de los resultados del examen.
4. Etambutol (E) es inhabitual que tenga resistencia.
5. Moxifloxacino (Mx): es una fluoroquinolona (Fq) que se concentra en el pulmón y tiene buena potencia esterilizante. Se puede usar a altas dosis y en forma diaria (no intermitente ya que muy posiblemente tiene un pobre efecto post-antibiótico).
6. Kanamicina (Km): aunque por patrones farmacodinámicos la amikacina (Am) parece que es el más activo de los inyectables, se utiliza habitualmente kanamicina, porque la diferencia en su efecto no es muy relevante. Ambos tienen toxicidad auditiva. En general se indica mientras el paciente mantiene baciloscopías positivas. Su administración por más de 4 meses obliga a su empleo intermitente (trisemanal). Se puede usar amikacina (Am) cuando se encuentre resistencia a Km y no a amikacina.
7. Linezolid (LZD): es bactericida y esterilizante. Es costoso y tiene efectos secundarios hematológicos dosis dependientes. Se usa a dosis de 600 mg/día hasta lograr negativizar la baciloscopia o hasta que aparezcan efectos colaterales significativos. En ambos casos lo ideal es reducir la dosis a 300 mg/día).
8. Etionamida (Et): tiene resistencia cruzada con H cuando la resistencia a este último fármaco se debe a mutación del gen *inhA*. Es teratogénico y por lo tanto se debe evitar en embarazadas.
9. Clofazimina (Cf): tiene actividad esterilizante y permite negativizar precozmente la baciloscopia, acortando el tiempo de terapia.
10. Cicloserina (Cs): es bacteriostático. Tiene buena tolerancia digestiva, pero toxicidad psiquiátrica y neurológica.
11. Bedaquilina (BDQ): es bactericida y esterilizante, de efecto muy prolongado por su larga vida media. Puede prolongar el QT por lo que su uso debe ser monitoreado con frecuentes ECG.
12. Delamanid (DLM): es esterilizante y bactericida pero de vida media corta.
13. Otros fármacos: carbapenémicos (meropenem, ertapenem), amoxicilina-ácido clavulánico (por su efecto sobre betalactamasas) son menos utilizados.

Los esquemas se organizan seleccionando fármacos según una agrupación propuesta por la OMS basada en orden de potencia y eficacia. Los más importantes son los del grupo A, las Fq (Mx), luego B, los inyectables (Am, Km), luego C (Et, Cs, LZD, Cf). Grupo D, fármacos como Z, Et, H a altas dosis, BDQ y DLM quedan en las últimas posiciones de selección.

En esta capacitación se propuso introducir el

nuevo tratamiento acortado de TB-MDR de 9 meses de duración en Chile y empezar a utilizar los nuevos fármacos LZD, BDQ y DLM para el tratamiento estandarizado o individualizado en los casos de TB pre-XDR (resistente a R-H y a Mx o algún inyectable como Km y de TB- XDR (resistente a R-H y a Mx e inyectables como Km o Am).

Tratamiento de la TBC según resistencia a fármacos

Se enumeran las alternativas de tratamiento según los fármacos útiles en los siguientes casos:

1. *Sensibles a todos los fármacos*: el esquema indicado sería 2HRZE/4HR (o 2HREZ/4H3R3) con éxitos teóricamente superiores a 95%, con efectos adversos significativos menores al 5% y costo inferior a 10 dólares (USA). La OMS está recomendando en la actualidad el uso diario de este esquema pues no existe seguridad de que en todos los países el tratamiento directamente observado se cumpla. En países como Chile se puede seguir utilizando trisemanal en la segunda fase debido al cumplimiento de la terapia completamente supervisada.

Uno de los problemas que se han evidenciado con este esquema es que algunos pacientes pueden presentar niveles sub-terapéuticos de R por disminución en la absorción del fármaco y requieren mayores dosis de R (900 mg). Otro problema es la persistencia de la baciloscopía positiva al final del 2º mes de terapia, no pudiendo discriminarse si hay resistencia a H, lo que obliga a mantener la fase diaria (con el fin de evitar la mono-terapia con R que pudiera ocurrir en la fase trisemanal en resistentes a H). Esta prolongación será hasta negativizar la baciloscopía o hasta que se demuestre sensibilidad a H y R.

2. *Resistentes sólo a H*: En la última guía de la OMS de tratamiento de la TB con resistencia a H se aconseja un esquema de 6 meses con RZE y levofloxacino, aunque existe el riesgo de que si el resultado de la resistencia inicial a H se conoce después de 1-2 meses de tratamiento, se suspenda H y se añada entonces Fq, lo que supondría añadir una sola droga a un esquema que puede no estar funcionando bien por esa resistencia a H. Por eso, cuando el resultado de la resistencia inicial a H se conoce después de 1-2 meses de tratamiento, es mejor seguir con HRZE hasta completar 6-9 meses de tratamiento, manteniendo H en el esquema para facilitar el administrar los fármacos en dosis fijas combinadas y porque en

muchos casos de resistencia de bajo nivel de H esta droga puede seguir funcionando.

3. *Resistentes sólo a R*: se deben considerar como TB-MDR, ya que más del 95% de estos casos son resistentes a H aunque no por los genes más comunes (aquí incluso las PSD fenotípicas no tienen un 100% de confiabilidad). No se debe sustituir la R por Fq ya que esto puede amplificar el desarrollo de resistencias en casos TB-MDR. La excepción de sustituir la R por otro fármaco sólo se reserva para casos sensibles que tienen efectos adversos a R.

4. *Casos TB-MDR*: se prefieren los regímenes acortados (Bangladesh, Camerún). El esquema recomendado por la OMS tiene una fase inicial de 4-6 meses diarios con Km, Mx a altas dosis, Et, Cfx, Z, E, H a altas dosis, seguido de una fase de continuación diaria de 5 meses con Mx a altas dosis, Cfx, Z y E. La primera fase se extiende hasta obtener baciloscopías negativas en el caso de que estas sean positivas al final del cuarto mes. Si a los 6 meses de tratamiento la baciloscopía persiste positiva se considera un fracaso. Estos esquemas excluyen a los pacientes que usaron previamente fármacos de 2ª línea por más de 1 mes o que tienen demostrado por PSD resistencia a Fq e inyectables de 2ª línea; también se excluyen las embarazadas y los casos de TBC extra-pulmonar, pero puede ser utilizado en niños y personas VIH+.

5. *Casos PreXDR y XDR*: son pacientes con TB-MDR que tienen resistencia ampliada a fármacos de segunda línea. En ellos el tratamiento se prolonga a más de 18 meses diariamente con toda clase de medicamentos, incluyendo en algunos casos el agregado de Am los primeros 4 meses.

6. Hasta un 10% de los contactos de pacientes con TB-MDR puede desarrollar una TBC, de las cuales el 62-84% resulta ser MDR, por lo que todo caso de TBC surgido en los contactos de estos enfermos debe ser considerado y tratado como TB- MDR.

Manejo operacional de TB-MDR

El manejo de estos pacientes debe hacerse por personal de salud capacitado, cumpliendo con:

a) Gestión y coordinación estrechas con ISP, PROCET del MINSAL y CENABAST (Central Nacional de Abastecimientos). Los Equipos técnicos de tuberculosis (ETT) de los Servicios de Salud deben capacitar y reunirse trimestralmente con los ETT de la Atención Primaria que es donde se recibe el tratamiento.

- b) Solicitar los fármacos en forma trimestral al PROCET del MINSAL con al menos 15 días de antelación al término de las dosis disponibles en el Servicio de Salud respectivo.
- c) Mantener un control médico mensual por parte de los ETT del Servicio de Salud.
- d) Mantener un estudio de contactos prolongado: cada 6 meses durante 2 años.
- e) Manejar los casos con un equipo multi-profesional (médico, enfermera, tecnólogo, asistente social, salud mental, etc.).

