



SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Organo Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica



## CONTENIDO

- Editorial
- Traqueobroncomalacia
- Sialorrea neurogénica infantil y toxina Botulínica
- Caso clínico-radiológico
- Citomegalovirus: modalidades broncopulmonares
- Resección quirúrgica de aspergiloma
- Calendario actividades SOCHINEP

IX Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

XIII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística

VIII Congreso de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica



17 AL 20 DE OCTUBRE

VIÑA del MAR - CHILE

SOLANEP 2012

HOTEL DEL MAR - ENJOY

INVITADOS INTERNACIONALES

- Dra. Hannah Blau
- Dr. Andrew Bush
- Dr. Adnan Custovic
- Dr. Philip Farell
- Dr. Héctor Gutiérrez
- Dr. Fernando Martínez
- Dr. Christian Poets
- Dr. Ricardo Sorensen

PRESIDENTE SOLANEP

Dra. Alejandra Zamorano

PRESIDENTE SOCHINEP

Dr. Daniel Zenteno



TEMAS

- Asma bronquial
- Daño pulmonar crónico
- Dependencias tecnológicas
- Displasia broncopulmonar
- Fibrobroncoscopía
- Fibrosis quística
- Imágenes radiológicas
- Infecciones respiratorias
- Kinesiología
- Patología respiratoria del sueño
- Tuberculosis

Inscripciones:  
**EVENTOTAL Ltda.**  
 Tel: (2) 220 4553 · FAX: (2) 224 1481  
[inscripciones@eventotal.cl](mailto:inscripciones@eventotal.cl)  
 CAMINO EL ALBA 8670 · Las Condes

VALORES INSCRIPCIÓN

	Hasta 15 Agosto	Después 15 Agosto	Secretaría del Congreso
Médico Socio SOCHINEP	90.000CLP / 180USD	110.000CLP / 220USD	120.000CLP / 240USD
Médico No Socio	125.000CLP / 250USD	150.000CLP / 300USD	165.000CLP / 330USD
Becados Neumología Pediátrica	60.000CLP / 120USD	75.000CLP / 150USD	82.000CLP / 165USD
Otros Profesionales Socios	80.000CLP / 160USD	100.000CLP / 200USD	110.000CLP / 220USD
Otros Profesionales No Socios	100.000CLP / 200USD	125.000CLP / 250USD	137.000CLP / 275USD

[www.solanep.org](http://www.solanep.org)



SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

VOLUMEN 7

Nº 1 - MARZO 2012

PÁGINAS 1-38

Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

---

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica, órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, publica artículos relevantes con la Salud Respiratoria Infantil y del Adolescente; dirigida principalmente a médicos generales, familiares, pediatras, subespecialistas en medicina respiratoria, kinesiólogos y enfermeras, con especial interés en aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados a nuestra sección y selecciona aquellos que brindan temas de revisión, controversia o actualidad científica. Nuestro propósito es difundir conceptos actuales y herramientas clínicas para una práctica médica adecuada con nuestros pequeños pacientes.

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

## Revista Neumología Pediátrica (Neumol Pediatr)

### Editor Responsable

**Dr. Luis Enrique Vega-Briceño**  
Pediatra Broncopulmonar  
Hospital Padre Hurtado  
Universidad del Desarrollo  
Santiago, Chile.  
levega@udd.cl

### Cuerpo Editorial

**Dr. José A. Castro-Rodríguez**  
Pediatra Broncopulmonar  
Profesor Auxiliar  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Santiago, Chile.

**Dra. Ilse Contreras**  
Pediatra Broncopulmonar  
Hospital Padre Hurtado  
Santiago, Chile.

**Dr. Luis Miguel Franchi**  
Neumólogo Pediatra  
Pediátras Asociados  
Lima, Perú.

**Dr. Cristián García**  
Radiólogo Infantil  
Profesor Titular de Radiología  
Departamentos de Radiología y  
Pediatria Pontificia Universidad  
Católica de Chile  
Santiago, Chile.

**Dr. Manuel Gutiérrez**  
Neumólogo Pediatra  
Profesor Asociado de Pediatría  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Lima, Perú.

**Dra. Viviana Lezana**  
Pediatra Broncopulmonar  
Profesor Auxiliar  
Universidad de Valparaíso  
Hospital Auxiliar.  
Hospital Doctor Gustavo Fricke  
Valparaíso, Chile.

**Dr. Carlos Rodríguez**  
Neumólogo Pediatra  
Bogotá, Colombia.

**Dr. Iván Stand**  
Neumólogo Pediatra  
Clínica de los Andes ISS  
Docente Universidad del Norte  
Barranquilla, Colombia.

**Dr. Renato Stein**  
Neumólogo Pediatra  
Departamento de Pediatría, Pontificia  
Universidad Católica de Río Grande  
Porto Alegre, Brasil.

**Dr. Alejandro Teper**  
Neumólogo Pediatra  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez  
Buenos Aires, Argentina.

**Dr. Santiago Vidaurreta**  
Neumólogo Pediatra  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez  
Buenos Aires, Argentina.

### Producción:

**EDITORIAL iku**

María Cristina Illanes  
212 6384 - (09) 225 1534  
E-mail: mcristina@editorialiku.cl

---

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

2012 Volumen 7 Número 1 Páginas 1-38

## CONTENIDO/CONTENTS

### EDITORIAL

Dr. Daniel Zenteno .....	4
Dra. Alejandra Zamorano .....	5

### ARTÍCULO ORIGINAL

Traqueobroncomalacia en niños. Dr. José Perillán .....	6
---	---

### CASOS CLÍNICOS

Sialorrea neurogénica infantil y el manejo con la toxina Botulínica: revisión de la literatura y reporte del caso de un niño con traqueostomía y ventilación mecánica crónica. Dr. S. Chahuán, Dra. T. Espinoza-Palma, Dr. L. Cruzat, D. Saumann Jeldres, Dra. L. Berna .....	13
Caso clínico-radiológico. Dr. Julio Maggiolo, Dra. Lilian Rubilar .....	19
Citomegalovirus: modalidades broncopulmonares de presentación. Dr. Julio Maggiolo, Dra. Lilian Rubilar, Dr. Ricardo Kogan .....	24
Resección quirúrgica de aspergiloma en paciente inmunosuprimido: presentación de un caso clínico. Dr. Jorge García, Dra. Ángela Cardona, Dra. Eliana Gómez, Dra. Andrea Parra .....	30
Calendario actividades SOCHINEP 2012 .....	34

## EDITORIAL

Estimados socios, colegas y amigos:

El año 2011 puede ser calificado como un año de éxitos para nuestra sociedad. En mayo se concretaron las VII Jornadas para especialistas "Manifestaciones respiratorias en el niño con limitaciones neurológicas", contando con 189 profesionales inscritos del área de la salud; superando ampliamente las expectativas planteadas por la organización.

En septiembre culminó el curso e-learning internacional de neumología pediátrica en red. Su alto nivel académico, connotación internacional, alto interés de la comunidad respiratoria Chilena-Latinoamericana (más de 3.500 inscritos de 21 países participantes) y experiencia previa de 2 cursos on line, nos han permitido posicionarnos como referentes en este tipo de estrategia de educación continua. De hecho, a solicitud de distintos grupos de profesionales, universidades y neumólogos se realizará un relanzamiento del curso con algunas modificaciones y/o complementos sugeridos por nuestra Directiva y los mismos participantes.

En octubre, se realizó el congreso Chileno de Neumología Pediátrica, en el cual sus temas principales fueron las infecciones respiratorias y el asma bronquial. El balance fue positivo: contamos con 239 inscritos, con docentes de gran prestigio académico y con asistencia de colegas de distintos países de Latinoamérica y Centroamérica.

Finalmente, en Diciembre se eligió a la nueva Directiva, mediante un sistema de votación abierta y transparente. Los profesionales electos poseen una mezcla de experiencia, motivación y entusiasmo que permitirá a esta Directiva actuar con gran dinamismo a fin de concretar nuestros sueños y proyectos.

El gran desafío para el 2012 es el "IX congreso de la sociedad Latinoamericana de neumología pediátrica, XIII congreso Latinoamericano de fibrosis quística, y el VIII congreso de la sociedad Chilena de neumología pediátrica". Por primera vez, nuestra sociedad realizará un evento de alta magnitud fuera de la capital, eligiéndose Viña del Mar como sede, al considerarse su belleza, tradición folclórica y despliegue académico. Contamos con una interesante y variada malla programática; con docentes internacionales, latinos y chilenos de renombre en distintos temas respiratorios infantiles. El esfuerzo será inmenso y las expectativas altas, por lo cual los invitamos desde ya a preparar sus investigaciones, a programarse para asistir y participar activamente en esta gran fiesta académica latinoamericana que tendrá lugar del 17 al 20 de octubre de 2012, en el Hotel del Mar en Viña del Mar, Chile.

Se mantendrá la continuidad de las reuniones clínicas mensuales, este año todas se realizarán en el Hotel Plaza el Bosque (Ebro 2828, Las Condes). Éstas han demostrado ser fundamentales para cumplir con los objetivos de SOCHINEP, pues nos permiten compartir experiencias clínicas entre los diferentes grupos de respiratorio pediátrico de nuestro país.

Nuestra revista, órgano oficial de SOLANEP, se ha independizado de la empresa farmacéutica; siendo éste un paso difícil, que amerita un proceso de madurez y crecimiento constante para permitir mantenernos actualizados en los temas más importantes de nuestra especialidad. Invitamos a nuestros socios, colegas y amigos, tanto chilenos como latinoamericanos, a enviar sus artículos de revisión y casos clínicos. Para este año tenemos proyectado trabajar fuertemente con el sistema de comisiones sobre temas respiratorios específicos, implementar iniciativas de discusión de casos en red que benefician a los clínicos de todos nuestro largo Chile y fortalecer nexos con sociedades científicas afines.

Finalmente, en nombre de nuestra Directiva, queremos hacer una invitación a participar activamente de nuestra SOCHINEP, una invitación a creer en nuestros proyectos, una invitación a aportar y crecer con nosotros para lograr aportar con un grano de arena al desarrollo de la salud respiratoria de los niños y niñas de nuestro país.

Saludos cordiales,

Dr. Daniel Zenteno A.  
Presidente SOCHINEP

## EDITORIAL

Queridos amigos y amigas de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP):

Han transcurrido casi 22 años, desde que en 1990 nació un sueño: Crear una sociedad científica que uniera a todos los neumólogos pediatras de Latinoamérica. Sin duda, nuestros países comparten muchas experiencias de vida, muchos aspectos que mejorar en la salud pública, en las condiciones de vida de nuestros pacientes, sus familias y, como latinos, nos dimos cuenta de que la mejor manera de crecer y de aprender unos de otros era trabajando unidos. Ese sueño se concretó con el primer Congreso de Solanep que se realizó en Ciudad de México en el año 1990, bajo la presidencia del Dr. José Karam Bechara.

Luego de ello hemos sido testigos de un crecimiento sostenido en la amistad, en el conocimiento, en nuevos países que se incorporan, en el número de socios que se integran, con Congresos de un nivel académico indiscutible y una oportunidad de forjar cimientos de una amistad firme.

En el último congreso Solanep, celebrado en la hermosa ciudad de Cartagena de India en agosto del 2010, se propuso que nuestros encuentros científicos latinoamericanos fueran cada 2 años, por lo que el próximo congreso sería celebrado a mediados del 2012, siendo Chile propuesto como sede y anfitrión, bajo la organización de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP) y posteriormente, México como anfitrión para el 2014. Para nosotros ha sido un gran honor tal designación y desde esa misma tarde de agosto comenzamos a trabajar para cumplir de la mejor manera este desafío mayor de ser sede por tercera vez para un congreso de Solanep.

Y es así como entre el 17 al 20 de octubre en la Ciudad de Viña del Mar de Chile, en el Hotel del Mar, Enjoy, se realizará nuestro "IX Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, XIII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística, VIII Congreso de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica". Durante 4 días se desarrollarán los principales temas de la neumología pediátrica, como Fibrosis quística, Asma bronquial, Patología del sueño, Kinesiología, Dependencias tecnológicas, Fibrobroncoscopia, Tuberculosis, Imágenes radiológicas, Infecciones respiratorias, Displasia broncopulmonar, Daño pulmonar crónico, Misceláneos, entre otros, además de compartir los proyectos de investigación que se realizan en cada uno de nuestros países.

Entre los invitados internacionales contamos con profesionales de la especialidad de reconocimiento internacional como la Dra. Hannah Blau de Israel, Dr. Andrew Bush de Inglaterra, Dr. Adnan Custovic de Manchester, Dr. Philippe Farrell de Wisconsin, Dr. Héctor Gutiérrez de Birminhham, Dr. Fernando Martínez de Arizona, Dr. Christian Poets de Alemania, Dr. Ricardo Sorensen de New Orleans, además de destacados docentes latinoamericanos y nacionales.

Nuestro congreso, es una oportunidad para mostrar toda la investigación que se realiza en nuestros países y es un estímulo para desarrollar nuevos proyectos, tan importante para seguir mejorando la neumología pediátrica en nuestro continente en beneficio de nuestros pacientes. Queremos apoyar este esfuerzo premiando a los mejores trabajos presentados. Los invitamos a entusiasmarse a enviar todos sus proyectos!

Elegir una ciudad de este hermoso país no fue tarea fácil. Finalmente, Viña del Mar, ciudad jardín, destacada por su belleza, gente amable, con una extensa y hermosa costa, refinada gastronomía abrirá sus puertas en su espléndido Hotel del Mar, Enjoy para compartir 4 días de trabajo y amistad. Podrán recorrer las calles de Valparaíso, ciudad vecina de Viña del Mar, con sus cerros de múltiples colores, que ha sido además hogar de poetas y hoy patrimonio de la humanidad. O también visitar las Viñas de Casablanca, lugar emblemático de la vitivinicultura chilena y mundial, donde podrán aprender como el fruto de la uva se transforma en vinos de excelencia reconocida internacionalmente y degustar su aroma y sabores exquisitos. Los invitamos a asistir a esta hermosa ciudad, a enviar sus trabajos de investigación, a participar activamente en este congreso, nuestro congreso, el de todos los Latinoamericanos.

Saludos cariñosos,

Alejandra Zamorano W.  
Presidente SOLANEP 2010-2012

# Traqueobroncomalacia en niños

Dr. José Perillán<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile. Universidad Finis Terrae.

## TRACHEOBRONCHOMALACIA IN CHILDREN

Tracheobronchomalacia refers to the presence of trachea and bronchi with soft, collapsible walls. Its incidence has been reported from 1:1500 to 1:2500. It can be congenital or acquired. This disease ranges from mild to life threatening. A high clinical suspicion is required for diagnosis, which needs to be confirmed endoscopically. Depending on severity, treatment can include from physical therapy and antibiotics to mechanical ventilation, surgery and tracheostomy, and is based on expert opinion and case series. Prognosis is usually good, with tendency to spontaneous resolution near the 2d year of life.

**Key words:** Tracheobronchomalacia, bronchoscopy, tracheostomy, aortopexy, children.

## RESUMEN

Traqueobroncomalacia se refiere a la presencia de tráquea y/o bronquios cuya pared es blanda y tiene tendencia al colapso. Se ha reportado una incidencia entre 1:1.500 a 1:2.500. Puede ser congénita o adquirida. La severidad de los síntomas varía desde leve a incluso riesgo vital y muerte. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y confirmación endoscópica. El tratamiento está basado en opiniones de expertos y series clínicas y varía según la severidad de los síntomas desde kinesioterapia y antibióticos en los casos más leves hasta ventilación mecánica, traqueostomía y cirugía en los más severos. El pronóstico en general es bueno con tendencia a la resolución espontánea aproximadamente a los 2 años de vida.