Incorporación de GenXpert MTB/RIF en Chile

Actualmente el tiempo de demora en obtener los resultados de las PSD genotípicas desde cultivo, es de alrededor de 60 días. Con la incorporación del genXpert para el diagnóstico de la TBC, se obtienen resultados de detección de micobacteria tuberculosa: *MTBC* y de resistencia a R en 2 h. Además, si la baciloscopia es positiva y el genXpert resulta negativo para TBC (es decir no se amplifica genoma de *MTBC* variedad humana) se debe sospechar la presencia de una micobacteria no tuberculosa (MNT) como puede ocurrir especialmente en pacientes VIH+.

La sensibilidad y especificidad del genXpert para la detección de resistencia a R es de 95% y 98% respectivamente, mientras que para la detección de *TBC* pulmonar bacilífera la sensibilidad global podría alcanzar hasta el 88% y la especificidad a 99%. Además, puede detectar casos de *TBC* pulmonar con baciloscopia negativa que a los 60 días tienen cultivos positivos con una sensibilidad de alrededor del 77%. El uso de este nuevo recurso sería prioritario en los siguientes casos:

1. Pacientes con síntomas de TBC y probabilidad de TB-MDR: (pacientes antes tratados perdidos en el seguimiento, fracasos a terapia, extranjeros, contactos de TB-MDR).
2. Pacientes VIH+ con síntomas sugerentes de TBC.
3. Casos de meningitis (para aumentar la sensibilidad diagnóstica).
4. Sospecha de TBC (alteración radiológica torácica) con baciloscopías de esputo negativas.

La indicación para el uso del GenXpert MTB/RIF tiene como objetivo el diagnóstico precoz de TBC, orientar a la presencia de MNT en pacientes con VIH y descartar TB-MDR en enfermos de riesgo. Si el GenXpert muestra resistencia a R, se debe repetir el examen con una segunda muestra y enviar otra muestra al ISP para realización de

LPA directo de fármacos de primera y segunda línea antes de iniciar terapia de TB-MDR, ya que como se explicó anteriormente, en situaciones epidemiológicas de baja incidencia de TBC resistente pueden aparecer falsos positivos con este examen. Si se confirma TB-MDR hay que solicitar los fármacos correspondientes al PROCET del MINSAL, mientras esperamos resultados de susceptibilidad a H y drogas de segunda línea en el LPA directo realizado en ISP.

Probablemente a corto plazo se pueda disponer además del GenXpert ultra, lo que representaría una mejora en la capacidad de detección de *MTBC*, ya que si con el GenXpert convencional el límite de detección son 130 bacilos/ml (sensibilidad de 72,5-88%), para el ultra bastaría la presencia de 16 bacilos/ml (sensibilidad de 85-90%) (Figura 1).

Las variantes de resistencia a fármacos obtenidas por el estudio darán lugar a la necesidad de modificar los esquemas terapéuticos. Hay algunas propuestas que se muestran a continuación (Figura 2), pero deben ser validadas en las nuevas normas nacionales para ser aplicadas.

Comentarios finales

Dado que el tratamiento de la TB-MDR tiene un éxito global inferior al 60%, que es incluso menor en nuestro país, lo más importante es evitar que los casos de TBC sensibles se vuelvan resistentes por causa de mal manejo y baja adherencia a las terapias, como ocurre en cerca de la mitad de los enfermos. Para esto es necesario un fortalecimiento del PROCET pero, además, se requiere de un sistema de detección precoz de los casos TB-MDR mediante el uso de test de susceptibilidad a fármacos rápidos (tests moleculares como IPA o genotípicos como GenXpert) altamente sensibles y fáciles de utilizar. También es necesario modificar el esquema de terapia actual incorporando alternativas más efectivas, mejor toleradas y de menor duración, como recomienda ahora la OMS. Para esto será necesario disponer de los fármacos necesarios.

Actualmente se encuentra en desarrollo en el MINSAL la implementación de una red nacional de diagnóstico molecular rápido en todos los servicios de salud, la renovación de las normas nacionales y la adquisición de nuevos fármacos para la terapia de la TB-MDR. La capacitación de los equipos de TBC y la difusión de estas medidas al ámbito de la salud son una parte fundamental y en este sentido esta publicación puede ser de utilidad.

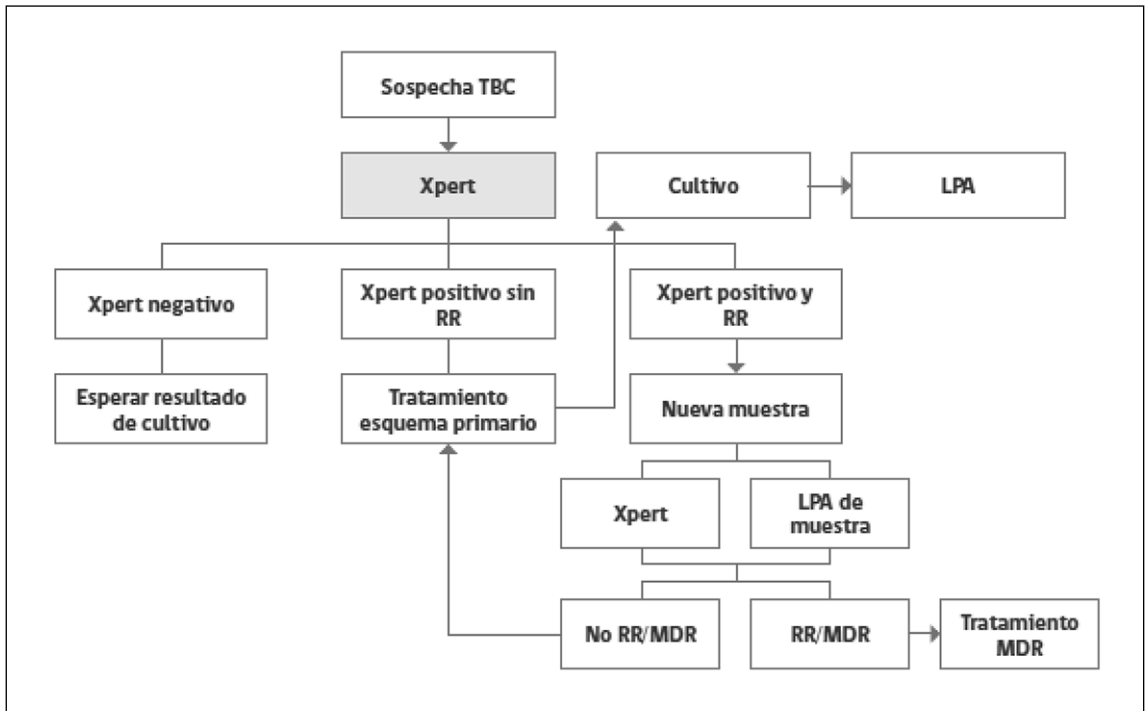


Figura 1. Algoritmo diagnóstico Xpert MTBC/RIF Chile. TBC: Tuberculosis; LPA: ‘Line Probe Assay’; RR: Resistente a Rifampicina; MDR: MultiDrogoResistente.