**Palabras clave:** Traqueobroncomalacia, broncoscopia, traqueostomía, aortopexia, niños.

## DEFINICIÓN

Malacia deriva del griego "malakia" que significa "blando". Aplicado a medicina se refiere habitualmente a huesos o cartílagos. Traqueomalacia (TM) se define como una debilidad de la pared traqueal, secundaria a una reducción y/o atrofia de las fibras elásticas longitudinales de la pars membranosa o a un daño en la integridad del cartílago. A consecuencia de esto la pared es blanda por lo que la vía aérea tiene tendencia al colapso (Figura 1). Normalmente la vía aérea intratorácica tiende a colapsar en espiración y a dilatarse en inspiración, mientras que la extratorácica tiende a colapsar en inspiración y dilatarse en espiración. Al haber malacia estos fenómenos fisiológicos se agravan<sup>(1)</sup>.

La TM se localiza más frecuentemente a nivel intratorácico por lo que la principal manifestación es la obstrucción al flujo aéreo en espiración. La TM puede comprometer una porción de la tráquea o incluso ser total. Si además hay compromiso bronquial hablamos de traqueobroncomalacia (TBM). Broncomalacia (BM) es la debilidad y tendencia al colapso de uno o más bronquios principales sin compromiso traqueal. Es mucho menos frecuente que la TM y la TBM.

El diagnóstico de las malacias de la vía aérea ha aumentado significativamente los últimos años en relación a una mayor sospecha clínica y a un mayor acceso a técnicas de imágenes y endoscópicas; sin embargo, aún hay poca claridad respecto al tratamiento más adecuado.

## CLASIFICACIÓN

### Primaria o congénita

La TM es la forma más común de anomalía traqueal congénita. Es más frecuente en prematuros pero también se puede encontrar en niños sanos. Se piensa que es secundaria a una inmadurez del cartílago traqueal. Algunos autores han reportado mayor riesgo en el sexo masculino mientras otros no reportan diferencias de género. Se incluyen en este grupo aquellos procesos patológicos que resultan en la formación de una matriz cartilaginosa anormal como policondritis y condromalacia, que terminan en una alteración en la maduración de las fibras de colágeno y una debilidad de los tejidos traqueobronquiales. Además la TM está claramente asociada con la mucopolisacaridosis, como el síndrome de Hunter y el síndrome de Hurler, así como con otros síndromes genéticos (Tabla 1).

La asociación más común es la fístula traqueoesofágica (FTE). En 75% de autopsias de niños con FTE o atresia esofágica (AE) se encuentra traqueomalacia. Algunos autores consideran que la TM sería un estadio inicial del mismo

Correspondencia: Dr. José Perillán T. Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile. Universidad Finis Terrae.  
E-mail: joseperillan@med.uchile.cl



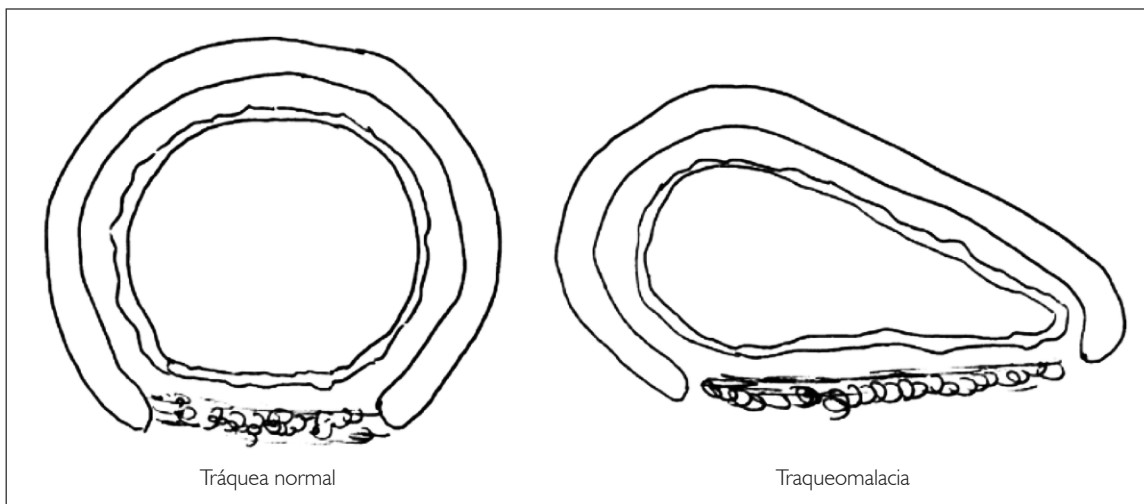


Figura 1.

Tabla I. Condiciones asociadas a traqueobroncomalacia

Primarias (congénitas)	Secundarias (adquiridas)
Recién nacidos sanos (TM primaria o idiopática)	Intubación prolongada
Prematurez	Traqueostomía
Colapso pulsátil con arteria innominada normal	Traqueobronquitis severa
Anormalidades congénitas del cartílago	Condiciones asociadas a compresión
Discondroplasia/condromalacia/condrodisplasia	Vascular
Policondritis	Doble arco aórtico
Síndrome de Ehlers-Danlos	Inserción anormal de la arteria innominada
Síndromes congénitos asociados con TM y TBM	Anomalía de la arteria pulmonar izquierda
Mucopolisacaridosis	Arco aórtico derecho
Síndrome de Hurler	Subclavia derecha aberrante
Síndrome de Hunter	Venas pulmonares dilatadas
Asociación CHARGE	Cardíacas
Asociación VACTERL	Hipertrofia de aurícula izquierda
Trisomía 9	Dilatación de aurícula izquierda
Trisomía 21	Esqueléticas
Atelosteogenesis tipo I	Escoliosis
Síndrome de Antley-Bixler	Pectus excavatum
Deleción 11p13	Tumores y quistes
Deleción 22q11	Teratoma
Translocación 18-22	Higroma quístico
Síndrome de Hallermann-Streiff	Hemangioma
Síndrome de Pfeiffer	Quiste broncogénico
Síndrome de Blackfan-Diamond	Quiste enterogénico
Síndrome de Williams-Campbell	Timoma
Displasia de Kniest	Timo hipertrófico
Síndrome de Di George	Bocio
Deleción de 12q	Malformación linfática
Síndrome de Larsen y síndromes tipo Larsen	Linfoma
Síndrome de Brachmann-De Lange	Neuroblastoma
Displasia Camptomélica	Infección
Síndrome de Pierre-Robin	Absceso
Anomalías congénitas asociadas con TM y TBM	Post-traumática
Fístula traqueo-esofágica	
Atresia esofágica con o sin hendidura laríngea	
Displasia broncopulmonar	

proceso patológico embrionario que lleva a la producción de una FTE o una AE. En la mayoría de los casos la TM primaria es autolimitada, produciéndose normalización de la estructura traqueal a los 2 años de edad. En los pacientes con síndromes malformativos y enfermedades del colágeno el problema tiende a persistir y ser más grave, incluso fatal.

### Secundaria o adquirida

Se producen por degeneración de un cartílago traqueal normal por diversas causas. Es más frecuente que la TM primaria. Es más frecuente en hombres, si tener esto una explicación clara. Es común que se produzca por una intubación endotraqueal prolongada, por injurias múltiples como toxicidad por oxígeno, infecciones recurrentes y aumento de presión de la vía aérea. El riesgo es mayor en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria por la inmadurez de los tejidos. La traqueostomía también favorece el desarrollo de traqueomalacia, no sólo en la zona de ostomía sino también en relación al *cuff* y a la punta de la cánula, probablemente por necrosis por presión, compromiso de la perfusión, infecciones y daño mucoso por fricción. Además la traqueostomía se asocia con traqueobronquitis recurrente.

Una proporción menor de TM es causada por compresiones externas a la tráquea (Tabla 1). La compresión afecta la integridad de la pared traqueal y aumenta la compliance de los tejidos traqueales adyacentes a la obstrucción. Aunque algunas lesiones son lo suficientemente severas como para causar obstrucción persistente de la vía aérea, muchas causan sólo un colapso transitorio en relación a aumentos de presión intratorácica. Las estructuras implicadas en el desarrollo de TM secundaria por compresión incluyen cardiopatías como doble arco aórtico, rama anormal de la arteria innominada, otros anillos vasculares, anomalías de la arteria pulmonar izquierda, arco aórtico derecho con ligamento arterioso izquierdo e hipertrofia de aurícula izquierda. Alteraciones esqueléticas, como escoliosis o *pectus excavatum*, pueden causar TM secundaria. Lesiones que efecto de masa, como bocio, tumores, quistes y abscesos, también pueden comprimir la tráquea. Aún después de la corrección quirúrgica de la lesión la debilidad de la pared traqueal puede persistir y requerir tratamiento adicional.

### Condiciones asociadas

Hay muchas condiciones asociadas a TM. Cardiopatías se encuentran en el 20-58% de pacientes con TM. Estas incluyen ductus arterioso persistente, defectos de septum interauricular o interventricular, alteraciones del arco aórtico, hipoplasia de corazón izquierdo, hipoplasia de corazón derecho, tetralogía de Fallot, dextrocardia y estenosis valvulares. Hasta el 52% de los pacientes con TM tienen asociada displasia broncopulmonar. Aproximadamente la mitad tienen reflujo gastroesofágico y hasta 78% de aquellos con TM de riesgo vital, requiriendo funduplicatura junto al manejo de la TM.

Se puede asociar también a estenosis subglótica, laringomalacia y parálisis de cuerdas vocales. La TM también se puede producir en el contexto de un sistema nervioso autónomo inmaduro. Daño neurológico se ha descrito en 8-48% de lactantes con TM y en 26% de los casos más severos.

## PATOGENIA

La patogenia no es bien conocida. A través de evidencia indirecta se estima que el trastorno se produce aproximadamente entre las 5 a 8 semanas de gestación. Se han identificado varios genes que podrían estar involucrados, incluyendo los genes Hox, Shh y Gli. El gen Sox9 es esencial en la formación del cartílago tanto espacial como temporalmente y la expresión del gen Shh es importante para la formación de los anillos cartilagosos.

Alteraciones en el momento de expresión o en los componentes que dan soporte estructural al cartílago pueden alterar las propiedades mecánicas del cartílago traqueal. El colágeno tipo II tiene el rol dominante en la tensión del cartílago. El colágeno tipo I tiene un rol más importante en la formación de la vía aérea. La distribución anatómica de los diversos tipos de colágeno en la vía aérea complica el asunto, porque los patrones de distribución de los colágenos tipo I, II y III cambian temporal y regionalmente desde el período neonatal a la infancia. Aun no se sabe cómo la expresión génica controla esta transición, pero alteraciones en estos procesos podrían llevar a una vía aérea vulnerable temporal y espacialmente y al desarrollo de malacia<sup>(2)</sup>.

## HISTOPATOLOGÍA

Se describe en autopsias un aumento del perímetro traqueal interno y del largo del cartílago comparado con controles, la membrana traqueal es más grande y la proporción de cartílago y músculo están disminuidos lo que explicaría la tendencia al colapso. Se ha encontrado que la musculatura transversa está consistentemente conservada, en cambio hay gran variabilidad en las fibras longitudinales. Estas fibras tendrían un rol importante en evitar el colapso especialmente en la tráquea intratorácica. Los prematuros tienen la menor proporción de estas fibras (31%) siendo normal en los mayores de un año (54%). La anomalía más común es una deficiencia en el cartílago junto a un mayor largo de la membrana muscular. Hay una disminución en la proporción normal de cartílago (4.5:1) en 68% de pacientes con FTE.

Mair y Parsons proponen una clasificación según histología y endoscopia. Tipo I sería un colapso traqueal congénito sin obstrucción de la vía aérea. Correspondería a prematuros, lactantes con AE, FTE, mucopolisacaridosis y síndrome de Larsen. Tipo II serían aquellos con colapso traqueal secundario a una compresión extrínseca como cardiopatías, quistes, tumores o bocio. Tipo III serían aquellas TM secundarias a intubación prolongada, traqueostomía o traqueobronquitis severa.

## INCIDENCIA E HISTORIA NATURAL

La incidencia de TBM se ha reportado entre 1:1.500 a 1:2.500 niños; sin embargo, se estima que hay un importante subdiagnóstico. Hay reportes de TM en 15% de 664 broncoscopias. En otro estudio en menores de 3 años con dificultad respiratoria se encontró TM en 30%. En un estudio

**Tabla 2. Síntomas de traqueomalacia**

Estridor
Tos perruna
Dificultad respiratoria
Sibilancias
Apnea refleja
Cianosis
Bradycardia
Taquiarritmia
Hiperextensión espontánea del cuello
Prolongación de la fase espiratoria
Falla de crecimiento
Aumento de trabajo respiratorio
Retracción esternal, subesternal e intercostal
Infecciones respiratorias recurrentes
Paro respiratorio
Paro cardíaco

de 50 lactantes con TM el 48% fue considerado primaria y el 52% secundaria; 96% de lactantes con TM secundaria eran prematuros con ventilación mecánica prolongada. Con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales y la broncoscopia ha aumentado el reporte de TM, sin embargo, el diagnóstico no está bien estandarizado.

La TM se asocia con morbilidad y mortalidad. Puede ser subdiagnosticada o mal diagnosticada como asma u otras enfermedades respiratorias. La severidad puede variar de leve a riesgo vital y la letalidad en los casos graves puede llegar hasta 80%.

## SÍNTOMAS

Clásicamente se ha descrito que los síntomas de TM no se presentan al nacimiento sino que van apareciendo en forma insidiosa durante las primeras semanas o meses de vida. Un estudio más reciente describe que 95% de TM congénitas presentan síntomas al nacimiento.

Estridor espiratorio y tos "de perro" son los síntomas más reportados (Tabla 2). Si la malacia es de tráquea extra-torácica el estridor será inspiratorio. La tos se produce por la yuxtaposición de la pared anterior y posterior de la tráquea, resultando en vibración recurrente e irritación de la misma. Puede haber respiración ruidosa de tonalidad media o alta. Se han reportado también dificultad respiratoria recurrente, sibilancias, cianosis e hiperextensión espontánea del cuello.

Puede haber retracción esternal, subesternal e intercostal. Los síntomas pueden aumentar en relación a esfuerzos como comer, llorar o toser. Suele asociarse un compromiso del clearance mucociliar por lo que hay obstrucción del lumen bronquial durante la tos. Se asocia a infecciones respiratorias

y neumonía recurrente. Puede haber dificultad para la alimentación, en especial en aquellos con compresiones vasculares, manifestada como disfagia, tos, cianosis, regurgitación. Esto secundario a fenómenos anatómicos y reflejos. Al llenarse el esófago y ocluir la tráquea se produce obstrucción traqueal e hipoxemia, lo que impide continuar la alimentación, produciendo mal incremento ponderal. Puede ser necesario alimentar al lactante en forma muy fraccionada. Puede ocurrir una "apnea refleja" por obstrucción traqueal por alimentos en el esófago o secreciones en tráquea con letalidad elevada.

Se ha propuesto un puntaje de severidad de síntomas. Los pacientes leves tendrían sólo dificultad respiratoria en relación a infecciones agregadas. Los pacientes moderados presentan estridor, sibilancias, infecciones respiratorias recurrentes e incluso cianosis en relación a exacerbaciones. Los severos presentan estridor de reposo, marcada retención de secreciones, obstrucción de la vía aérea, apnea refleja e incluso paro cardíaco.

## DIAGNÓSTICO

TM y TBM deben ser diferenciados de asma, obstrucción intraluminal, cuerpo extraño y otras enfermedades. Se necesita un alto índice de sospecha. Se ha descrito un retraso en el diagnóstico de 6-8 meses en promedio, con un rango desde 1 semana hasta varios años. Resulta fundamental una buena anamnesis y examen físico.

Se debe sospechar el diagnóstico en niños con síntomas respiratorios recurrentes o prolongados: tos húmeda persistente o recurrente, tos inusual, estridor espiratorio, sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, bronquitis bacteriana prolongada recurrente, neumonía (especialmente con atelectasia recurrente o persistente), atrapamiento aéreo localizado o hallazgos radiológicos inusuales. La sospecha debe ser mayor si se asocia a cardiopatías, bronquiectasias no fibrosis quística y cuadros de "pseudoasma" que no responden a terapia habitual (grado de evidencia = > moderado)<sup>(3)</sup>.

Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar mostrando una curva flujo/volumen con limitación al flujo espiratorio y  $FIF_{50}/FEF_{50}$  disminuido, sin embargo, requieren la cooperación del paciente por lo que es difícil de aplicar en niños pequeños. La radiografía convencional tiene una sensibilidad del 60%. Los estudios contrastados con bario ayudan en la evaluación de FTE, AE, reflujo gastroesofágico y anillos vasculares (Figura 2)<sup>(4)</sup>.

La tomografía computada, en especial la helicoidal y multicorte, tiene una alta sensibilidad, permite hacer reconstrucciones 2D y 3D y realizar broncoscopia virtual, no es invasiva, pero aún no se ha demostrado que reemplace a la broncoscopia y tiene el problema de la radiación, la que de todas maneras se puede disminuir con protocolos adecuados. Su utilidad es mayor en TM y menor en broncomalacia. Su principal utilidad está en la evaluación de compresiones extrínsecas. En la evaluación de estructuras vasculares puede ser superior la resonancia magnética nuclear, que además tiene la ventaja de no emanar radiación ionizante.

A pesar del avance en las técnicas de imágenes, estas fallan en entregar una visión dinámica de la vía aérea, en espe-



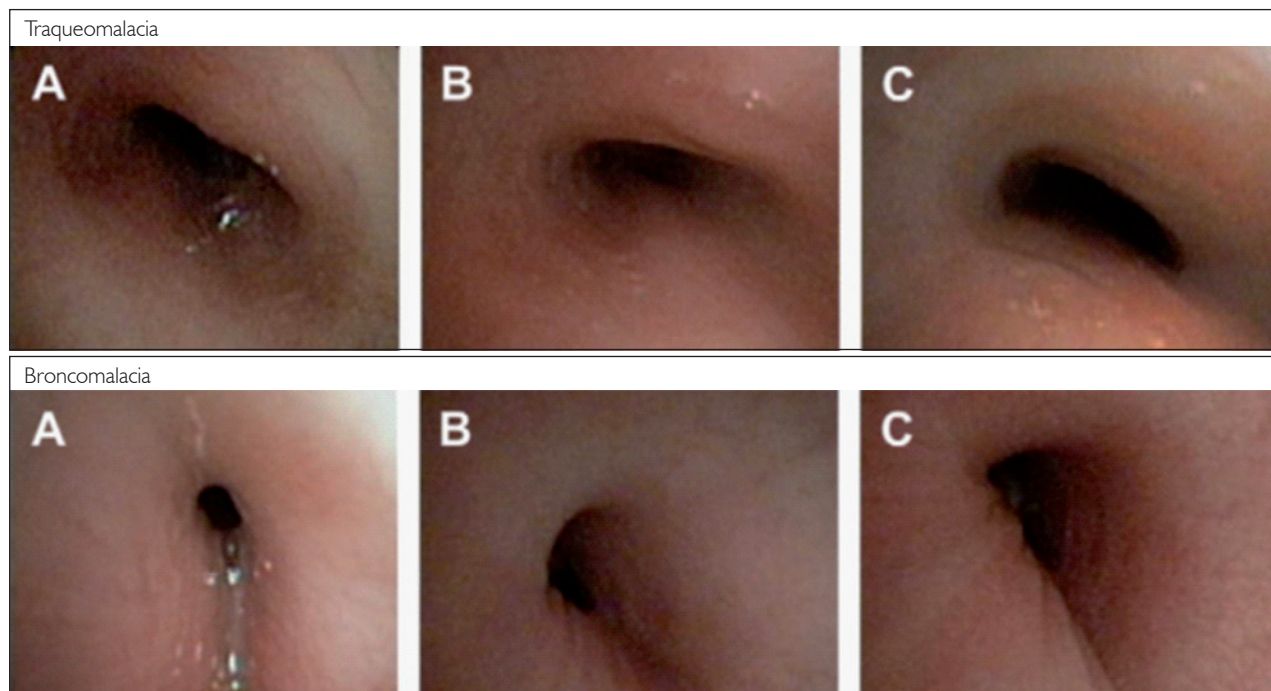
**Figura 2.** Doble arco aórtico.

cial en los niños pequeños que no pueden cooperar con el examen, por lo que muchos expertos siguen considerando la endoscopia como fundamental en el diagnóstico. Una dificultad en niños es la necesidad, en algunos casos, de sedación intensa y/o ventilación durante el examen lo que puede hacer que el colapso no se vea. Lo ideal es una anestesia o sedación con ventilación espontánea y sin intubación. Un colapso traqueal de más del 50% es considerado anormal. La mayoría de los lactantes con traqueomalacia tienen un colapso de más del 75% y en 33% puede llegar a ser total (Figura 3).

### TRATAMIENTO

El tratamiento está básicamente basado en opiniones de expertos derivadas de experiencias limitadas usando niveles de severidad basados en síntomas y aspecto endoscópico. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento pero ninguno ha sido testeado rigurosamente (nivel de evidencia => muy bajo). Además el grado de obstrucción de la vía aérea a la endoscopia parece no tener una relación directa con la severidad de los síntomas (nivel de evidencia => moderado).

Muchos pacientes no necesitan tratamiento, en la medida que el niño crece el cartílago se vuelve más fuerte y duro. En las TM leves y moderadas los síntomas habitualmente se resuelven entre el año y los dos años de vida. Por lo tanto, en los casos leves se recomienda un tratamiento conservador que incluye tratar las infecciones respiratorias, oxígeno terapia y kinesioterapia respiratoria.



**Figura 3.**

La DNAsa usada por 2 semanas en pacientes con TBM e infección respiratoria no ha mostrado acelerar la recuperación o disminuir la necesidad de antibióticos<sup>(5)</sup>.

Para aquellos pacientes que no mejoran o que tienen síntomas de riesgo vital hay varias opciones terapéuticas. La terapia clásica era la traqueostomía (TQT) y ventilación mecánica prolongada. La cánula debía tener el largo suficiente para superar la zona de malacia o agregarse un tubo interno. Los problemas de esta estrategia incluyen la necesidad de cambiar la cánula en la medida que el niño crece, broncoespasmo recurrente, pérdida del mecanismo glótico de aumento de presión de vía aérea y dificultad en la decanulación. Además se agrega injuria traqueal por la cánula e infecciones recurrentes lo que hace que se prefiera otras modalidades terapéuticas de ser posible. El porcentaje de niño que requiere TQT varía entre 12 y 62%. Otros datos muestran una necesidad de TQT en 75% de prematuros versus 39% de niños de término. El 71% se puede decanular a los 30 meses sin necesidad de cirugía correctora. El 32% de niños TQT en domicilio eran por TM en algunas series.

El CPAP es una modalidad efectiva de tratamiento para la TM, TBM y BM moderada a severa. Evita el colapso de la vía aérea durante la respiración funcionando como un "stent neumático". Los inconvenientes del CPAP son la dificultad en la alimentación oral, retraso en el lenguaje y eventualmente retraso del desarrollo psicomotor. El CPAP se ha necesitado por 22 meses en prematuros y 21 meses en lactantes de término. Según la estimación de la duración del tratamiento el CPAP se puede considerar el tratamiento de primera línea para las malacias de la vía aérea o como coadyuvante de otras terapias. Sería la única opción en BM severa.

En pacientes con formas más severas de TM que no responden a tratamiento médico o que presentan síntomas de riesgo vital puede ser necesario un tratamiento quirúrgico. Son indicaciones de cirugía neumonía recurrente, obstrucción respiratoria intermitente y la imposibilidad de extubar. La

presencia de apneas reflejas es indicación de hospitalización hasta resolución quirúrgica.

Tradicionalmente la aortopexia ha sido el procedimiento de elección en el tratamiento de la TM severa. Se ingresa a través de una toracotomía por el 3° espacio intercostal derecho (u otra ruta alternativa) y se fija la pared de la aorta a la pared posterior del esternón lo que tracciona la pared anterior de la tráquea hacia delante. Esto aumenta el diámetro anteroposterior de la tráquea y disminuye el colapso de la misma (Figura 4). La aortopexia no siempre es exitosa (hasta un 95%) y puede haber complicaciones (lesión vascular, lesión del nervio frénico) por lo que se han evaluado otras opciones quirúrgicas.

Implantes con material autólogo (costilla) o prótesis artificiales se han utilizado para dar soporte a la pared traqueal flácida. El soporte se puede dar suturando un material rígido a la membrana traqueal a través de una toracotomía posterolateral derecha o envolviendo  $\frac{3}{4}$  del perímetro traqueal a través de un acceso cervical anterior o una esternotomía media. Es un procedimiento invasivo que puede no resolver bien lesiones distales y no ser bien tolerado en pacientes más complicados. Aparentemente no compromete el crecimiento traqueal. Otras técnicas como traqueopexia, resección traqueal y reconstrucción traqueal han mostrado escaso éxito.

Los *stent* traqueales internos tienen la ventaja de ser menos invasivos. Pueden ser de silicona o metálicos. Los metálicos tienen la ventaja de ser más delgados y de fácil utilización. Hay series de casos con manejo exitoso en niños, evitando la obstrucción al flujo aéreo y permitiendo la extubación. Sin embargo, la instalación no está exenta de riesgos (incluso muerte) y la aparición posterior de tejido de granulación es una complicación consistente. Otras complicaciones son la dificultad para removerlos, muerte, fractura del *stent*, necesidad de un *stent* adicional, migración y necesidad de dilatar el *stent* cuando el niño crece. La ventaja de los *stent* de silicona es que es más fácil removerlos e instalar uno más

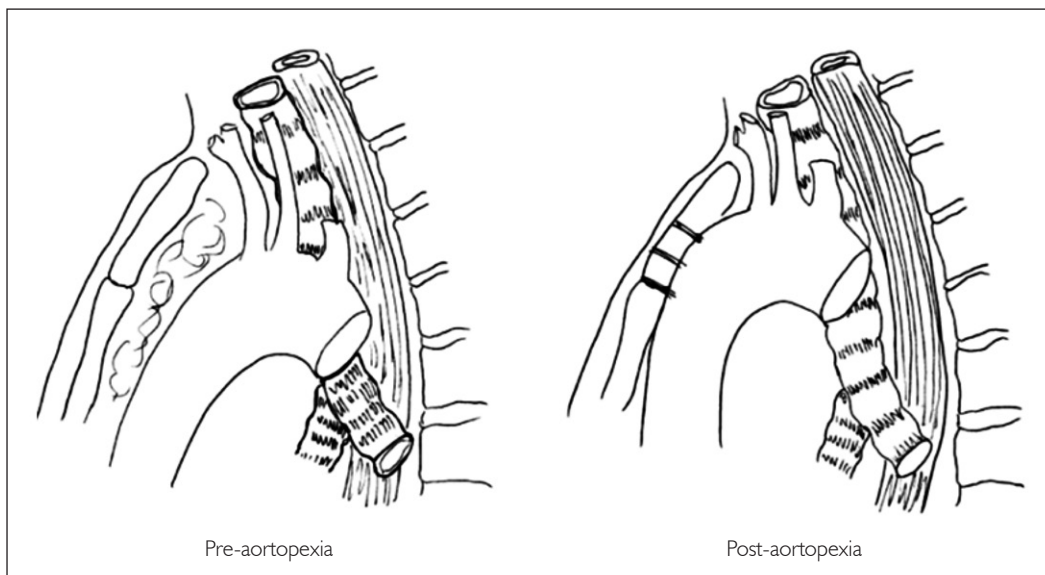


Figura 4. Aortopexia.

**Tabla 3. Evidencia en el manejo de la traqueobroncomalacia**

Terapia	Recomendación	Grado de recomendación	Calidad de la evidencia
$\beta$ 2 agonistas	No de rutina	Moderada	Baja
Corticoide inhalados y orales	No de rutina	Baja	Baja
Antibióticos	En bronquitis prolongada	Baja	Baja
Kinesioterapia	Recomendada	Baja	Baja
Cirugía	En casos severos	Baja	Baja

grande en la medida que el niño crece. La factibilidad de remover el *stent* es importante ya que lo más probable es que la malacia se resuelva en la medida que el niño crece y se vuelva asintomático. Actualmente, el uso de *stents* está limitado a situaciones particulares en que otras terapias han fallado. Están en desarrollo *stents* reabsorbibles que podrían resolver los principales problemas de los dispositivos actuales y volver a situarlos como una excelente alternativa en el tratamiento de las malacias.

#### Tratamiento según severidad

- Leve (infecciones respiratorias recurrentes): Antibióticos, kinesioterapia respiratoria (nivel de evidencia => muy bajo).
- Moderada (obstrucción de vía aérea moderada persistente o severa intermitente): oxígeno terapia, CPAP o BiPAP durante el sueño (nivel de evidencia => muy bajo).
- Severa (obstrucción de vía aérea de riesgo vital, necesidad de cuidados intensivos e intubación): Cirugía (aortopexia, traqueostomía) (nivel de evidencia => muy bajo).

En la Tabla 3 se resume el nivel de evidencia para otras opciones terapéuticas en TBM.

#### PRONÓSTICO

La mayoría de las lesiones tiende a mejorar con el tiempo y sólo un pequeño porcentaje permanece igual o empeora. No es posible predecir que lesiones no mejorarán con el tiempo con la evidencia disponible.

#### REFERENCIAS

1. Carden K, et al. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Children and Adults: An In-depth Review. *Chest* 2005; 127: 984-1005.
2. Masters B. Congenital Airway Lesions and Lung Disease. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 227-42.
3. Weinberger M, et al. Pseudo-Asthma: When Cough, Wheezing and Dyspnea Are Not Asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.
4. McNamara V, et al. Tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 147-54.
5. Boogaard R, et al. Recombinant Human DNase in Children With Airway Malacia and Lower Respiratory Tract Infection. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 962-9.