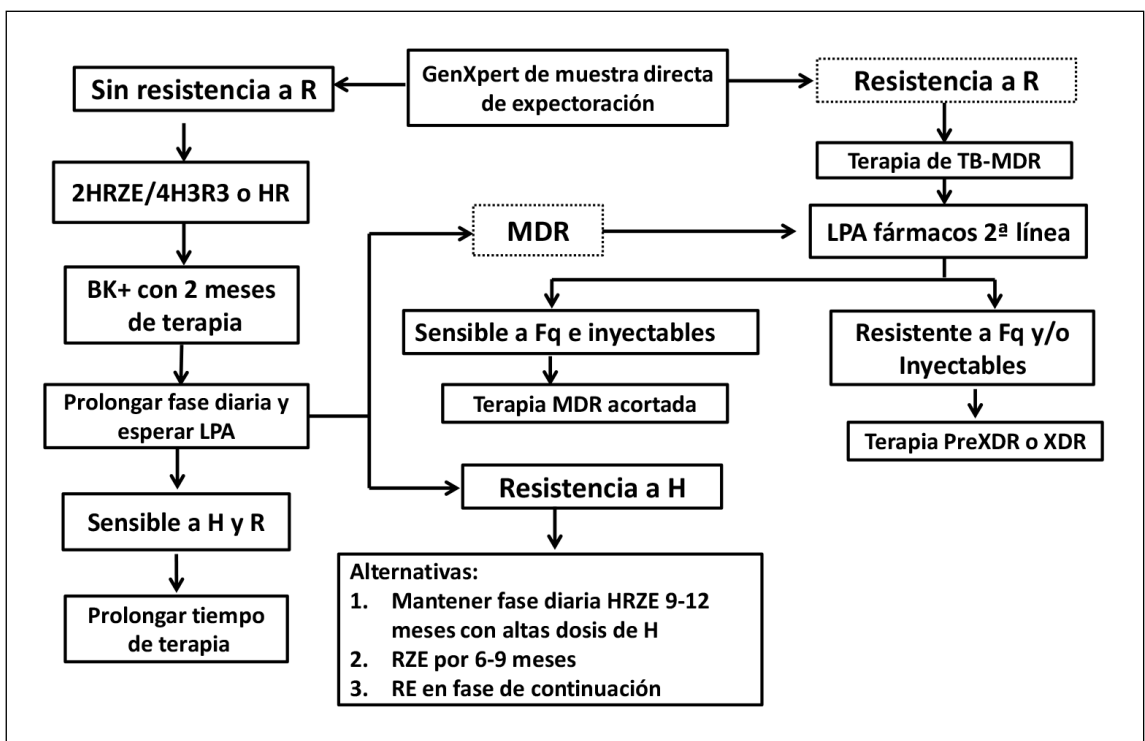


Figura 2. Propuesta de cambios de terapia de tuberculosis según susceptibilidad a fármacos. BK: baciloscopia; E: etambutol; F: Fluoroquinolona; H: isoniácida; LPA: ‘Line Probe Assay’; MDR: MultiDrogoResistente; R: Rifampicina; XDR: Extremadamente DrogoResistente; Z: Pirazinamida; TB tuberculosis.

Agradecimientos

Debemos reiterar nuestro agradecimiento al Dr. José Antonio Caminero Luna por su apoyo para realizar esta capacitación de alto nivel en nuestro país y además por permitirnos utilizar y difundir libremente los contenidos de sus presentaciones.

Bibliografías

- 1.- WHO. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 Update.
- 2.- WHO. Global Tuberculosis report 2017 WHO.
- 3.- MOODLEY R, GODEC TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis. The STREAM trials. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 29-35.
- 4.- AUNG KJ, VAN DEUN A, DECLERCQ E, SARKER MR, DAS PK, HOSSAIN MA, et al Successful 9-month Bangladesh regimen for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuber Lung Dis* 2014; 18: 1180-7.
- 5.- VAN DEUN A, MAUG AK, SALIM MA, DAS PK, SARKER MR, DARU P, et al. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684-92.
- 6.- KUABAN C, NOESKE J, RIEDER HL, AÏT-KHALED N, ABENA FOE JL, TRÉBUCQ A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuber Lung Dis* 2015; 19: 517-24.
- 7.- Xpert MTB/Rif: nueva tecnología para el diagnóstico de la TB y su resistencia a la Rifampicina. Disponible en: www.paho.org/tuberculosis.OPS/OMS 2014 (Consultado: 29 de junio de 2018).
- 8.- WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update, 2013.
- 9.- WHO. Xpert MTB/RIF Implementation Manual. Technical and operational how-to: practical consideration. WHO. 2014.
- 10.- VALLEJO P, RODRÍGUEZ JC, SEARLE A, FARGA V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev. Chil Enferm Respir* 2015; 31: 127-31.

Correspondencia a:

Fabiola Arias M.

Jefe Sección Micobacterias,

Instituto de Salud Pública de Chile.

Av. Marathon 1000, Ñuñoa. Santiago de Chile.

Email: farias@ispch.cl

Esta sección está destinada a difundir las actividades académicas de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, de otras Sociedades afines y de distintos centros de especialidad, así como noticias de interés médico, científico o cultural en general. También acoge las cartas al editor, comentarios y sugerencias de los lectores y toda colaboración que se encuadre dentro de estos objetivos. El Comité Editorial se reserva el derecho de extractar, resumir y titular las cartas que se publiquen, sustrayéndose a cualquier debate con sus corresponsales.

Jornadas de Otoño SER 2018: Imágenes y pulmón

Tradicionalmente iniciamos nuestro año académico con las Jornadas de Otoño que esta vez en su versión N°37, se efectuaron el 6 y 7 de abril del presente año, en las “Termas del Corazón” de San Esteban, V Región, organizada por la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER). Esta actividad societaria permitió, una vez más, concentrar a especialistas provenientes de diversas regiones de nuestro país.

Quisimos reforzar y aplicar lo que es en la medicina actual, el enfoque multidisciplinario de las especialidades. Es por esto que decidimos unirnos a los cultores de una subespecialidad que nos acompañan día a día en la toma de importantes decisiones, diagnósticas y terapéuticas desarrollando tópicos del tema: “Radiología y Pulmón”.

Las jornadas se iniciaron con las palabras de bienvenida de nuestro presidente de la SER, Dr. Hernán Cabello.

Los coordinadores del bloque pediátrico fueron la Dra. Bárbara Walker, pediatra broncopulmonar de la Clínica Alemana, y la Dra. Isabel Fuentealba, radióloga infantil de la Clínica Alemana y del Hospital Luis Calvo Mackenna. Tuvimos como invitada internacional a la Dra. Pilar García Peña, Vicepresidenta de la *International Society of Pediatric Thoracic Imaging* (ISPTI) y Profesora Emérita de las Instituciones Sanitarias Nacionales Españolas, junto a invitados nacionales de diferentes centros de nuestro país.

Aprendimos sobre las indicaciones del ultrasonido en niños, temas tan relevantes como: ¿Cuándo hacer tomografía computarizada (CT) en niños?, actualización de los aportes de la Resonancia Magnética fetal, rol de la radiología intervencional en niños, entre otros interesantes temas.

En el bloque de adultos, los coordinadores

fueron la Dra. Vivianne Agar F., especialista broncopulmonar de la Clínica Alemana, y del Hospital Padre Hurtado y el Dr. Juan Carlos Díaz, radiólogo de la Clínica Alemana. El invitado internacional de este bloque fue el Dr. Santiago Martínez, Profesor de Radiología de la Universidad de Missouri y radiólogo cardiorádico del Hospital de Saint Lukes en Kansas City.

Iniciamos la jornada con una herramienta de uso diario para los médicos broncopulmonares adultos: signos básicos de la TC de alta resolución, y seguimos avanzando con temas muy polémicos y de diversidad de opiniones, como el conocido ‘Nódulo pulmonar subsólido’ cuyo su nacimiento surge en la era de la TC, y que cada día nos vemos enfrentados a tomar una decisión en su manejo. Muy ligado a esto, un tema que es compartido por ambas especialidades y que también ha llevado a su implementación en distintos centros, como lo es la ‘Detección Precoz de Cáncer Pulmonar con TC de baja dosis’.

No puedo dejar de mencionar los mensajes que nos dejaron con el uso de técnicas como PET/CT “más allá de la oncología, “y la presentación de temas como Sarcoidosis, y neumonitis por hipersensibilidad, donde la radiología es una herramienta fundamental para enfocar el diagnóstico.

Quisimos dar un espacio a la participación en conjunto con el expositores, y ello fue realizado en el bloque de casos clínico, tanto pediátrico como adulto, donde la Dra. García Peña, y la Dra. Patricia Bitar, nos mantuvieron entretenidos, participando en forma muy didáctica.