# Sialorrea neurogénica infantil y el manejo con la toxina Botulínica: revisión de la literatura y reporte del caso de un niño con traqueostomía y ventilación mecánica crónica

Dr. S. Chahuán<sup>1</sup>, Dra. Tatiana Espinoza-Palma<sup>2</sup>, Dr. L. Cruzat<sup>4</sup>, D. Saumann<sup>5</sup>, Dra. L. Berna<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico Fisiatra, Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

<sup>2</sup> Médico Broncopulmonar infantil, Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

<sup>3</sup> Médico Fisiatra, Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

<sup>4</sup> Pediatra, Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

<sup>5</sup> Fonoaudióloga, Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

## NEUROGENIC DROOLING CHILD AND HIS TREATMENT WITH BOTULINUM TOXIN: A REVIEW OF THE LITERATURE AND CASE REPORT OF A CHILD WITH CHRONIC TRACHEOSTOMY AND MECHANICAL VENTILATION

Drooling is defined as non-intentional salivary loss from mouth. Its presence may lead to functional, psychological and social impairments, which affect patients and caregivers as well. Anterior drooling, where salivary flow escapes from mouth to outside, affects social relations, constituting a physical contact barrier and having a negative impact on quality of life, and it also interfere on speech and communication. Posterior drooling, where salivary flow goes towards the throat is associated to severe swallowing disorders, being an important aspiration risk. Although drooling etiology is multifactorial, it's often seen associated to a neuromuscular dysfunction. The approach to drooling should be made by a multidisciplinary team. Therapeutic approach could be non-pharmacologic, pharmacologic, systemic or local. Ultrasound guidance Botulinum toxin injection is an efficient and safe alternative. A 4-year-old male with posterior fossa astrocytoma, VI-XI CN impairment, prolonged mechanical ventilation and tracheostomy, swallowing disorder and hypersalivation is presented. Drooling management with botulinum toxin A injection in both parotid and submandibular glands under ultrasound guidance was performed, with an important salivary flow decrease, which allowed him to open his mouth without saliva loss, having a positive impact on communication and socialization, improving his quality of life as well.

**Key words:** Drooling, onabotulinumtoxin A, tracheostomy.

## RESUMEN

La sialorrea se define como la pérdida no intencional de saliva desde la boca. Su presencia puede conducir a alteraciones funcionales, psicológicas y sociales, que afectan tanto al paciente como a sus cuidadores. La sialorrea anterior, donde la saliva es derramada desde la boca al exterior afecta la socialización, constituyéndose como una barrera para el contacto físico e impacta en forma negativa sobre la calidad de vida, además interfiere en el lenguaje, el habla y la comunicación. La sialorrea posterior que es derramada hacia del ísmo de las fauces, se asocia a trastornos severos de la deglución, constituyendo un riesgo importante de aspiración. Aún cuando la etiología de la sialorrea es multifactorial, frecuentemente la vemos asociada a una disfunción neuromuscular. Su abordaje debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. El enfoque terapéutico puede ser, no farmacológico o farmacológico, sistémico o local. Una de las alternativas es la infiltración con toxina botulínica guiada en forma ecográfica que ha demostrado ser eficiente y segura. Se presenta el caso de un preescolar de 4 años con antecedente de astrocitoma de fosa posterior, compromiso de VI al XI pares craneanos, ventilación mecánica prolongada a través de traqueostomía, trastorno de deglución e hipersalivación secundaria. Se realiza el manejo de la sialorrea con toxina botulínica A en parótidas y glándulas submandibulares con marcación ecográfica, resultando una disminución importante del flujo de saliva que le permite abrir la boca sin escurrimiento. Lo anterior impacta positivamente en la comunicación y socialización, además de mejorar su calidad de vida.

**Palabras clave:** Sialorrea, onabotulinumtoxin A, traqueostomía.

Correspondencia: Dra. Tatiana Espinoza. Pediatra Broncopulmonar.  
Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.  
E-mail: tatita25@gmail.com

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

## INTRODUCCIÓN

La sialorrea se define como la pérdida no intencional de saliva desde la boca<sup>(1)</sup>. Esta condición es normal en los niños pequeños hasta los 15 ó 18 meses de edad, pero se considera una entidad patológica cuando ocurre después de los cuatro años<sup>(2-5)</sup>. Su presencia puede conducir a alteraciones funcionales, psicológicas y sociales, que afectan tanto al paciente como a su familia o cuidadores. Uno de los problemas más importantes es que impide la socialización, entorpece las relaciones interpersonales y la integración en la sociedad, constituyéndose como una barrera para el contacto físico<sup>(1)</sup>.

Con respecto a la etiología y al impacto clínico es importante distinguir la sialorrea anterior de la sialorrea posterior. La sialorrea anterior se refiere a la saliva derramada desde la boca, que es claramente visible. La sialorrea posterior es cuando la saliva es derramada hacia el istmo de las fauces, creando un riesgo de aspiración. La sialorrea posterior ocurre en pacientes con disfagia orofaríngea severa. Ambas se pueden encontrar en un mismo paciente<sup>(1)</sup>. Existen múltiples estudios que muestran la experiencia del manejo de la sialorrea con la infiltración de toxina botulínica en niños con alteraciones neurológicas como parálisis cerebral. Sin embargo, no existen estudios en la literatura nacional ni internacional sobre el uso de la infiltración de toxina botulínica en niños con traqueostomía dependiente de ventilación mecánica.

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de la literatura sobre la sialorrea con su manejo principalmente a través de toxina botulínica y compartir la evolución de un paciente con traqueostomía dependiente de ventilación mecánica a quien se maneja la sialorrea con infiltración de toxina botulínica A en glándulas salivales submandibulares y parótidas, marcadas por ecografía.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

La secreción de saliva es regulada a través de un arco reflejo. La vía aferente es activada por la estimulación de quimiorreceptores y mecanorreceptores. Los nervios craneales V, VII, IX y X, llevan los impulsos hacia el centro de la salivación que se encuentra en protuberancia y bulbo raquídeo. La vía eferente de este arco reflejo es principalmente parasimpática. El VII par craneal entrega el control a las glándulas submandibulares, sublingual y glándulas menores, mientras que el IX par craneal controla la salivación de las glándulas parótidas. El flujo de saliva es reforzado por la inervación simpática, la cual promueve la contracción de las fibras musculares que rodean los conductos salivales<sup>2</sup>.

En estado de reposo, el 70% de la saliva es secretada por las glándulas submandibulares y sublinguales. Bajo estimulación, el flujo de saliva aumenta hasta cinco veces, siendo la glándula parótida el principal proveedor. Un adulto produce entre 1.000-1.500 ml de saliva por día, los niños antes de la pubertad producen significativamente menos (750-900 ml por día)<sup>(1)</sup>.

La saliva cumple varias funciones, entre las que se cuentan la limpieza mecánica de la boca, contribuir a la homeostasis oral y a regular el pH de la boca. La saliva también tiene

**Tabla 1. Etiología de la sialorrea**

<p><b>Disfunción neuromuscular/sensorial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retardo mental</li> <li>Parálisis cerebral</li> <li>Enfermedad de Parkinson</li> <li>Parálisis pseudobulbar</li> <li>Parálisis bulbar</li> <li>Accidente cerebrovascular</li> </ul>
<p><b>Hipersecreción</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación</li> <li>Medicamentos (tranquilizantes, anticonvulsivantes)</li> <li>RGE</li> <li>Exposición a tóxicos (mercurio)</li> </ul>
<p><b>Anatómicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Macroglosia</li> <li>Incompetencia oral</li> <li>Malaoclusión dental</li> <li>Problemas de ortodoncia</li> <li>Defectos quirúrgicos de cabeza y cuello</li> </ul>

propiedades bacteriostáticas y bactericidas que contribuyen a la salud dental y a disminuir el mal olor. Es importante en la lubricación del bolo alimenticio y la amilasa que contiene inicia la digestión de los hidratos de carbono<sup>(5-8)</sup>. En un ciclo de 24 horas ocurren alrededor de 600 degluciones de saliva. En condiciones normales un individuo es capaz de compensar un aumento de salivación, por lo que, en general, sólo una hipersalivación no produce sialorrea, al contrario una alteración de la deglución casi siempre la provoca<sup>(2)</sup>.

Si bien es correcto decir que la etiología de la sialorrea es multifactorial, podríamos dividir sus causas en 3 grandes grupos: la causada por disfunción neuromuscular y sensorial, hipersalivación y alteraciones anatómicas (Tabla 1). Es ampliamente aceptado que la sialorrea en pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI), no es causada por hipersalivación, sino más bien por un mal control motor oral. Una excepción a esto pueden ser los desórdenes diskínéticos, donde los movimientos anormales pueden estimular constantemente a la glándula parótida y producir más saliva<sup>(1)</sup>.

La prevalencia reportada para la sialorrea en los diferentes estudios varía para la PCI entre 10 y 38%<sup>(1,2,7,8)</sup>. Incluso hay algunos estudios que han reportado que en 50% de los pacientes con PCI han presentado algún grado de sialorrea en algún momento de su evolución. En el 10% de estos pacientes se producirían importantes alteraciones en actividades sociales y funcionales. Otros estudios han mostrado prevalencias cercanas al 60% en niños en escuelas especiales, de las cuales el 33% podría clasificarse como severa<sup>(7,9)</sup>.

La morbilidad asociada a la sialorrea es muy variada y de diferente impacto. Los niños con sialorrea severa muchas veces presentan maceración de la piel, infecciones alrededor de la boca y barbilla, mayor presencia de caries dentales, alteraciones en la dentición y deglución, incluso si la pérdida de fluidos es importante, ésta puede llevar a deshidratación<sup>2,7</sup>. También existe el riesgo de neumonía aspirativa en casos de asociación a disfagia<sup>(9-11)</sup>.

La presencia de sialorrea también tiene un impacto en



el ámbito psicológico y social, muchas veces es motivo de vergüenza, restringe el contacto físico directo y lleva a aislamiento social<sup>(9)</sup>. Todas estas complicaciones llevan por una parte a incrementar los costos en salud y por otra parte, a disminuir la calidad de vida del paciente y su familia<sup>(3)</sup>. Como la sialorrea es un problema multifactorial, requiere idealmente de la valoración por un equipo multidisciplinario<sup>1</sup>.

La entrevista inicial debería incluir una completa historia médica, social y emocional del paciente. La evaluación por fonoaudiólogo es esencial, esta debería incluir una evaluación de los órganos fonoarticulatorios (función y anatomía), sensibilidad, reflejos, evaluación postural, del mecanismo de deglución y de la deglución de saliva propiamente tal. El examen dental también es recomendado en los mayores de 3 años, las caries dentales y la pobre higiene dental puede contribuir a una excesiva secreción de saliva. El cuantificar en forma objetiva el flujo de saliva es una tarea difícil, por lo que se han descrito distintos métodos en los diferentes estudios. Dentro de los más utilizados están las tómulas dentales, aspiración de saliva y más recientemente las micropipetas para canulación retrógrada de los conductos de las glándulas salivales mayores<sup>(1)</sup>.

Existen también escalas para cuantificar en forma subjetiva el flujo de saliva, la más usada es la escala de severidad y frecuencia de la sialorrea (Tabla 2)<sup>(1,5)</sup>.

El impacto de la sialorrea en la calidad de vida es el factor más importante para determinar la necesidad de terapia en el caso de sialorrea anterior<sup>(5)</sup>. A este respecto existe una herramienta que ha sido recientemente validada que evalúa el impacto de la sialorrea en la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, es la escala de impacto de la sialorrea<sup>(1,4)</sup>. Ésta consta de 10 preguntas, cada una con rango de puntaje a otorgar de 1 a 10. Esta evaluación refleja los cambios en la sialorrea percibidos por la persona que contesta el cuestionario. Las opciones de tratamiento de la sialorrea pueden ser agrupadas en 4 categorías:

1. Manejo funcional.
2. Medicamentos orales.
3. Infiltración intraglandular de toxina botulínica.
4. Manejo quirúrgico.

El manejo funcional incluye la instrucción repetitiva, el refuerzo positivo o negativo, la estimulación de la deglución segura o trabajar sobre sus componentes alterados (sensibilidad, control motor oral, etc.) y la autocorrección. Al respecto, la evidencia es limitada, pero existe consenso en que es beneficiosa cuando se usa como terapia complementaria a alguna de las otras opciones de tratamiento<sup>(12)</sup>.

Dentro de los medicamentos más utilizados están los anticolinérgicos (escopolamina, glicopirrolato), que bloquean la inervación parasimpática a las glándulas salivales. La evidencia en cuanto a su efectividad es insuficiente, lo que sí es claro es que la presencia de efectos secundarios es alto (44-66%). Dentro de los más frecuentes se encuentran la sedación, constipación, confusión y retención urinaria<sup>(5,13-14)</sup>.

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen la escisión glandular, la reubicación del conducto, ligadura del conducto y neurotomías. Estas técnicas, si bien se ha reportado que serían altamente efectivas, son invasivas e irreversibles,

**Tabla 2. Escala de severidad y frecuencia de sialorrea**

Sialorrea	Puntos
<b>Severidad</b>	
Seco	1
Leve (moja los labios)	2
Moderada (moja labios y barbilla)	3
Severa (moja ropa)	4
Profusa (moja ropa, manos, objetos)	5
<b>Frecuencia</b>	
Nunca	1
Ocasionalmente	2
Frecuentemente	3
Constantemente	4

por lo que sólo se deben considerar en sialorreas severas en las que las otras alternativas de tratamiento no tuvieron los resultados positivos<sup>(2,5-6)</sup>.

Finalmente, se describe el manejo con toxina botulínica en glándulas salivales. Esta actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina desde la terminal nerviosa colinérgica, produciendo de este modo una especie de denervación química, reduciendo la secreción de saliva y la sialorrea en la mayoría de los pacientes. Sus beneficios y relativa seguridad han sido ampliamente documentados en varios estudios<sup>(3,5)</sup>. Varios autores han demostrado la reducción clínicamente significativa del flujo de saliva en 33-64% de los pacientes por aproximadamente 2 a 6 meses<sup>(6)</sup>.

La mayoría de los estudios son para el serotipo A de toxina botulínica; sin embargo, la eficacia del serotipo B también ha sido probada con similares resultados en niños con parálisis cerebral y enfermedades neurodegenerativas en un número más reducido de estudios<sup>(1)</sup>. La evidencia en general nos dice que la infiltración con toxina en glándulas salivales es segura y efectiva en el tratamiento de la sialorrea y es más eficiente cuando se infiltran ambas glándulas, parótida y submandibular<sup>(1,10)</sup>. Todavía es necesario definir mejor las dosis a utilizar, en la literatura se describe un amplio rango de variación en las dosis (Tabla 3).

En cuanto a los efectos adversos de la infiltración con toxina botulínica, estos se pueden minimizar si el procedimiento es llevado a cabo con la adecuada sedación del paciente, de modo que se encuentre quieto durante la infiltración y usando la guía ecográfica.