Como parte del programa de las jornadas tuvimos la ‘Conferencia cultural’, que nos permite mirar más allá de la medicina. En esta oportunidad, nuestro charlista invitado fue el Sr. Héctor Velis-Meza periodista, académico universitario, autor de más de 45 libros, sobre lenguaje y costumbres sociales. Nos deleitó con su presentación: “Cómo hablamos los chilenos y cuanto

nos equivocamos al hacerlo”, sesión en la que aprendimos, nos reímos y hubo una enriquecedora interacción con nuestro expositor.

En nuestra cena, agradecemos la participación de cada uno de los invitados, tanto internacionales, como nacionales, que dejaron sus actividades diarias a un lado, para participar con nosotros, entregándonos sus conocimientos, y hacer de estas jornadas una actividad de gran calidad.

Dra. Vivianne Agar F.
*Especialista Broncopulmonar de Clínica
Alemana y Hospital Padre Hurtado.
Coordinadora Adultos de las
37^{as} Jornadas Otoño.*



**Dra. Gisella Borzone
Tassara, Profesora
Titular de Medicina**

El 8 de junio de 2018, en una ceremonia realizada en la Pontificia Universidad Católica de Chile, la ex presidenta de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, Dra. Gisella Borzone Tassara recibió el nombramiento de Profesora Titular de Medicina de esa casa de estudios superiores. Con motivo de este merecido reconocimiento académico a la Dra. Borzone hemos recibido esta carta al editor, que publicamos a continuación.

Estimado Sr. Editor:

Tengo el agrado de informarle que la Dra. Gisella Borzone Tassara, académico del Departamento de Enfermedades Respiratorias de la Pontificia Universidad Católica de Chile, ha sido promovida a la categoría académica de Profesor Titular de la Escuela de Medicina en reconocimiento a su larga y meritoria trayectoria académica en la Institución. La Dra. Borzone realizó su formación de pregrado de medicina en la Universidad de Concepción y el programa de doctorado en bioquímica en la Universidad de Ohio, Estados Unidos, incorporándose el 1º de junio de 1993 como profesora asistente al Departamento de Enfermedades Respiratorias. Durante su estadía en el Departamento, la Dra. Borzone se ha destacado por las actividades de docencia y formación de alumnos de pregrado de medicina, la organización del Laboratorio de Función

Pulmonar de la Red de Salud UC Christus y la planificación y desarrollo de múltiples proyectos de investigación básica de la especialidad. Sus principales cualidades, reconocidas por sus pares, han sido la vocación docente, entereza, honestidad, cercanía, responsabilidad con las tareas asignadas y compromiso con el desarrollo de la investigación básica de la especialidad.

La Dra. Borzone ha realizado clases, seminarios y docencia clínica tutorial dirigida a los alumnos de pregrado de medicina (fisiología, fisiopatología, semiología y clínica), siendo evaluada por los alumnos con calificaciones de excelencia, destacando su cercanía a los alumnos, elevado nivel de conocimientos de la especialidad y destrezas docentes. Su participación en la docencia de postítulo de la especialidad ha estado relacionada con la formación de nuestros residentes en el Laboratorio de Función Pulmonar y la docencia clínica ambulatoria de la especialidad en el Centro de Especialidades Médicas.

La Dra. Borzone ha desarrollado un prestigioso y destacado programa de investigación básica de la especialidad en el Laboratorio de Función Pulmonar y el Centro de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina, adjudicándose desde su incorporación al Departamento cuatro proyectos Fondecyt como investigadora principal:

- 1995-1997. *Caracterización de la respuesta adaptativa de las defensas antioxidantes de los músculos respiratorios a la sobrecarga crónica inducida por enfisema experimental.*
- 1998-2000. *Sobrecarga crónica de los músculos respiratorios. Evaluación de la respuesta de los sistemas antioxidantes.*
- 2003-2006. *Balance proteasas/antiproteasas y cambios en el metabolismo del glutatión en enfisema pulmonar experimental.*
- 2012-2015. *Systemic inflammatory response elicited by bleomycin-induced acute lung injury and gastric fluid-induced acute lung injury: Do species differences in antiprotease liver synthesis influence lung antiprotease protection and severity of chronic damage?*

Además, ha sido co-investigadora de cinco proyectos Fondecyt liderados por otros académicos del Departamento y profesora guía de varios tesis y alumnos de pregrado de medicina en los programas de inmersión en investigación y ayudantes alumnos especiales. Este trabajo se ve reflejado en las múltiples publicaciones nacionales e internacionales que la Dra. Borzone ha preparado como autor principal o co-investigador desde su incorporación a nuestra Institución hace veinte y cinco años.

La Dra. Borzone ha participado activamente en los cursos, talleres, seminarios y congresos organizados por las sociedades científicas de la especialidad en Chile y el extranjero, fue presidente de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias en el período 2002-2003, es miembro del comité editorial de la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias, revisor habitual de publicaciones nacionales de la especialidad y ha formado parte de la comisión evaluadora de proyectos Fondecyt de Conicyt. Durante su trayectoria académica ha recibido alrededor de diez premios de las sociedades científicas de la especialidad en reconocimiento a su línea de trabajo y publicaciones.

Es un agrado y orgullo para los académicos del Departamento comunicar a la comunidad académica y a los profesionales de la salud el merecido reconocimiento académico obtenido por nuestra compañera de trabajo la Dra. Gisella Borzone Tassara, quien ha sido guía y profesor de las generaciones futuras.

Dr. Fernando Saldías Peñafiel

*Departamento Enfermedades Respiratorias.
Pontificia Universidad Católica de Chile.*

El Comité Editorial de la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias del cual forma parte la Profesora Gisella Borzone, la felicita calurosamente por este merecido nombramiento que hace justicia a su brillante trayectoria académica no solo en su institución académica la Pontificia Universidad Católica de Chile, sino en la Medicina Respiratoria y estamos muy complacidos de contar con su valiosísimo aporte y capacidades en las actividades de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

Día Mundial sin tabaco

Este día, que se celebra anualmente cada 31 de mayo, fue instituido por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1988, su objetivo es concientizar a la población mundial sobre los efectos nocivos del tabaco y promover la implementación de políticas públicas eficaces para disminuir su consumo, esta campaña es encabezada principalmente por los Ministerios de Salud de cada país. Desde su instauración, cada año se elige un tema central para desarrollar en todos los países miembros de la ONU, este año el lema es “Fumar daña tu corazón”.

La OMS cada 31 de mayo promueve que toda persona en el mundo realice una pausa en el consumo de tabaco durante 24 horas, cualquier persona puede participar de la celebración realizando dicha pausa o ayudando a otra para que lo haga. La OMS publica anualmente una serie de materiales promocionales conmemorativos del Día Mundial sin Tabaco en su página web oficial, (así como también ONU y OPS), se pueden descargar pósters, folletos e imágenes. El día mundial sin fumar desde su origen ha sido replicado en otras áreas de la salud, ya que su contribución en el control del tabaco ha sido importante.

Dra. María Paz Corvalán Barros

Coordinadora Comisión de Tabaco, SER.

Filial V Región

Los días 11 y 12 de mayo de 2018, se realizó en 5° Curso : “Problemas frecuentes en enfermedades respiratorias” en el Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, este curso estuvo dirigido por la Dra. Mónica Gutiérrez y la Dra. Mirtha Reyes, y tuvo una asistencia de 141 profesionales de la salud.

Participación de la filial en la V Feria Antitabaco en el Día Mundial sin Tabaco

En el marco de la celebración del Día Mundial sin Tabaco, que se conmemoró el 31 de mayo, se realizó la V Feria Antitabaco, organizada por las Universidades de Valparaíso y Andrés Bello, en colaboración con la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias y otras instituciones públicas y sociales.

La V Feria Comunitaria de Cultura Antitabaco, que contó este año con la participación de la Municipalidad de Viña del Mar y la Seremi de Salud, se realizó en la Plaza O'Higgins de Viña del Mar y consideró la habilitación de una serie de módulos destinados a informar y concientizar a los jóvenes, y también a los adultos en general, sobre los nocivos efectos que para la salud tiene el hábito tabáquico.