No se han reportado efectos fatales en la literatura, pero sí varios potenciales efectos colaterales, que deberían ser cuidadosamente monitorizados. Estos efectos los podemos

**Tabla 3. Sitio de infiltración y dosis**

	<b>Botox R (U) Toxina botulínica A</b>	<b>Dysport R (U) Toxina botulínica A</b>
Glándula submandibular	10-50	15-75
Glándula parótida	10-50	15-75

dividir en aquellos derivados del trauma en el sitio de infiltración y los relacionados a la toxina botulínica. En el primer grupo destaca el dolor en el sitio de infiltración, formación de hematoma, inflamación glandular, infección y posibilidad de trauma del nervio facial. En el segundo grupo encontramos, problemas del manejo intraoral de alimentos sólidos por excesiva sequedad de la boca, espesamiento de la saliva, trastorno de deglución por difusión de toxina a musculatura vecina, debilidad en la masticación por difusión a masétero y pérdida de toxina por inyección intravascular (sin consecuencias sistémicas en general por las bajas dosis usadas, sin embargo, el botulismo iatrogénico ha sido descrito en un caso)<sup>(1)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente preescolar de 4 años, con antecedente de astrocitoma de fosa posterior operado (marzo de 2011), proveniente del Hospital Roberto del Río, originario de Valenar, hospitalizado en la Unidad de Cuidados Especiales (UCE) del Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda (INRPAC) para rehabilitación integral. Presentaba las siguientes secuelas: hidrocefalia comunicante con válvula DVP, compromiso del VI al XI par craneal y de tronco encefálico, tetraparesia flácida, insuficiencia respiratoria crónica manejado con ventilación mecánica prolongada a través de traqueostomía, disfagia con gastrostomía, vaciamiento gástrico lento y reflujo gastro-esofágico patológico. Al examen físico se evidenció un niño muy conectado al medio y colaborador. Presentaba una fascie hipomímica; no abría la boca por presentar acúmulo de saliva en la cavidad oral, secundaria a su disfagia. Al estar conectado al medio y cognitivamente consciente de su dificultad, evitaba abrir la boca. Presentaba una parálisis de cuerdas vocales en abducción, por lo que uno de los principales mecanismos de protección de la vía aérea se encontraba alterado. Al intentar tragar la saliva no se activaban ni el reflejo de deglución ni los reflejos protectores, por lo que todo el volumen pasaba directamente a tráquea. Por otro lado, tenía pobre control de tronco y no lograba marcha. Se inició una intervención por el equipo de rehabilitación del INRPAC compuesto por pediatra, fisiatra,

neurólogo, kinesiólogo, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional y educadora diferencial.

Evolucionó en forma favorable, logrando mayor estabilidad postural, mejor coordinación y recuperó la marcha. Sin embargo, persistía sin querer abrir la boca por el escurrimiento salival. Se recolectaban diariamente 1.000 cc de saliva a través de aspiración casi continua que era manejada por el propio paciente. Se decidió suspender las aspiraciones por ser un estímulo para la producción de saliva. Al recolectar la saliva en vaso disminuyó el volumen a 800 cc/día, lo cual es acorde a la producción de la misma esperable para su edad.

Se evaluaron distintas alternativas de tratamiento farmacológico, pero todas eran de efecto transitorio y con graves secuelas adversas dada su condición de vaciamiento gástrico enlentecido con RGE patológico, lo que aumentaba el riesgo de aspiración. Se optó por realizar la infiltración de toxina botulínica A en glándulas submandibulares y parótidas. Los objetivos que nos propusimos con la infiltración fueron disminuir el riesgo de aspiración, favorecer la intención de comunicación y facilitar el habla a través del entrenamiento con válvula de fonación. A partir de lo anterior también se favoreció una deglución segura al estimular las cuerdas vocales como mecanismo de protección de la vía aérea, mejorar la sociabilización y su calidad de vida. Previo al procedimiento se realizó medición objetiva y subjetiva del flujo de saliva aplicando la escala de severidad y frecuencia de la sialorrea y la escala de impacto de la sialorrea (EIS). Se efectuó marcación de los cuerpos glandulares a través de ecografía en el Servicio de Radiología Infantil del Hospital Sótero del Río y posteriormente el médico fisiatra infiltró al paciente en la UCE bajo sedación, de acuerdo a pauta preestablecida, con un total de 70 U de onabotulinumtoxin A (Figura 1).

Los resultados se midieron a las 24 hrs, a las semanas 1, 2, 4, 8, 16. Se apreció una franca disminución del volumen de saliva a las 24 h post infiltración, la que es máxima a las dos semanas y se pierde parcialmente a los 5 meses (Figura 2). Además, se pudo apreciar disminución en las escalas de severidad y frecuencia y EIS que ha persistido en el tiempo (Figuras 3 y 4). Logró abrir la boca sin que ocurriera escurrimiento de saliva y se comenzó a estimular la fonación, logrando emitir sonidos con voz disfónica.



Figura 1.

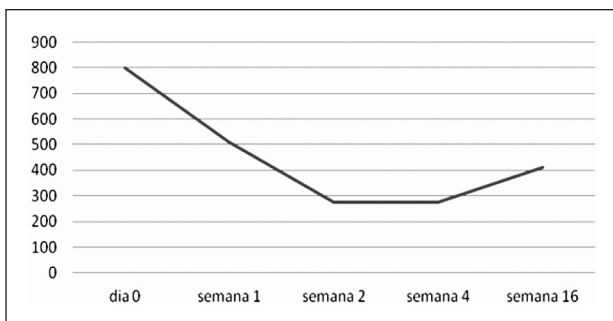


Figura 2. Cantidad de saliva recolectada en 24 horas.

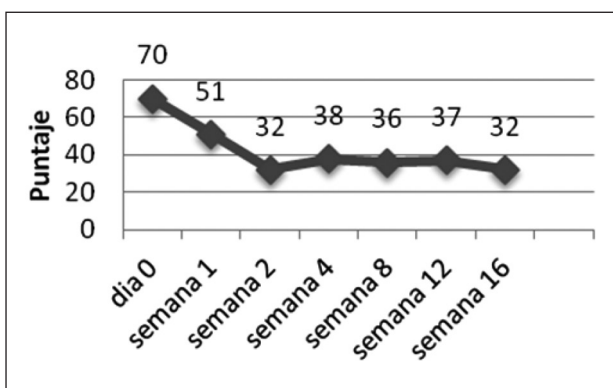


Figura 3. Escala de impacto de sialorrea.

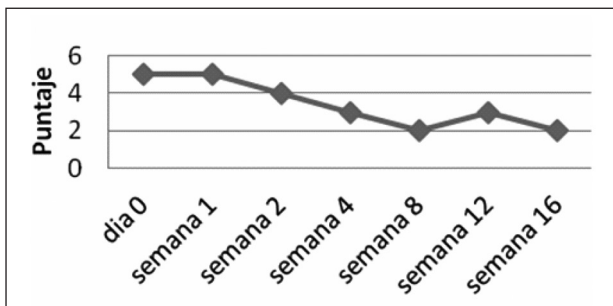


Figura 4. Severidad de la sialorrea.

## DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde al primero documentado del uso de toxina botulínica en glándulas salivales en un paciente con ventilación mecánica prolongada a través de traqueostomía y disfagia severa con gastrostomía para el manejo de la sialorrea. Se decidió realizar este procedimiento pese a los potenciales efectos adversos, como la aspiración por empeoramiento de la deglución<sup>(1)</sup>, porque contábamos con una vía de alimentación segura a través de la gastrostomía y además nos apoyamos efectuando la infiltración con marcación ecográfica de las glándulas salivales, lo que ha demostrado disminuir el riesgo de disfagia secundaria a la difusión de la toxina botulínica hacia músculos vecinos involucrados en la

deglución<sup>(1,10)</sup>. Si bien solamente es un caso, no observamos efectos adversos.

Nuestro principal objetivo al tratar la sialorrea fue facilitar el lenguaje, el habla y la comunicación y con ello mejorar la socialización, pero al manejar menores volúmenes de saliva en la boca, se pudo iniciar la intervención sobre el trastorno de deglución, estimulando las cuerdas vocales como mecanismo de protección para una deglución segura. De esta manera logramos un impacto positivo sobre la calidad de vida.

Existen algunos casos descritos en la literatura de infiltración de toxina botulínica en pacientes con algunas características similares a nuestro paciente. Winterholler utilizó toxina botulínica en glándulas parótidas y submandibulares en un paciente con traqueostomía<sup>(15)</sup>. No se describió entonces efectos colaterales. Por otro lado, Ellies y colaboradores describieron la infiltración en un paciente con ventilación mecánica prolongada no invasiva<sup>(16)</sup>.

Actualmente, el niño está en su ciudad de origen, a cargo de su familia, insertado a la comunidad y apoyado por el Programa Nacional Ministerial de Ventilación Mecánica Invasiva (AVI). La madre manifestó su deseo de que sea nuevamente sometido al procedimiento, debido a que la sialorrea está volviendo a su condición basal. Este es uno de los inconvenientes del tratamiento con toxina botulínica, ya que debe ser repetido en el tiempo<sup>(17)</sup> pues la duración del efecto se prolonga por un máximo de 6 meses, como ocurrió con nuestro paciente. Se han descrito variaciones en la duración de tratamiento entre 6 semanas y 6 meses<sup>(2)</sup>, otros estudios reportan un promedio de duración del tratamiento de 22 semanas<sup>(6)</sup>.

Sin embargo, recientemente se ha documentado un efecto similar a la atrofia glandular, producido tras la infiltración repetida de toxina botulínica a ese nivel; se explicaría por la denervación química prolongada a la que las glándulas son expuestas. Por lo tanto, la sialorrea sería cada vez de menor cuantía y la necesidad de tratamiento sería cada vez menor y más espaciada en el tiempo. Esta observación requiere de una mayor cantidad de estudios a largo plazo.

Finalmente, es importante reforzar la importancia de realizar una intervención a través de un equipo multidisciplinario, que pueda dar un enfoque integral al manejo del paciente y sea capaz de determinar todas las áreas en las que impacta la sialorrea y abordarla en forma eficiente.

## CONCLUSIÓN

La infiltración con toxina botulínica A, es una herramienta útil a considerar en pacientes portadores de sialorrea severa con traqueostomía y ventilación mecánica asociado a disfagia con vía de alimentación segura.

## REFERENCIAS

- Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GMW, PH. J. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol 2010; 17 (suppl 2): 109-21.

2. Scully C, Limeres J, Gleeson M, I. T, P. D. Drooling. *J. Oral Pathol Med* 2009; 38: 321-7.
3. Meece RW, Fishlock KF, Bayley EW, Keller MS. Ultrasound-Guided Botox Injections of Salivary Glands in Children with Drooling. *J Radiol Nursing* 2010; 29: 20-4.
4. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in the children with developmental disabilities. *Develop Med & Child Neurol* 2010; 52: e23-8.
5. Hockstein N, Samadi D, Gendron K, Handler S. Sialorrhea: A Management Challenge. *Am Fam Physic* 2004; 69: 2628-34.
6. Erasmus C, Van Hulst K, Rotteveel L, et al. Drooling in cerebral palsy: Hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Develop Med & Child Neurol* 2009; 51: 454-9.
7. Banerjee K, Glasson C, O'Flaherty S. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Develop Med & Child Neurol* 2006; 48: 883-7.
8. van der Burg J, Jongerius P, van Hulst K, van Limbeek J, Rotteveel J. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. *Develop Med & Child Neurol* 2006; 48: 103-7.
9. Scheffer A, Erasmus C, van Hulst K, van Limbeek J, Jongerius P, van den Hoogen F. Efficacy and Duration of Botulinum Toxin Treatment for Drooling in 131 Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 873-7.
10. Benson J, Daugherty K. Botulinum Toxin A in the Treatment of Sialorrhea. *The Ann Pharma* 2007; 41: 79-85.
11. Laing TA, Laing ME, O'Sullivan ST. Botulinum Toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *J Plastic Reconstr & Anesth Surg* 2008; 61: 1024-8.
12. Van der Burg J, Didden R, Jongerius P, Rotteveel J. A descriptive analysis of studies on behavioural treatment of drooling (1970-2005). *Develop Med & Child Neurol* 2007; 49: 390-4.
13. Bachrach S, Walter R, Trzcinski K. Use of glycopyrrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clin Pediatrics* 1998; 37: 485-90.
14. Jongerius P, van Tiel P, van Limbeek J, Gabreels FJ, Rotteveel J. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child* 2003; 10: 911-4.
15. Winterholler M. Treatment of sialorrhea in patients under long-term ventilation. *Pneumologie* 2008; 62(Suppl 1): S39-42.
16. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope* 2002; 112:82-6.
17. Little S, Kubba H, Hussain S. An evidence-based approach to the child who drools saliva. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 236-9.

# Caso clínico-radiológico

Dr. Julio Maggiolo<sup>1</sup>, Dra. Lilian Rubilar<sup>1</sup>

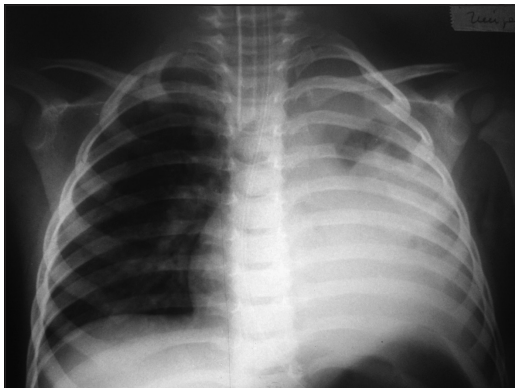
<sup>1</sup> Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

## CASO CLÍNICO

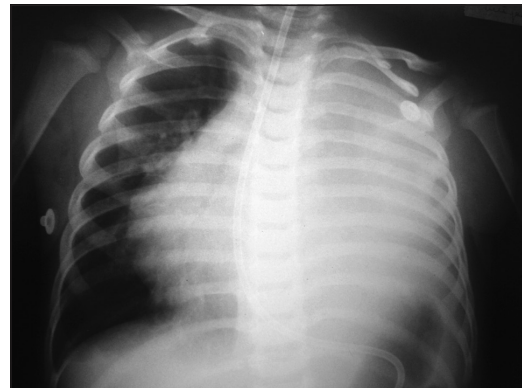
Paciente de 1 año 8 meses de edad, antecedentes de embarazo y parto normal, eutrofia, síndrome bronquial obstructivo episódico infrecuente. Presenta un cuadro clínico de 3 días de evolución caracterizado por tos, fiebre y vómitos, consulta en su policlínico prescribiéndosele salbutamol MDI y diclofenaco (supositorio). Debido a la persistencia de los síntomas, a los que se agrega dificultad respiratoria la madre decide consultar en la unidad de emergencia de nuestro hospital.

Inicialmente presenta bajos requerimientos de oxígeno

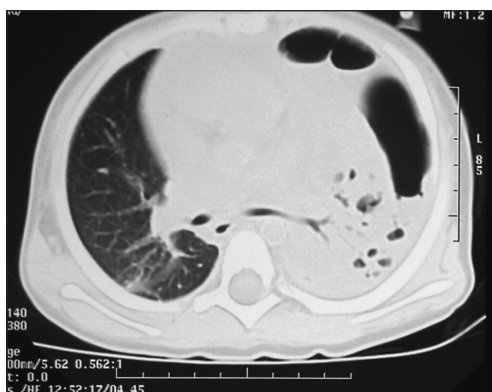
(O<sub>2</sub>), posteriormente evoluciona con gran apremio respiratorio y compromiso hemodinámico, frecuencia respiratoria: 160x', presión arterial: 63/38 mmHg (PAM: 48), frecuencia respiratoria: 38x', saturación de O<sub>2</sub>: 88%. El examen pulmonar revela matidez y abolición del murmullo vesicular en los dos tercios inferiores izquierdo, además se aprecia rash macular difuso. El paciente es intubado en sala y se le administran 4 bolos de solución fisiológica a través de osteoclis y plasma fresco congelado, a pesar de lo cual el cuadro se hace refractario a la terapia, por lo que se decide agregar dopamina 12 ug/kg/min más adrenalina 0,3 ug/kg/min. Se solicita una radiografía (Rx) de tórax (Figura 1).



**Figura 1.** Radiografía de tórax: opacidad de los dos tercios inferiores del hemitórax izquierdo (derrame pleural). Tubo endotraqueal.



**Figura 2.** Radiografía de tórax: velamiento completo de hemitórax izquierdo, aumento del tamaño de la silueta cardíaca (derrame pericárdico). Sonda nasogástrica.



**Figura 3.** Tomografía computada de tórax: cavitaciones en la zona basal y posterior izquierda, neumatocele y derrame pericárdico.



**Figura 4.** Desviación del mediastino a izquierda. Relajación diafragmática izquierda. Paquipleuritis residual izquierda.

Correspondencia: Dr. Julio Maggiolo M. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés. Fonos: 2042254 - 7893228. E-mail: maggiolojulio@gmail.com

**¿Cuál es su diagnóstico?**

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

En la UCI se practica punción pleural drenando 500 cc de líquido purulento en 24 horas y se indica clindamicina más ceftriaxona. El paciente presenta un shock séptico refractario a catecolaminas, se inicia tratamiento con hidrocortisona 100 mg/m<sup>2</sup> en bolo y luego en bomba de infusión continua durante 24 horas. Evolucionan grave en ventilación mecánica con parámetros altos, pero que rápidamente logran disminuirse. Se solicita hemograma que demuestra hematocrito de 26,7%, hemoglobina de 9,1 gr%, leucocitosis de 22.100/mm<sup>3</sup>, neutrofilia de 83%, proteína C reactiva (PCR) de 105. Se toma ácido láctico normal, pruebas de coagulación alteradas, transaminasas, bilirrubina y creatinemia resultan elevadas. El cultivo de líquido pleural es informado positivo para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, manteniéndose el esquema antibiótico.

Al tercer día el drenaje pleural oscila escasamente, se decide realizar videotoroscopia asistida (VAT), que muestra regular cantidad de líquido turbio, tabiques de fibrina laxa, manteniéndose el drenaje por otros 4 días. El paciente muestra mejoría clínica, se suspenden las drogas vasoactivas, se extuba al quinto día y se retira el drenaje pleural al séptimo día de hospitalización.

Durante el noveno día de hospitalización el paciente presenta deterioro respiratorio, asociado a fiebre, se solicita nueva Rx tórax observándose extensa condensación del pulmón izquierdo y aumento de tamaño de la silueta cardíaca (Figura 2), se cambia el esquema antibiótico a vancomicina más meropenem, se agrega oseltamivir por contacto influenza AH1N1, debido a la gravedad del paciente se administra inmunoglobulina 400 mg/kg.

Se solicita una tomografía computarizada (TC) de tórax (Figura 3) que muestra cavitaciones a izquierda, neumatocele y derrame pericárdico, un ecocardiograma confirma este último diagnóstico. Se practica decorticación y lobectomía de la llingula, con ventana pericárdica y se aspira líquido serohemático. Posteriormente, el paciente presenta buena evolución, se completan 21 días de tratamiento con cefipime y 28 días con cloxacilina.

El paciente muestra mejoría clínica, nuevo hemograma y PCR presentan normalización. Se solicita Rx tórax que evidencia reexpansión pulmonar y atelectasia laminar en lóbulo inferior izquierdo. Se da de alta en buenas condiciones, tanto el estudio inmunológico como el cardiológico resultan normales. Controlado en broncopulmonar se observa al paciente en buenas condiciones generales, sin apremio respiratorio, sin embargo, se observa descamación palmoplantar. En la auscultación se encuentra murmullo vesicular presente, disminuido en la base izquierda. La Rx tórax (Figura 4) evidencia disminución del tamaño pulmón izquierdo y relajación diafragmática izquierda.

### Diagnóstico

Pleuroneumonía izquierda por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible complicada. Shock tóxico stafilocócico. Pericarditis stafilocócica.

## DISCUSIÓN

Distintas especies del género *Staphylococcus* producen infecciones piógenas y/o tóxicas, tres de ellas tienen especial relevancia clínica *Staphylococcus aureus*, coagulasa positivo, con reconocida capacidad patógena; *Staphylococcus epidermidis*, coagulasa negativo, patógeno oportunista y *Staphylococcus saprophyticus*, agente de infecciones urinarias. *S. aureus* es un coco gram positivo, aerobio estricto, ubicuo, forma parte de la flora cutánea y en el ambiente es relativamente resistente en condiciones de sequedad.

La virulencia está dada por agresividad y toxinas. La proteína A, se une a la fracción Fc de la IgG, las hemolisinas y la leucocidina dañan las membranas celulares, las enzimas como la coagulasa, hialuronidasa, nucleasa, quinasa y catalasa, favorecen su diseminación. La cápsula le confiere mayor capacidad patógena y los ácidos teicoicos de la pared celular son importantes en el shock séptico. Dentro de las toxinas se encuentran las exfoliativas, TSST-1 (shock tóxico), enterotoxinas (A-E) y exotoxinas con acción pirógena (A y B). De acuerdo a su participación se generan los distintos cuadros clínicos (Tabla 1).

Este agente se encuentra en la nasofaringe, periné, pelos y uñas, la portación es de 15 a 35% en la población normal, duplicándose en el personal hospitalario. Son más peligrosos los portadores manuales, especialmente aquellos con lesiones activas (panadizo, paroniquia), la portación manual es secundaria a la nasal. Tienen mayor riesgo de infección los pacientes que presentan defectos en la quimiotaxis (síndrome de hiper IgE, Chédiak-Higashi y Wiskott-Aldrich), o en la lisis bacteriana (enfermedad granulomatosa crónica), así como en la fagocitosis e inmunidad humoral. También son importantes las alteraciones en los mecanismos defensivos locales como intervenciones quirúrgicas, fibrosis quística.

Las infecciones piógenas pueden ser localizadas como impétigo, forúnculo, absceso, flegmón o invasoras en el curso de una septicemia: neumonía, artritis, osteomielitis, endocarditis y abscesos profundos (cerebrales, hepáticos). Las infecciones en el aparato respiratorio alto son poco frecuentes, a pesar de la alta colonización que presenta este patógeno. La otitis media, la sinusitis y la faringoamigdalitis son raras en niños sanos. La linfadenitis cervical unilateral es común en jóvenes, menos frecuente la traqueítis membranosa, entidad que puede presentar riesgo vital.

La patología más importante es la sepsis, en el lactante es de preferencia intrahospitalaria y sin focos evidentes, en el preescolar y escolar hay focos claros, que en orden de frecuencia son osteoarticulares, pulmonares y endocárdicos, siendo casi de regla el antecedente de un trauma. Puede acompañar a la sepsis un exantema escarlatiniforme o manifestaciones cutáneas de embolia. El shock séptico es una complicación precoz y frecuente, luego de las primeras dosis de antibióticos, por la liberación de ácidos teicoicos y otros componentes de la pared celular.

*Staphylococcus aureus* actualmente en nuestro medio es una causa poco frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (3%); sin embargo, es un importante agente etiológico

**Tabla 1. Especies de *Staphylococcus* de mayor importancia clínica**

Especie	Portación	Carácter distintivo	Principal patología
<i>S. aureus</i>	Piel Nasal	Coagulasa (+)	<b>Procesos piógenos:</b> - Impétigo - Furúnculo - Antrax - Absceso - Celulitis <b>Septicemia con focos:</b> - Osteoarticular - Pulmonar - Cardíaco - Cerebral <b>Procesos tóxicos:</b> - Síndrome de piel escaldada - Síndrome de shock tóxico - Intoxicación alimentaria - Enterocolitis
<i>S. epidermidis</i>	Piel	Coagulasa (-)	<b>Infecciones oportunistas:</b> - Septicemia inmunocomprometidos - Infecciones de prótesis, derivativas de LCR, catéteres, diálisis peritoneal
<i>S. saprophyticus</i>	Vía urinaria	Coagulasa (-)	<b>Infección urinaria</b> (mujeres jóvenes y adolescentes sexualmente activas)

LCR: líquido cefaloraquídeo. Modificado de Jain A, Daum RS. Staphylococcal infections in children: part I. *Pediatr Rev* 1999; 20: 183-91.

de neumonía nosocomial, neumonía necrotizante, 15-30% desarrollan absceso pulmonar, 30-50% presentan derrame pleural, siendo la mitad empiema, 50% de los niños y 15% de los adultos desarrollan neumatoceles, además se describe pnoneumotórax y fistulas broncopleurales. La artritis es de grandes articulaciones y de rápida progresión, las endocarditis llevan a la destrucción de la válvula precozmente, puede asociarse a miocarditis y pericarditis. La meningitis por lo general es traumática y no por bacteremia.

Dentro de las infecciones tóxicas se encuentra la intoxicación alimentaria, que puede manifestarse en brotes, de comienzo brusco, pocas horas de la ingestión, con dolor abdominal, vómitos y diarrea. El compromiso del estado general es dependiente del desbalance hidroelectrolítico.

En el síndrome de piel escaldada las toxinas exfoliacina A y B actúan como proteasas, provocando la separación de la capa superficial de la epidermis. El cuadro se inicia con eritema difuso de la piel, que se torna sensible y caliente, luego aparecen ampollas y flictenas, con signo de Nikolsky positivo, no hay compromiso visceral y la puerta de entrada generalmente es evidente. Se presenta en brotes en unidades de neonatología, constituyendo la forma generalizada del impétigo buloso.

El síndrome de shock tóxico entidad poco frecuente es causado por cepas productoras de toxina TSST-1 en 75%, de estructura parecida a la enterotoxina F, se aísla sola o acompañada de toxinas pirogénicas, la enterotoxina B explica el 25%

restante. Al comienzo se asociaba a mujeres en edad fértil relacionada a la menstruación con el uso de tampones de alta absorción, esta condición ha ido disminuyendo, sin embargo, esta patología ha incrementado su frecuencia en adultos y niños de ambos sexos, con puerta de entrada cutánea o mucosa, relacionado con infecciones del tracto respiratorio inferior, especialmente influenza, abscesos, quemaduras, osteomielitis, traumatismos, heridas de la piel, cuerpos extraños, diabetes e inmunodeficiencia.

El hecho fundamental es la producción de exotoxinas como la toxina de shock tóxico (TSST-1), enterotoxinas A a E y G a Q, exfoliacinas A y B, interactúan con el sistema inmune como superantígenos, estimulando masivamente las poblaciones de linfocito T y macrófagos que producen y liberan citoquinas proinflamatorias como interleuquinas 1, 6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, todas las cuales producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipercoagulabilidad, fiebre, rash eritematoso, diarrea, vómitos, mialgias, en pocas horas de iniciado el cuadro se produce inestabilidad hemodinámica acompañada de falla multiorgánica que antecede al shock refractario. Superado el shock se produce una descamación palmoplantar al décimo día, las secuelas incluyen daño neurológico, psicológico y renal. Puede recuperarse el agente causal en el sitio de entrada, pero muy excepcionalmente se producen focos secundarios y bacteremia, existen criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio (Tabla 2).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos síndrome de shock estafilocócico**

- Fiebre > 38,9°C
- Hipotensión arterial
- Rash macular difuso y posterior descamación
- Tres de los siguientes sistemas comprometidos*: hígado, sangre, riñón, mucosas, gastrointestinal, muscular, SNC
- Serología negativa para sarampión, leptospirosis, enfermedad de las Montañas Rocallosas
- Hemocultivos y cultivo de LCR negativos para especies no <i>S. aureus</i>
Caso definitivo: presencia de los 6 criterios; caso probable: cumplimiento de 5 criterios
* Hígado: elevación de bilirrubinemia y/o transaminasas > 2 veces del valor normal
Sangre: trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>
Riñón: elevación creatinemia o nitrógeno ureico; leucocituria > 5 por campo en ausencia de ITU
Mucosas: hiperemia orofaríngea, conjuntival, vaginal
Gastrointestinal: diarrea profusa, vómitos
Muscular: mialgias severas o elevación de creatinfosfoquinasa > 2 veces al normal
SNC: obnubilación y sin signos focales, en ausencia de inestabilidad hemodinámica

SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; ITU: infección urinaria. Modificado de McClormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microbiol* 2001; 55: 77-104.

En el diagnóstico diferencial están las enfermedades exantemáticas (sarampión, leptospirosis, entre otras), enfermedad de Kawasaki y el shock tóxico producido por cepas de *Streptococcus pyogenes*. En el shock estafilocócico el diagnóstico y tratamiento debe ser precoz, la terapia se basa en tres aspectos: manejo enérgico de la inestabilidad hemodinámica y de la falla multiorgánica, antibióticos y cirugía radical y precoz de los tejidos blandos afectados. Estos pacientes deben ser hospitalizados en UTI para recibir apoyo hemodinámico y ventilatorio necesario, además de monitorización.

La enfermedad estafilocócica debe ser tratada con cloxacilina por vía endovenosa o flucloxacilina oral, según la gravedad del cuadro, salvo que su origen sea intrahospitalaria con alta prevalencia de resistencia a este antibiótico, determinada en laboratorio por método de Kirby-Bauer con disco de oxacilina y expresada como metilicina-resistencia (MR), fenómeno creciente tanto en hospitales (más de 50%) como en la comunidad, fenómeno no observado en nuestro país (hasta 25%), en cuyo caso debe emplearse vancomicina o linezolid hasta conocer la susceptibilidad de la cepa causal. Una alternativa frente a estafilococo MR en tratamientos ambulatorios prolongados, donde es deseable la vía oral es el uso de cotrimoxazol más rifampicina o linezolid. El tratamiento quirúrgico consiste en una cirugía amplia y precoz con el objeto de disminuir la pérdida de tejidos blandos, controlar la infección, no debiendo esperarse la necrosis ni la autodelimitación del proceso.

El pronóstico depende de un oportuno diagnóstico y tratamiento. Son factores de mal pronóstico la infección intrahospitalaria, cepa resistente a metilicina, niños menores de 6 meses, desnutrición, neutropenia, localización endocárdica. El pronóstico del shock tóxico estafilocócico es relativamente bueno con letalidad aproximada de 3%, en cambio en

el shock estreptocócico bordea el 30-40%. Por último, a pesar de que algunos agentes etiológicos de neumonía han disminuido su frecuencia, se les debe tener en consideración.

## REFERENCIAS

- Jain A, Ben-Ami T, Daum RS, et al. Staphylococcal infections in children: part 2. *Pediatr Rev* 1999; 20: 219-27.
- Jain A, Daum RS. Staphylococcal infections in children: part 1. *Pediatr Rev* 1999; 20: 183-91.
- Jain A, Daum RS. Staphylococcal infections in children: part 3. *Pediatr Rev* 1999; 20: 261-65.
- Todd JK. Staphylococcal infections. En: Wilfert CM, ed Atlas of Infectious Diseases Pediatric Infectious Disease. Vol XI. Philadelphia, Pa: Current Medicine LLC; 1999: 8,2-8,12.
- Todd JK. Staphylococcal Infections. *Pediatr Rev* 2005; 26: 438-43.
- Todd JK. Staphylococcal Infections. En: Long S, Pickering L, Prober C, Eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002.
- Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005; 352: 1485-7.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
- González BE, Martínez-Aguilar G, Hultén KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescent in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115: 642-8.
- Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics*. 2003; 112: e104-e111. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/>



- cgi/content/full/112/2/e104.
11. McClormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 77-104.
  12. Kaian KL, Schulzer M, Chon AN. Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome: comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analysis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 100-6.
  13. Ozel S K, Kazez A, Kilic M, Kosegullari A A, Yilmaz E, Aygun A D. Conservative treatment of postpneumonic empyema in children. *Surg Today* 2004; 34: 1002-5.
  14. Hailu S. Paediatric thoracic empyema in an Ethiopian referral hospital. *East Afr Med J* 2000; 77: 618-21.
  15. Yilmaz E, Dogan Y, Aydinoglu AH, Gurgoze MK, Aygun D. Parapneumonic empyema in children: conservative approach. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 134-8.