Pese a que en marzo de 2013 comenzó a regir en Chile la Ley N° 20.660, que aumentó las restricciones al consumo, venta y publicidad de tabaco, Chile aún se encuentra entre los cinco países más fumadores del mundo. Las cifras son alarmantes. El 40% de los jóvenes de nuestro país fuma de manera habitual y las adolescentes chilenas de entre 13 y 15 años ostentan el lamentable récord de ser las que más cigarrillos fuman entre sus pares a nivel mundial.



“Los estudiantes preparan durante el primer semestre esta feria que muestra a la población los efectos del tabaquismo. La filial V Región de la SER, siempre ha estado presente en este evento”, comentó la Dra. Mónica Gutiérrez Clavería, presidenta Filial V Región de la SER. En la fotografía están de izq a der las Dras. Mónica Gutiérrez y Claudia Valenzuela.

26° Jornadas de Invierno 2018

Las 26° Jornadas de Invierno, tituladas “Manejo actualizado del paciente respiratorio agudo y crónico, se efectuaron los días 8 y 9 de junio de 2018, en el Hotel Intercontinental, Vitacura. Su coordinación estuvo a cargo de los Drs. Andrea Bustamante y Nicolás Johnsonn, tuvieron una asistencia de 194 médicos especialistas, medicina general y profesionales de la salud. Los temas de Medicina Respiratoria se distribuyeron en 6 módulos: EPOC, Radiología de tórax, Enfermedades Pulmonares Intersticiales, Bronquiectasias y Asma. En tanto que los 6 mó-

dulos que abordaron temas pediátricos fueron: Infectología, Inmunología, Medio Ambiente y Vida Sana, Fibrosis Quística y Bronquiolititis, Función Pulmonar y Vía aérea-Patología otorrinolaringológica.

11° Congreso ALAT 2018 realizado en Ciudad de México

La Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) llevó a efecto su 11° Congreso ALAT. Este fue realizado en el Centro de Convenciones Citibanamex de la Ciudad de México, durante los días 27 al 30 de julio de 2018.

Este magno evento científico Latinoamericano reunió alrededor de 2.000 asistentes, entre neumólogos adultos y pediátricos, cirujanos de tórax, fisioterapeutas, kinesiólogos y enfermeras, entre otros profesionales de patología respiratoria. También, convocó a un total de 250 profesores provenientes de toda Latinoamérica, Estados Unidos y Europa, que compartieron sus conocimientos. Se presentó un total de 556 trabajos de investigación de toda Latinoamérica y fueron premiados los dos mejores de cada uno de los 16 departamentos científicos de la ALAT, de los cuales dos eran de Chile y cuyos primeros autores fueron los Drs. Francisco Arancibia y César Maquilón.

La ceremonia inaugural del 11° Congreso ALAT fue encabezada por el Secretario de Salud de México, José Narro Robles. El Dr. Andrés Palomar dio cuenta de la extensa labor realizada durante su período como presidente de la ALAT junto a la mesa directiva. Finalmente, se hizo la entrega de un merecido reconocimiento a los doctores Moisés Selman y Eulo Lupi por su destacada trayectoria en la medicina respiratoria.

El Dr. Juan Carlos Vásquez, Presidente del



De izquierda a derecha, Dr. Mark Cohen (Vicepresidente), Dr. Miguel Ángel Bergna (Tesorero), Dr. Gustavo Zabert (Presidente), y Dr. Francisco Arancibia (Secretario Ejecutivo).



De izquierda a derecha, Dr. Mark Cohen, Dr. Jorge Salas, Dr. Francisco Arancibia, Dr. Gustavo Zabert, Dr. Andres Palomar, Dr. Alejandro Casas, Dr. Juan Carlos Vasquez y Dr. Miguel Ángel Bergna.

Fotografías en el stand SER del 11º Congreso ALAT



Drs. Karen Czychke, Alejandro Díaz y Laura Mendoza.



Drs. Ricardo Tobar, Carlos Peña, Alvaro Undurraga y Hernán Cabello.

Congreso ALAT 2018, destacó el alto nivel académico del programa científico que incluyó 11 cursos para posgraduados, 70 simposios y 400 conferencias que abordaron los últimos avances en medicina respiratoria.

La SER instaló un stand en el centro de convenciones, que fue un lugar de encuentro para sus miembros durante este congreso.

A partir de julio de 2018, varios miembros de la SER se integraron al trabajo de la ALAT. Así, el Dr. Francisco Arancibia ingresó a la mesa directiva central, el Dr. Sebastián Fernández-Bussy asumió como Director del Departamento científico de endoscopia respiratoria, el kinesiólogo Rodrigo Torres como director del departamento científico de cuidados respiratorios y el Dr. Matías Florenzano como vicedirector del departamento científico de enfermedades intersticiales.

La nueva mesa directiva ALAT 2018-2020 quedó conformada por el Dr. Gustavo Zabert (Presidente), Dr. Mark Cohen (Vicepresidente), Dr. Andrés Palomar (Ex -presidente), Francisco Arancibia (Secretario Ejecutivo) y Dr. Miguel Ángel Bergna (Tesorero).

Filial VIII Región

El 6 de julio de 2018, realizó las Primeras Jornadas de Actualización de Atención Primaria, en el auditorio del Hospital Regional Dr. Guillermo Grant Benavente.

Incorporación de nuevos socios

Recibimos cordialmente a los nuevos socios y los invitamos a incorporarse a las actividades regulares de la Sociedad.

Abril 2018: Dra. Cecilia Amigo, Dra. Paulette Andino, Dr. Francisco Cano y Dra. Daniela Soto.

Junio 2018: Klga. Victoria Danei.

Julio 2018: Klgo. Gabriel Medina y Klgo. Daniel Pérez.

Asamblea Ordinaria de CONACEM

Esta asamblea ordinaria de CONACEM, se celebró en la sede del Colegio Médico de Santiago el 31 de mayo de 2018. A continuación se presenta un resumen de la cuenta presentada en esa reunión por el Dr. Lorenzo Naranjo Tapia, presidente de la Corporación y a la que asistieron presidentes y representantes de los comités de certificación de las diversas especialidades, como también de los organismos constitutivos de CONACEM, a saber, Asociación de Facultades

de Medicina de Chile (ASOFAMECH), Colegio Médico de Chile, Sociedades Científicas y Academia Chilena de Medicina.

Actualmente el comité ejecutivo de CONACEM está constituido de la siguiente forma:

Presidente: Dr. Lorenzo Naranjo T.
Vicepresidente: Dr. Marco Bustamante Z.
Secretario: Dr. Mauricio Osorio U.
Tesorero: Dr. Hernán Chamorro B.
Secretario Ejecutivo: Dr. Luis Hervé A.

El Directorio actual de CONACEM está conformado por los siguientes miembros en representación de las instituciones que se indican a continuación.

Representantes de ASOFAMECH

Drs. Alex Arroyo Meneses, Humberto Guajardo Saíenz, Enrique Roncone Ditzel y Pedro Uribe Jackson.

Representantes del Colegio Médico de Chile A.G.

Drs. Hernán Chamorro Balart, Lorenzo Naranjo Tapia, Mauricio Osorio Ulloa y Carlos Carvajal Hafemann.

Representantes de las Sociedades Científicas

Drs. Marco Bustamante Zamorano, Gilberto González Vicente, Miguel Méndez Espínola y Enrique Oyarzún Ebensperger.

Representante Academia Chilena de Medicina

Dr. José Manuel López Moreno.

Tabla 1. Actividad de CONACEM desde su creación en 1984 hasta 2017

• Total Postulaciones	16.869 (100%)
• Total Certificaciones	13.918 (82,5%)
– Profesor Universitario*	1.005 (7,3%)
– Programa Universitario	6.923 (50,0%)
– Adiestramiento en Práctica	4.741 (34,2%)
– Formación en Extranjero	1.170 (8,5%)

*Esta vía de certificación no rige desde 2005.