# Citomegalovirus: modalidades broncopulmonares de presentación

Dr. Julio Maggiolo M.<sup>1</sup>, Dra. Lilian Rubilar O.<sup>1</sup>, Dr. Ricardo Kogan A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

<sup>2</sup> Médico. Profesor Asistente de Pediatría. Campus Sur. Universidad de Chile.

## CYTOMEGALOVIRUS: DETAILED RESPIRATORY PRESENTATION

Citomegalovirus (CMV), a herpesviridae, due to its high transmission rate, is endemic, with wide world distribution, especially in underdeveloped countries. CMV is an important pathogen agent during embryological period, being the commonest cause of TORCH syndrome. Due to its capability of infecting different organs, it can have a variety of clinical presentations. The more frequent and severe forms affect the respiratory, gastrointestinal, central nervous system and the retina. At the respiratory system CMV manifests in different ways, depending on age and immunological state of the patient. It produces interstitial pneumonias in immunocompromised host; but occasionally affects immunocompetent patients as a first trimester pneumonia, whooping cough like syndrome or chronic interstitial lung disease. The diagnostic method in use, the shell vial accelerated cultivation of samples obtain by bronchoalveolar lavage is both highly sensitive and specific. Treatment with ganciclovir has improved prognosis. The objective of this article is to show the different clinical presentations of CMV infection of the respiratory system in pediatric patients and the response to treatment.

**Key words:** Citomegalovirus, shell vial, bronchoalveolar lavage, ganciclovir.

## RESUMEN

Citomegalovirus (CMV) es un herpesviridae, endémico de amplia distribución mundial, debido a su alta tasa de transmisión, especialmente en países de bajo nivel socioeconómico. CMV es un importante agente patógeno en el período embrionario-fetal, siendo el principal agente etiológico del síndrome de TORCH. Por su capacidad de infectar diferentes órganos puede producir una variedad de cuadros clínicos, las formas más graves y frecuentes afectan al aparato respiratorio, gastrointestinal, sistema nervioso central y la retina. En el aparato respiratorio CMV se manifiesta de diversas maneras, dependiendo de la edad y del estado inmunológico del huésped. En inmunodeprimidos produce neumonías intersticiales graves; sin embargo, ocasionalmente afecta a individuos inmunocompetentes manifestándose como neumonía del primer trimestre, síndrome coqueluchoídeo o enfermedad pulmonar intersticial crónica. En la actualidad el método diagnóstico de elección es el cultivo acelerado de shell vial de muestra obtenida mediante lavado broncoalveolar, presenta alta sensibilidad y especificidad. El tratamiento con ganciclovir ha mejorado el pronóstico. El objetivo de este artículo es mostrar las diferentes formas de presentación clínica del CMV en el aparato respiratorio en pediatría y la respuesta al tratamiento utilizado.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, shell vial, lavado broncoalveolar, ganciclovir.

## INTRODUCCIÓN

Citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia herpesviridae, de amplia distribución mundial, se estima que en promedio un 50% de la población es seropositiva, siendo mayor en países de bajo nivel socioeconómico<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, sólo ocasionalmente produce enfermedad en inmunocompetentes<sup>(3)</sup>, es más importante durante el período embrionario-fetal, siendo el principal agente etiológico de infección congénita a nivel mundial<sup>(4,5)</sup> y en individuos con defectos en la inmunidad<sup>(6)</sup>.

CMV ha adquirido especial importancia por el aumento de los pacientes inmunodeficientes, debido a la epidemia de SIDA<sup>(7-11)</sup> y por el uso de fármacos inmunosupresores en individuos que son sometidos a trasplantes de órganos sólidos, como médula ósea y riñón, entre otros<sup>(12,13)</sup>. Los niños portadores de leucemia y linfoma también son susceptibles a infecciones graves por CMV.

Por su capacidad de infectar diferentes órganos, puede producir diversos cuadros clínicos, las formas más graves y frecuentes afectan al aparato respiratorio, gastrointestinal, sistema nervioso central y la retina<sup>(1,2)</sup>. A nivel del aparato respiratorio en pacientes inmunocompetentes CMV puede producir neumonía trimestre del primer, síndrome coqueluchoídeo de evolución tórpida, y enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPIC)<sup>(14-17)</sup>, en cambio en individuos inmunocomprometidos la manifestación más frecuente es

Correspondencia: Dr. Julio Maggiolo M. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés. Fonos: 2042254 - 7893228.

E-mail: maggiolojulio@gmail.com

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

la neumonía intersticial grave<sup>(6-11)</sup>. En la actualidad el cultivo acelerado de shell vial (SV) es el método diagnóstico de elección<sup>(18-20)</sup>. El tratamiento con ganciclovir (GCV) ha mejorado el pronóstico<sup>(21-23)</sup>.

## CASOS CLÍNICOS

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo de 4 pacientes que manifestaban diferentes formas de presentación del CMV a nivel del aparato respiratorio, con un rango de 1 mes a 4 años de edad, entre los años 2004-2008. Esta serie estuvo constituida por 2 pacientes inmunocompetentes que se manifestaron uno como síndrome coqueluchoídeo y neumonía del primer trimestre y otro como síndrome coqueluchoídeo y EPIC y 2 inmunodeficientes, uno portador de trasplante renal que presentó una neumonía multifocal y otro niño VIH positivo que evolucionó con una neumonía intersticial grave (Tabla 1).

El diagnóstico de enfermedad citomegálica fue hecho por la presencia de una infección respiratoria baja sugerente como neumonía del primer trimestre, síndrome coqueluchoídeo refractario o neumonía intersticial grave, tanto en inmunocompetentes como en inmunodeficientes, cultivo acelerado de shell vial positivo en lavado broncoalveolar (LBA) y orina, descartando otras etiologías y resultado terapéutico exitoso con el uso de ganciclovir<sup>(9)</sup>. A continuación se presentan los casos clínicos con mayor detalle.

### Caso clínico I

Niña de 1 mes y 15 días, hija de padres sanos, parto de término eutóxico y sin antecedentes mórbidos neonatales. Inicia síntomas respiratorios, en ausencia de fiebre, caracterizados por tos paroxística con cianosis peribucal y obstrucción bronquial leve. Es tratada con salbutamol en inhalador de dosis medida (MDI) y eritromicina por 14 días pese a lo cual empeora progresivamente, siendo hospitalizada a los 2 meses

de edad por insuficiencia respiratoria aguda. A su ingreso al servicio de urgencia destacaba ausencia de compromiso séptico, afebril, dificultad respiratoria moderada con una frecuencia respiratoria (FR) de 56x', retracción de partes blandas y saturación de oxígeno (O<sub>2</sub>) de 88% que mejora a valores de 95% con 2 l/min de oxigenoterapia. La Figura 1a muestra la radiografía (Rx) de tórax en proyección anteroposterior a su ingreso. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) confirmó el diagnóstico de infección respiratoria aguda baja (IRAB) por virus respiratorio sincicial (VRS) y se planificó tratamiento con aporte de O<sub>2</sub>, salbutamol MDI y corticoides sistémicos.

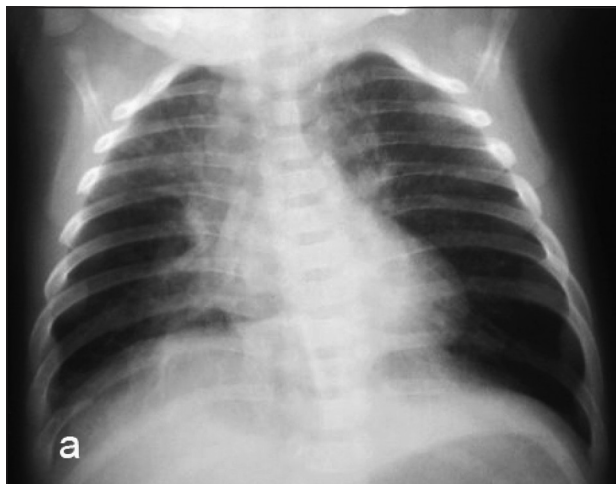
Evolucionó afebril, con tos en accesos y cianosis peribucal, recibiendo tratamiento empírico por 14 días con eritromicina oral pese a inmunofluorescencia directa (IFD) para *Bordetella pertussis* negativa. El laboratorio de apoyo demostraba hemograma, proteína C reactiva (PCR) y electrolitos en sudor normales, 3 baciloscopias de contenido gástrico negativas, estudio inmunológico normal y ELISA para VIH negativa. Por persistir con requerimientos de O<sub>2</sub> y haber progresión de los hallazgos radiológicos, el día 30 de evolución se decidió realizar fibrobroncoscopia para practicar lavado broncoalveolar (LBA), SV en LBA y orina, los que resultaron positivos para CMV. El resto de exámenes de diagnóstico microbiológico del LBA no confirmaron otras posibles etiologías, como microinmunofluorescencia (MIF) para la detección de IgM anti *Chlamydia trachomatis*, tinción Gomot-Grocott y reacción de la polimerasa en cadena (RPC) para *Pneumocystis jiroveci* (PJ), el cultivo corriente y de hongos también resultaron negativos.

La Figura 1b corresponde al control radiológico después de 45 días de evolución, se observan escasos infiltrados intersticiales de carácter residual, momento en que además presenta mejoría clínica y es posible suspender la oxigenoterapia. Debido a esta favorable evolución no es tratada con antivirales, siendo dada de alta en buenas condiciones. Actualmente la paciente tiene 5 años de edad, presenta síndrome bronquial obstructivo (SBO) episódico infrecuente.

**Tabla 1. Característica clínicas, laboratorio y tratamiento**

Paciente	Edad	Antecedentes mórbidos	Forma de presentación	Diagnóstico clínico	Diagnóstico laboratorio	Tratamiento
1	1 mes 15 días	Sano	Neumonía Sd. coqueluchoídeo evolución tórpida	Neumonía primer trimestre	Shell vial en LBA y orina IFI VRS	Sin antiviral
2	1 mes	Sano	SBO Sd. coqueluchoídeo evolución tórpida	Neumonitis intersticial crónica	Shell vial en LBA y orina IFI VRS IFD <i>Bordetella</i> . Biopsia pulmonar	Ganciclovir + prednisona
3	4 años	Trasplante renal	Neumonía multifocal	Neumonía multifocal	Shell vial en LBA y orina	Ganciclovir
4	3 meses	VIH	Neumonía intersticial refractaria, diarrea prolongada, desnutrición	Neumonía grave	Shell vial en LBA y orina RPC <i>Pneumocystis jiroveci</i> en LBA Antigenemia VIH	Ganciclovir + cotrimoxazol + terapia antirretroviral

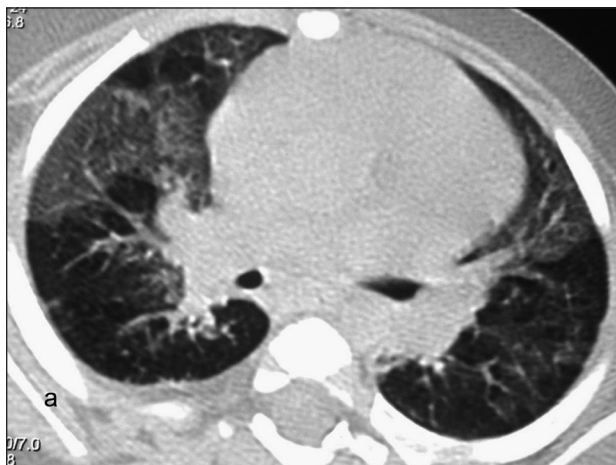
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SBO: síndrome bronquial obstructivo; LBA: lavado broncoalveolar; IFI: inmunofluorescencia indirecta; VRS: virus respiratorio sincicial; IFD: inmunofluorescencia directa; RPC: reacción de la polimerasa en cadena.



**Figura 1a (paciente 1).** Rx tórax: extensos infiltrados intersticiales retículo-nodulares y lineales, que comprometen ambos campos pulmonares. Insuflación pulmonar moderada.



**Figura 1b (paciente 1).** Rx tórax: escasos infiltrados intersticiales de carácter residual. Insuflación pulmonar moderada.



**Figura 2a (paciente 2).** TAC tórax alta resolución (nivel subcarinal): revela zonas de condensación, vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo.

## Caso clínico 2

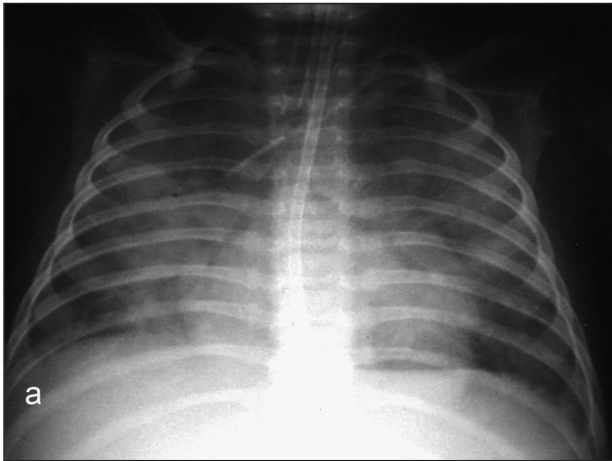
Paciente femenino producto de séptimo embarazo normal, parto mediante cesárea por distocia de posición a las 36 semanas de gestación. Padres sanos. Sana hasta el primer mes de vida en que inicia un cuadro respiratorio caracterizado por tos en accesos, cianosis peribucal, dificultad respiratoria progresiva, ausencia de fiebre, estridor sibilante que evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda parcial, es hospitalizada durante la segunda semana. Se practica IFD para *Bordetella pertussis* e IFI para VRS que resultan positivas, la Rx de tórax revela un patrón intersticial difuso y atelectasias segmentarias. Recibe O<sub>2</sub> por naricera, claritromicina durante 14 días, salbutamol MDI y corticoides sistémicos. Evoluciona tórpidamente por lo que se decide practicar mediante LBA en el día 24 de hospitalización, MIF para *Chlamydia tachomatis*, tinción de Gomot-Grocott y RPC para PJ, cultivo corriente y de hongos, todos resultan negativos, el estudio inmunológico fue normal y ELISA para VIH negativa. SV en secreción bronquial obtenida mediante LBA y en orina resultan positivos. La paciente es tratada con GCV 5 mg/kg por 6 semanas, sin embargo, persiste sintomática, con dificultad respiratoria, tos en accesos, crepitaciones bilaterales y dependencia de O<sub>2</sub>, con un patrón radiológico intersticial que se hace progresivo. Se efectúa una tomografía computada (TC) de tórax que muestra zonas de condensación, atrapamiento aéreo y otras en vidrio esmerilado (Figura 2a), por lo que se decide practicar biopsia pulmonar mediante videotoracoscopia asistida, que es informada como neumonitis intersticial crónica. Se inicia tratamiento con prednisona durante 8 semanas, observándose buena respuesta con desaparición de los crépitos, sin requerimiento de O<sub>2</sub> adicional y mejoría de las imágenes radiológicas (Figura 2b), es dada de alta en buenas condiciones el día 50 de hospitalización.