Tabla 2. Postulaciones y Certificaciones en el año 2016

Vía	Postulaciones n (%)	Certificaciones n
Prog. Universitario	123 (39)	103
Adiestramiento en práctica	133 (43)	85
Formación en el extranjero	56 (17)	88
Chilenos	9 (2)	34
Extranjeros	47 (15)	54
Total	312 (100)	276

Tabla 3. Postulaciones y certificaciones en el año 2017

Vía	Postulaciones n (%)	Certificaciones n (%)
Prog. Universitario	105 (7)	86 (24)
Adiestramiento en práctica	71 (4)	114 (31)
Formación en el extranjero	1.423 (89)	162 (45)
Chilenos	289 (18)	Certificados 362 (71)
Extranjeros	1.134 (71)	Rechazados 48 (29)
Total	1.599 (100)	Examinados 510 (100)

Tabla 4. Evaluaciones por examen escrito y práctico 2016 y 2017

Examen	Postulantes n	Aprobados n (%)	Reprobados n (%)
Escrito 2016	270	210 (78)	60 (22)
Páctico 2016	156	142 (91)	14 (9)
Escrito 2017	758	422 (56)	326 (44)
Práctico 2017	212	186 (88)	26 (12)

Del análisis de las tablas se puede concluir que CONACEM enfrenta a contar de 2017 un gran número de postulantes a certificación formados en el extranjero. Muchos de ellos se han acogido a la ley que permite certificar la especialidad que obtuvieron en el extranjero sin haber aprobado el EUNACOM (examen nacional de competencia en medicina). Además se puede observar que quienes aprueban el examen teórico generalmente aprueban el examen práctico.

Certificación de nuevas especialidades

Resolución n° 549 del MINSAL autoriza a CONACEM certificar otras 23 especialidades que se suman a las 24 previamente autorizadas. La resolución exenta n° 161 amplía autorización para certificar Diabetología, Gastroenterología, Genética clínica y Hematología. Están aún pendientes: Radioterapia oncológica, Medicina materno-fetal, Ginecología pediátrica y de la adolescencia, Medicina reproductiva, Microbiología clínica, Reumatología Pediátrica. Se aprobaron como especialidades derivadas: Cirugía digestiva, Medicina del deporte y Neurorradiología diagnóstica y terapéutica.

Nuevo reglamento para evaluar reconocimiento de especialidad obtenida en el extranjero y que carecen de título chileno de médico-cirujano

Se estableció un registro propio para esta modalidad y el certificado señala expresamente: “para ejercer su profesión exclusivamente en la especialidad o subespecialidad señalada y solo para el sector público de salud según Ley 20.985. En 2017 diez postulantes acogidos a esta ley fueron certificados.

Modernización de Conacem

El presidente de CONACEM hizo una mención especial al artículo editorial que publicó sobre este tema por invitación en la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias 2017; 33 (4): 272-4.

Desafíos futuros

CONACEM debe lograr realizar la evaluación de los numerosos postulantes a certificación en los plazos estipulados. Para ello los comités deben revisar los antecedentes de los postulantes en plazos acotados, establecer dos fechas para los exámenes teóricos, conseguir un mayor número de profesores examinadores para los exámenes prácticos, incorporando activamente a los centros universitarios de provincia. Además se sugiere considerar utilizar el “OSCE” (*Objective Structured Clinical Examination*) en las especialidades en que sea posible.

Se debe comenzar la descentralización de CONACEM lo que permitiría: a) incorporar un mayor número de profesores universitarios a las labores de CONACEM; b) acercar CONACEM a los lugares donde se encuentran los postulantes a la certificación; c) mejorar la evaluación, opinión y percepción del gremio médico sobre CONACEM. Se empezaría con un plan piloto en la ciudad de Concepción.

En la asamblea se discutió la posibilidad de llevar a cabo el proceso de recertificación de especialidades en 2019. Sin embargo, se consideró que debería ser prioritario completar el proceso de las evaluaciones para decidir sobre el gran número de certificaciones pendientes. Además se estimó prudente esperar cuáles serán las directrices que deberá emitir el MINSAL sobre los criterios en que se fundamentará la reacreditación y confrontarlos con los criterios de reacreditación propuestos y discutidos en CONACEM.

Dr. Manuel Oyarzún Gómez

Presidente,

Comité de Enfermedades Respiratorias,
CONACEM

Panel sobre tabaquismo en la Academia Chilena de Medicina

El 4 de abril se llevó a efecto un panel sobre tabaquismo en la sesión inaugural del año académico 2018 de Academia Chilena de Medicina, en la que participaron miembros de la Comisión de Tabaco de la SER. El panel se tituló: “Consumo de Tabaco en Chile: ¿Es posible acelerar su control y prevención?” Luego de una introducción realizada por el coordinador del panel y académico de número Dr. Manuel Oyarzún G. los panelistas invitados miembros de la SER, expusieron los siguientes temas:

- I. Efectos en la salud del consumo de tabaco a cargo del Dr. Sergio Bello S.
- II. Antecedentes epidemiológicos del tabaquismo. Situación de Chile, presentado por el Dr. Gonzalo Valdivia C.
- III. Guías chilenas de práctica clínica para el tratamiento del tabaquismo 2017, presentado por la Dra. María Paz Corvalán B.

La sesión a la que asistió especialmente invitado el Dr. Hernán Cabello, presidente de la SER, continuó con una animada discusión y comentarios y finalizó con la donación a la biblioteca de la Academia Chilena de Medicina de un ejemplar de la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias dedicada íntegramente al tabaquismo (Rev Chil Enferm Respir 2017; 33 (3): 158-255).

Ulteriormente la Academia Chilena de Medicina solicitó la colaboración de todos los participantes en el panel para elaborar un poster sobre tabaquismo, el cual fue instalado en la ventana de la Estación Bellas Artes del Metro perteneciente

al Instituto de Chile, en junio de 2018. Esta fue una acción conjunta de la Academia Chilena de Medicina y la Comisión de tabaco de la SER destinada a difundir los efectos nocivos del tabaquismo en la comunidad.

Reunión en MINSAL sobre riesgos de las erupciones volcánicas en Chile

El Ministerio de Salud (MINSAL) convocó el 15 de mayo a una reunión de especialistas multidisciplinarios para discutir sobre los riesgos de las erupciones volcánicas en nuestro país. En representación de la SER fue invitado a esta reunión el Dr. Manuel Oyarzún, coordinador de la Comisión de Contaminación Ambiental, entre los presentes estaba también el Dr. Ricardo Sepúlveda M. En relación a la emergencia que se vive en el entorno del volcán Nevados de Chillán se discutió sobre el tipo de mascarillas recomendables para usar en exposiciones a erupciones volcánicas. En esa oportunidad el representante de la SER resumió a los presentes y entregó a la Sra. Paola Pontoni, jefa del Depto. de Gestión del riesgo en emergencias y manejo de desastres del MINSAL, una copia del artículo publicado en la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias por E. Grob, M. Oyarzún y cols. que analiza los efectos nocivos para la salud respiratoria de las emisiones volcánicas a propósito de la erupción del Cordón del Caulle en junio de 2011 (Rev Chil Enferm Respir 2012, 28:294-301) para que fuese considerado en la elaboración de recomendaciones a los centros de atención primaria y a la comunidad afectada.

Guía de Requisitos para los Manuscritos*

Extractada de las «Normas de Publicación para los autores»

Debe ser revisada por el autor responsable, marcando su aprobación en cada casillero que corresponda.

Todos los autores deben identificarse y firmar la página de Declaración de la responsabilidad de autoría. Ambos documentos fotocopiados o recortados deben ser entregados junto con el manuscrito

- ☐ 1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de esta Revista.
- ☐ 2. El texto está escrito con letra 12 a doble espacio, en hojas tamaño carta, enumeradas.
- ☐ 3. Respeta el límite máximo de longitud permitido por esta Revista: 15 páginas para los «Artículos de Investigación»; 10 páginas para los «Casos Clínicos»; 15 páginas para los «Artículos de Revisión»; 5 páginas para «Cartas al Editor».
- ☐ 4. Incluye un resumen de hasta 250 palabras, en castellano y en inglés.
- ☐ 5. Las citas bibliográficas se presentan con el formato internacional exigido por la Revista.
- ☐ 6. Incluye como referencias sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas pueden incluirse como citas bibliográficas únicamente cuando están publicados en revistas de circulación amplia.
- ☐ 7. Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en «Material y Métodos» se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en seres humanos, se debe identificar a la institución o el comité de ética que aprobó su protocolo.
- ☐ 8. El manuscrito fue organizado de acuerdo a las «Normas de Publicación para los autores» y se entrega 2 copias de todo el material, incluso de las fotografías.
- ☐ 9. Las tablas y figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
- ☐ 10. Si se reproducen tablas o figuras tomadas de otras publicaciones, se proporciona autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
- ☐ 11. Las fotografías de pacientes y las figuras (radiografías, TAC u otros.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.
- ☐ 12. Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax: _____ E-mail: _____

* Según recomendación de ACHERB (Asociación Chilena de Editores de Revistas Biomédicas).

DECLARACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA*

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores de manuscritos. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, se pueden agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, para lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna «Códigos de Participación» anoto personalmente todas las letras de códigos que designan/identifican mi participación en este trabajo, elegidas de la siguiente tabla:

Tabla: Códigos de Participación

a	Concepción y diseño del trabajo	f	Aprobación de su versión final
b	Recolección/obtención de resultados	g	Aporte de pacientes o material de estudio
c	Análisis e interpretación de datos	h	Obtención de financiamiento
d	Redacción del manuscrito	i	Asesoría estadística
e	Revisión crítica del manuscrito	j	Asesoría técnica o administrativa
		k	Otras contribuciones (definirlas)

Conflicto de intereses: No existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito (ver Editorial Rev Chil Enf Respir 2005; 21: 145-8). Si existiera, será declarado en este documento y/o explicado en la página del título, al identificar las fuentes de financiamiento.

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR

CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

* Acoge recomendación de la WAME (World Association of Medical Editors).

Normas de Publicación para los Autores

La Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias es una publicación destinada a la difusión del conocimiento de las enfermedades respiratorias en sus aspectos médicos y quirúrgicos en adultos y niños. Los manuscritos deben ser preparados de acuerdo a las normas detalladas a continuación que se encuentran dentro de los requerimientos de las revistas biomédicas internacionales^{1,2}.

Sólo se aceptará trabajos inéditos en Chile o en el extranjero. Todos los trabajos de la revista serán de su propiedad y podrán ser reproducidos sólo con la autorización escrita del editor. El comité editorial se reserva el derecho de aceptar o rechazar los trabajos enviados a publicación.

Los originales deben escribirse en español en hoja de tamaño carta con letra de molde tamaño 12 en doble espacio, con un margen izquierdo de 4 cm.

El autor debe enviar el original y dos copias del manuscrito junto a una copia en CD (en programa Word) acompañados de una carta al editor, dirigidos a Santa Magdalena 75, oficina 701. Providencia, Región Metropolitana, Chile. Email: ser@serchile.cl indicando en cuál de las siguientes categorías desea que se publique su artículo.

Trabajos originales: Trabajos de investigación clínica o experimentales. Su extensión no debe sobrepasar las 15 páginas.

Actualizaciones: Se trata de revisiones de temas que han experimentado un rápido desarrollo en los últimos años, en los cuales el autor ha tenido una importante experiencia personal. Su extensión no debe sobrepasar las 15 páginas tamaño carta.

Casos Clínicos: Corresponden a comunicaciones de casos clínicos cuyas características sean interesantes y signifiquen un aporte docente importante a la especialidad.

Tuberculosis: Sección dedicada a la puesta al día en esta enfermedad en aspectos clínicos epidemiológicos, de laboratorio o de tratamiento.

Panorama: Sección dedicada a comunicar a los socios diferentes noticias de interés de la especialidad. Incluye además, el obituario y las cartas a editor.

La Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias respalda las recomendaciones éticas de la declaración de Helsinki relacionadas a la investigación en seres humanos. El editor se reserva el derecho de rechazar los manuscritos que no respeten dichas recomendaciones. Todos los trabajos deben establecer en el texto que el protocolo fue aprobado por el comité de ética de su institución y que se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos del estudio o de sus tutores, si el comité así lo requirió.

Cuando se trate de trabajos en animales, debe describirse los procedimientos quirúrgicos realizados en ellos, el nombre, la dosis y la vía de administración del agente anestésico empleado. No debe usarse como alternativa de la anestesia un agente paralizante, estos últimos deben administrarse junto con el anestésico.

En todas estas categorías, el título del trabajo, los nombres, apellidos de los autores, su procedencia y dirección deben anotarse en una primera hoja separada, cite la

fuelle de financiamiento si la hubiere. Anote una versión abreviada del título de hasta 40 caracteres, incluyendo letras y espacios, para ser colocada en cada una de las páginas que ocupará su trabajo en la revista. Los artículos originales, revisiones y casos clínicos deben incluir además un resumen presentado en una hoja separada y con una extensión máxima de 250 palabras, que debe contener el objetivo del trabajo, los hallazgos principales y las conclusiones. Debe acompañarse además de un resumen en inglés encabezado por el título del trabajo en ese mismo idioma.

El orden del manuscrito debe ser el siguiente: título, resumen en inglés, resumen en español, texto, agradecimientos, referencias, tablas y leyendas de las figuras. Numere las páginas en forma consecutiva, comenzando por la página que tiene el título. Coloque la numeración en el extremo superior derecho de cada página.

Las pautas a seguir en los artículos originales son las siguientes:

INTRODUCCIÓN

Debe tenerse claramente establecido el propósito del artículo y las razones por las cuales se realizó el estudio. Se recomienda colocar sólo los antecedentes estrictamente necesarios sin revisar el tema en extenso.

MÉTODO

Debe contener una descripción clara del material de estudio, y de los controles, cuando estos son necesarios. Debe identificarse los métodos y los equipos, colocando el nombre del fabricante y su procedencia entre paréntesis. Los procedimientos deben estar descritos en forma que permita su aplicación a otros investigadores. En caso de técnicas de otros autores, se debe proporcionar las referencias correspondientes.

RESULTADOS

Deben ser presentados en una secuencia lógica en el texto, al igual que las tablas e ilustraciones. No repita en el texto todos los datos de las tablas e ilustraciones, sino que enfatice o resuma las observaciones más importantes.

COMENTARIOS

Destaque los aspectos más novedosos e importantes del estudio y sus conclusiones sin repetir en detalles los datos de los resultados.

Cuando se justifique, incluya en el comentario las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones, relacione las observaciones con las de otros estudios relevantes y asocie las conclusiones con los propósitos del estudio. Evite aseveraciones que sus datos no permitan fundamentar, referencias a su prioridad en haber obtenido estos resultados y aludir a otros trabajos no concluidos. Plantee nuevas hipótesis cuando sea necesario.

AGRADECIMIENTOS

Si el autor lo estima necesario, puede incluir una frase de agradecimientos a personas o entidades que hayan contribuido en forma directa e importante al trabajo. Se recomienda como frase de encabezamiento: los autores agradecen a...

REFERENCIAS

Deben hacerse en orden de aparición en el texto, siguiendo la nomenclatura internacional: apellidos seguido de las iniciales de los nombres de los autores, título del artículo, título abreviado de la publicación, año, volumen y página inicial y final, según se señala en el ejemplo: Alonso C, Díaz R. Consumo del tabaco en un grupo de médicos de la V Región. *Rev Med Chile* 1989; 117: 867-71.

En el caso de textos, éstos serán citados en la siguiente forma: apellidos, iniciales del nombre del autor, título del texto, editorial, ciudad, estado, país y año de la publicación. Ejemplo: West J B. *Pulmonary Physiology. The essentials*. Williams and Wilkins Co. Baltimore, Md, USA, 1978.

Si el número de autores es mayor de 6, coloque los seis primeros autores seguidos de la frase "et al".

En el caso de capítulos en textos: Apellidos e iniciales del o los autores del capítulo. Título del capítulo; y, después de la preposición "en", apellido del editor, título del libro (edición si es otra de la primera), ciudad, casa editorial, año y páginas. Ejemplo: Woolcock A. *The pathology of asthma*. En: Weiss E B, Segal M S and Stein M eds. *Bronchial asthma, mechanisms and therapeutics*. Boston Toronto. Little Brown and Co. 1985; 180-92.

Los autores son responsables de la exactitud de las referencias. El máximo de referencias permitido es de 30. Para citar otro tipo de artículos consulte la referencia 2.

En los artículos de revisión (actualización) el número de referencias puede ser mayor a 30.

TABLAS

Deben estar dactilografiadas en hojas separadas y numeradas en forma consecutiva con números árabes. Coloque un título descriptivo a cada una. Cada columna debe tener un encabezamiento corto y abreviado. Coloque los significados de las abreviaturas al pie de la tabla. Identifique si las mediciones estadísticas corresponden a desviación estándar o error estándar.

Omita líneas horizontales y verticales en el interior de las tablas. Se admiten sólo líneas horizontales en el encabezamiento o pie de ellas.

FIGURAS E ILUSTRACIONES

Deben ser hechas en forma profesional con tinta china negra o con computadora con impresora a tinta o láser. Puede enviar el original o fotografía en papel brillante. El tamaño de las fotografías debe ser aproximadamente 12 x 18 cm. Las letras, los números y símbolos deben ser los suficientemente claros para mantenerse legibles con las reducciones a una columna de revista. Las figuras no deben llevar título.

Cada figura debe ser identificada en el dorso con un

número, el nombre del autor principal y tener señalizada la parte superior.

Las microfotografías deben incluir una escala interna y los símbolos, flechas o letras deben contrastar con el fondo.

Si se utiliza fotografías de personas, los sujetos no deben ser identificables o en su defecto deben acompañarse del consentimiento firmado del paciente.

Cite las figuras en forma consecutiva. Si se utiliza figuras publicadas de otros autores, deben acompañarse del permiso del autor y editor.

Las leyendas de las figuras deben escribirse en hoja separada, en forma consecutiva y numeradas arábigamente. En ella debe escribirse lo esencial de la figura y dar una definición de los símbolos, flechas, números o letras empleadas. En las microfotografías anote la tinción empleada y el aumento usado.

Para la publicación de figuras generadas digitalmente se debe consultar las recomendaciones establecidas en la referencia 3.

ABREVIATURAS

Utilice las abreviaturas de acuerdo a las normas señaladas en la referencia 1.

REVISIÓN

Los artículos serán revisados por especialistas designados por el comité editorial. Los autores serán notificados dentro de un máximo de 8 semanas de la aceptación o rechazo del manuscrito, que se le devolverá con las recomendaciones hechas por los revisores. La demora en la publicación dependerá de la rapidez con que devuelva al comité editorial la versión corregida y de la disponibilidad de espacio.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1979; 90: 95-9.

2.- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1988; 108: 258-65.

3.- Cruz E, Oyarzún M. Requisitos para la publicación de figuras generadas digitalmente. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20: 114-8.

4.- Oyarzún M, Aguirre M. Relevancia de las referencias bibliográficas en artículos de revistas biomédicas. *Rev Chil Enf Respir* 2012; 28: 138-42.

SUSCRIPCIONES

Valor de la suscripción anual (4 números).....	\$ 30.000
	(pesos chilenos)
Médicos becados certificados	\$ 24.000
Números separados (sueltos)	\$ 10.000
Suscripción al extranjero.....	US\$ 95
	(dólares USA)

Enviar cheque cruzado y nominativo a nombre de Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Santa Magdalena 75, oficina 701. Providencia. Mayor información en teléfono (562) 231- 6292. E-mail: ser@serchile.cl

ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA RESPIRATORIA

ANOVA : Análisis de varianza	PACO ₂ : Presión alveolar de CO ₂
ACTH : Hormonas adrenocorticotrópica	PaCO ₂ : Presión arterial de CO ₂
ADP, AMP, ATP : Adenosín di, mono y trifosfato	PaP : Presión media de arteria pulmonar
ATPS : Temperatura ambiental, PB y saturado de humedad	Pdi : Presión transdiafragmática
BCG : Bacilo de Calmette-Guérin	PEF : Flujo espiratorio máximo
BTPS : Temperatura corporal, PB y saturado de humedad	Pel : Presión elástica
CaO ₂ : Contenido arterial de O ₂	Pes : Presión esofágica
CVF : Capacidad vital forzada	Ppl : Presión pleural
cpm : Cuentas por minuto	PIM : Presión inspiratoria máxima
cps : Cuentas por segundo	QR : Cuociente respiratorio
CPT : Capacidad pulmonar total	r : Coeficiente de correlación
CRF : Capacidad residual funcional	RIA : Radio inmuno análisis
CVO ₂ : Contenido O ₂ en sangre venosa mixta	Rva : Resistencia de la vía aérea
DLCO : Capacidad de difusión de CO	Rx : Radiografía
DNA, RNA: Ácidos desoxiribonucleico, ribonucleico	SaO ₂ : Saturación arterial de O ₂
DS : Desviación estándar	SDRA : Síndrome de distrés respiratorio del adulto
ECG : Electrocardiograma	t : Prueba de Student
EEG : Electroencefalograma	TBC : Tuberculosis
ELISA : Enzimo inmuno análisis	TAC : Tomografía axial computarizada
ES : Error estándar	Ti : Duración de la inspiración
FR : Frecuencia respiratoria	Ttot : Duración total del ciclo respiratorio
F : Análisis de varianza	ufc : Unidades formadoras de colonias
FEF ₂₅₋₇₅ : Flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de CV	uv : ultravioleta
FEM : Flujo espiratorio máximo	V : Volumen
FIM : Flujo inspiratorio máximo	V' : Flujo aéreo
FIO ₂ : Fracción inspirada de O ₂	Vt : Volumen corriente
Hb : Hemoglobina	V'A : Ventilación alveolar
Hto : Hematocrito	V _E : Ventilación minuto
LCFA : Limitación crónica del flujo aéreo	VRI : Volumen de reserva inspiratoria
ln, log : Logaritmo natural, base 10	VRE : Volumen de reserva espiratoria
n : Número de observaciones	VR : Volumen residual
NS : No significativo	VEF ₁ : Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
p : Probabilidad	VMV : Ventilación máxima voluntaria
PB : Presión barométrica	V'/Q' : Relación ventilación-perfusión
PAO ₂ : Presión alveolar de O ₂	V'O ₂ : Consumo de O ₂
PaO ₂ : Presión arterial de O ₂	VCO ₂ : Producción de CO ₂
P(A-a)O ₂ : Diferencia alvéolo-arterial de O ₂	$\bar{x}$: Promedio

SIMBOLO DE UNIDADES DE MEDICION

Unidades

A : Ampère
Å : Angström
atm : Atmósfera (760 mmHg)
b : Bar
Ci : Curie
cmH ₂ O : cm de agua
Eq : Equivalente
g : Gramo
h : Hora
Hz : Hertz
J : Joule
L : Litro

m : Metro
M : Molar
min : Minuto
mmHg : mm de mercurio
N : Newton
° : Grado
°C : Grado centígrado
°K : Grado Kelvin
Pa : Pascal
rpm : Revoluciones por minuto
s : Segundo
UI : Unidades internacionales
W : Watt

Prefijos

d : Deci- (10 ⁻¹)
c : Centi- (10 ⁻²)
m : Mili- (10 ⁻³)
μ : Micro- (10 ⁻⁶)
n : Nano- (10 ⁻⁹)
p : Pico- (10 ⁻¹²)
f : Fento- (10 ⁻¹⁵)
h : Hecto- (10 ²)
k : Kilo- (10 ³)
M : Mega- (10 ⁶)
G : Giga- (10 ⁹)