## Caso clínico 3

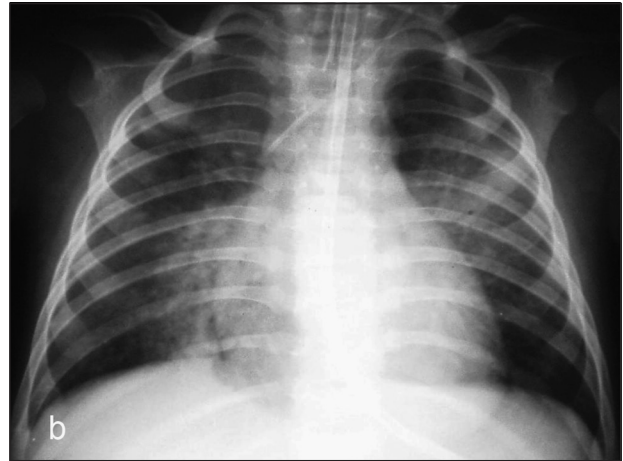
Paciente de sexo masculino, producto de embarazo y parto normales, hijo de padres sanos. Presenta síndrome hemolítico urémico a los 9 meses de edad que evoluciona a insu-



**Figura 2b (paciente 2).** TAC tórax alta resolución (nivel subcarinal): importante disminución de las zonas de vidrio esmerilado.



**Figura 3a (paciente 4).** Rx tórax: imágenes condensantes alvéolo-intersticiales centrales, basales bilaterales.



**Figura 3b (paciente 4).** Rx tórax: disminución de las condensaciones.

ficiencia renal crónica. Se practica trasplante renal donante cadáver a los 2 años de vida, recibe tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato y tacrolimus. Controlado en la unidad de broncopulmonar por asma moderada desde los 3 años de edad en tratamiento con budesonida 400 ug/día a permanencia y salbutamol MDI en caso necesario. Evolucionando con una atelectasia crónica del lóbulo inferior izquierdo, por lo que se practica fibrobroncoscopia en 2 oportunidades sin resultado satisfactorio. Presenta una candidiasis esofágica a los 4 años de edad, se administra itraconazol con respuesta exitosa. Se hospitaliza a los 4 años 6 meses de edad luego de un cuadro de 2 días de evolución caracterizado por fiebre alta, tos, disnea, al examen destacaba compromiso del estado general y uso de musculatura accesoria, FR de 45x', frecuencia cardíaca de 140x', saturación de O<sub>2</sub> de 90%, a la auscultación sibilancias en ambas fases de la respiración, difusas y bilaterales. La Rx de tórax revela focos condensantes múltiples bilaterales, se inicia tratamiento con cloxacilina más ceftriaxona. Durante el segundo día de su internación se realiza LBA que demuestra SV positivo, éste último resultado también se encuentra en orina, se inicia tratamiento con GCV 5 mg/kg durante 6 semanas con excelente respuesta clínica y radiológica. Se da de alta en buenas condiciones luego de permanecer hospitalizado durante 10 días.

#### Caso clínico 4

Lactante varón producto de embarazo, parto y período neonatal normales. Se hospitaliza a los 3 meses de edad por un síndrome diarreico agudo por rotavirus de evolución tórpida, se investiga foco urinario confirmándose una infección urinaria y reflujo vésicoureteral grado II a III. Además presenta desnutrición, se da de alta luego de 12 días de hospitalización. Reingresa a los 15 días con tos, fiebre y compromiso del estado general, que evoluciona a insuficiencia respiratoria parcial, además se sospecha una sepsis, por lo que se administra O<sub>2</sub> y cefotaxima, los cultivos para bacterias resultan negativos, la Rx tórax muestra imágenes condensantes alvéolo-intersticiales bilaterales, especialmente en ambas bases (Figura 3a). El paciente presenta diarrea prolongada, en tanto el compromiso

respiratorio se hace progresivo, llegando a insuficiencia respiratoria global, la Rx tórax revela un aumento de las imágenes de condensación pulmonar, trasladándose a UCI. El paciente evoluciona grave es conectado a ventilación mecánica con parámetros altos durante 20 días. Se decide solicitar electrolitos en sudor que resultan normales, antigenemia para VIH es informada como positiva, por lo que se practica SV en secreción bronquial obtenida mediante LBA y en orina y RPC para PJ que también resultan positivos, en consecuencia se inicia terapia antirretroviral, GCV, cotrimoxazol, metilprednisolona e inmunoglobulina, el paciente presenta mejoría clínica y radiológica (Figura 3b), permanece hospitalizado durante 4 meses. Posteriormente, es controlado ambulatoriamente en el policlínico de infectología, sin embargo, es hospitalizado en múltiples oportunidades debido a numerosos episodios de infecciones respiratorias y digestivas, falleciendo al año y medio de edad.

#### DISCUSIÓN

CMV es un virus herpes, endémico, de amplia distribución mundial, con seroprevalencias de 40 a 98% o más, según edad, distribución geográfica y situación socioeconómica de la población. Esta elevada seropositividad obedece a su alta tasa de transmisión que ocurre por vía vertical, durante el embarazo, parto o lactancia, vía orofaríngea, sexual, transfusiones de hemoderivados y a través del trasplante de órganos<sup>(1,2)</sup>. CMV es el principal agente etiológico del síndrome de TORCH, con una incidencia del 1% en recién nacidos vivos, pudiendo producir un extenso compromiso sistémico.

La mayoría de las infecciones por CMV se adquieren en los primeros 6 meses de vida<sup>(3-5)</sup>. Son diversas, pero es más frecuente a nivel pulmonar y su gravedad depende de la edad del individuo susceptible y el estado inmunológico, en especial en aquellos con déficit de la inmunidad celular, independiente de la edad<sup>(6-11)</sup>.

El caso clínico 1 de nuestra serie presentó neumonía del primer trimestre y síndrome coqueluchoídeo debidos a una

coinfeción por CMV y VRS; Stagno S. y colaboradores describieron este cuadro clínico que se manifiesta en pacientes inmunocompetentes, infectados en el canal del parto o a través de la leche materna, además estos autores encontraron que la tercera parte estaban coinfectados por *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocistis jiroveci*, *Ureaplasma urealyticum*, enterovirus u otros virus respiratorios como el VRS<sup>(14-16)</sup>.

Dworsky ME y colaboradores<sup>(16)</sup> demostraron que la excreción viral comenzaba a las 6-14 semanas, lo que coincide con el inicio de los síntomas, que son inespecíficos, los más frecuentemente encontrados fueron taquipnea, tos seca, siendo más característica la coqueluchoídea, ausencia de fiebre, a la auscultación estertores difusos y ausencia de sibilancias. La Rx de tórax evidencia un patrón predominantemente intersticial bilateral, difuso. Todas estas características las presentó nuestra paciente, con la sola excepción de las sibilancias, las que pueden ser atribuidas a la presencia del VRS.

El caso clínico 2 se manifestó como una EPIC, la que ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes luego de una neumonía por CMV, también ha sido asociada al virus de Epstein Barr<sup>(17)</sup>. Este cuadro se caracteriza por la persistencia de síntomas respiratorios, aparición de "velcro", dependencia de O<sub>2</sub>, desde el punto de vista radiológico se observa progresión del patrón intersticial, vidrio esmerilado, presentando buena respuesta a la terapia con corticoides. CMV en el último tiempo ha adquirido mayor importancia debido al aumento de los pacientes inmunodeficientes, lo que se explica por el número creciente de trasplantes, especialmente renal y a la epidemia de SIDA.

El caso clínico 3 presentó una neumonía multifocal por CMV a los 2 años de practicársele un trasplante renal, en terapia inmunosupresora, diagnosticada precozmente con buena respuesta al tratamiento. En los trasplantados renales cerca de un 50% presenta una primoinfección y el 85% de ellos el virus recurre, pudiendo causar el rechazo del órgano, lo que se asocia a una disminución de la sobrevivencia<sup>(12,13)</sup>.

El caso clínico 4 se manifestó como una neumonía de evolución inusual y grave, además presentó un síndrome diarreico prolongado y desnutrición, motivo por el cual se solicitó antigenemia VIH que resultó positiva, en consecuencia se buscaron agentes oportunistas, aislándose CMV y PJ, los cuales producen infecciones respiratorias indicadoras de SIDA. En una revisión reciente<sup>(9)</sup> la mayoría de los casos de enfermedad por CMV se produjeron en menores de 6 meses de edad, en el 56% de estos pacientes fue la enfermedad de debut del SIDA.

En la cohorte Chilena de niños y adolescentes expuestos/viviendo con VIH/SIDA<sup>(8)</sup> en el 20% la sospecha de VIH fue por una infección producida por CMV, en cambio la producida por PJ sólo se encontró en el 2%. Durante la evolución de esta misma cohorte la infección oportunista que más se detectó fue por CMV en el 41%, especialmente a nivel pulmonar, menos frecuente PJ (7%). En cuanto a los fallecimientos algo más del 50% fue por causa infecciosa, el agente más frecuentemente involucrado fue CMV en el 23% de los fallecidos por neumonía.

Stagno S. y colaboradores<sup>(18)</sup>, revisaron los métodos diagnósticos del CMV, el que clásicamente se hacía en cultivos, donde se puede observar el efecto citopático característico,

es decir, células gigantes e inclusiones intranucleares basófilas con halo, pero en la actualidad no es utilizado por ser un método lento. El cultivo acelerado (SV) presenta una alta especificidad y sensibilidad, además es rápido, el resultado se obtiene en 24 a 48 horas, usado especialmente en orina, saliva y en secreción bronquial, obtenida mediante LBA, es la técnica de elección y fue la que empleamos en nuestra serie<sup>(18-20)</sup>.

La antigenemia en sangre también es rápida se obtienen resultados en el plazo de 6 horas, esta técnica al igual que la de SV permite identificar virus con capacidad replicante<sup>(18)</sup>. La RPC es sensible y específica, siendo de gran rapidez en distintas muestras, pero la sola detección del ADN viral no distingue entre virus replicante y en estado latente<sup>(18)</sup>.

La serología que permite identificar IgG e IgM anti CMV no es usada en el diagnóstico, debido a la alta seroprevalencia, su mayor utilidad es poder distinguir entre individuos infectados de no infectados o susceptibles<sup>(18)</sup>, estos últimos tienen un alto riesgo de adquirir la infección, especialmente en condiciones de inmunosupresión, como ocurre en los trasplantes de órganos<sup>(12,13)</sup>. GCV es efectivo en el tratamiento, antes de la introducción de este antiviral la letalidad en inmunosuprimidos era cercana a 100% Los efectos tóxicos más frecuentes son a nivel hematológico, generalmente reversibles. Además en adultos puede alterar la función renal y hepática, en niños se observan con menor frecuencia<sup>(21-23)</sup>. En nuestra serie lo utilizamos en forma exitosa en 3 pacientes, dos de los cuales eran inmunocomprometidos, no observamos efectos indeseables, en el único caso en que no fue necesario usarlo por buena evolución espontánea, el paciente era inmunocompetente.

Otros antivirales escasamente usados en pediatría son valganciclovir, foscarnet y cidofovir, los que presentan un alto grado de nefrotoxicidad<sup>(21)</sup>. La inmunoglobulina hiperinmune asociada a GCV es útil en la prevención y tratamiento de la enfermedad grave en inmunocomprometidos, especialmente en el trasplante renal y de médula ósea<sup>(12,13,23)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Ho M. Citomegalovirus. En: Mandell GL, Douglas G, Bennett J. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1991; 1222-36.
2. Feigin RD, Cherry JD. Cytomegalovirus. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4a Edition. WB Saunders Company, 1998.
3. Cohen JI, Corey GR. Citomegalovirus infection in the normal host. Medicine 1985; 64: 100.
4. Enright A, Prober CH. Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus. Pediatr Clin N Am 2004; 51: 889-908.
5. Arav-Boger R, Pass RF. Diagnosis and management of cytomegalovirus infection in the newborn. Pediatr Ann 2002; 31: 719-25.
6. Mustafa Mahmoud F. Cytomegalovirus infections and disease in the immunocompromised host. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 249-59.
7. Brockmann P, Viviani T, Peña A. Compromiso pulmonar en la infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños. Rev Chil Infect 2007; 24: 301-5.

8. Comité Nacional de VIH/SIDA Pediátrico, Sociedad Chilena de Pediatría: Cohorte Chilena de Niños y Adolescentes Expuestos/Viviendo con VIH/SIDA, 3er Informe 2005-2006.
9. Peña A, Larrañaga C, Luchsinger V, Villarroel J, Chávez A, Wu E, y Comité Nacional de SIDA Pediátrico Sociedad Chilena de Pediatría. Enfermedad por citomegalovirus en niños chilenos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 477-84.
10. Kattan M, Platzker A, Mellins RB, Schluchter MD, Chen XC, Peavy H, et al. Respiratory diseases in the first year of life in children born to HIV-1-infected women. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 267-76.
11. Graham SM, Gibb DM. HIV disease and respiratory infection in children. *Br Med Bull* 2002; 61: 131-50.
12. Van der Bij W. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33 Suppl 1: S32-7.
13. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Minireview. Role of laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 746-52.
14. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980; 102: 1073-6.
15. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, chlamydia, pneumocystis, and ureaplasma: a prospective study. *Pediatrics* 1981; 68: 322-9.
16. Dworsky ME, Stagno S. Newer agents causing pneumonitis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 188-95.
17. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric Interstitial Lung Disease Revisited. *State of the Art. Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369-78.
18. Stagno S, Brito W, Pass R. Cytomegalovirus. En: Schmidt N, Emmons R. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 6a ed. Washington: American Public Health Ass 1989; 321-78.
19. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 917.
20. Jespersen DJ, Drew WL, Gleaves CA et al. Multisite evaluation of a monoclonal antibody reagent for rapid diagnosis of cytomegalovirus in the shell vial assay in BAL. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1502-9.
21. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol* 2004. 30: 115-33.
22. Arancibia ME, Cordero J. Tratamiento con ganciclovir en neumonía intersticial por citomegalovirus. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 241-4.
23. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 831-5.

# Resección quirúrgica de aspergiloma en paciente inmunosuprimido: presentación de un caso clínico

Dr. Jorge García<sup>1</sup>, Dra. Ángela Cardona<sup>2</sup>, Dra. Eliana Gómez<sup>3</sup>, Dra. Andrea Parra<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neumólogo Pediatra Intensivista, Hospital Pablo Tobón Uribe.

<sup>2</sup> Neumóloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe.

<sup>3</sup> Residentes de Pediatría de la Universidad Pontificia Bolivariana.

## SURGICAL RESECTION OF ASPERGILLOMA IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENT: A CASE REPORT

Aspergillosis refers to the spectrum of disease caused by *Aspergillus* species. The aspergilloma is the most common and best-recognized form of pulmonary involvement due to *Aspergillus*; usually developing in a preformed lung cavity and the principal association is with Tuberculosis. The true incidence of aspergilloma is not known. Although frequently asymptomatic, the presence of a fungus ball due to *Aspergillus* may cause hemoptysis and in cases can be fatal, with a variable mortality ranging between 9 to 30%. Aspergilloma usually comes to clinical attention as an incidental finding, thus the diagnosis involve clinical and radiological findings confirmed by pathology. There is no consistent evidence that aspergilloma. Responds to antifungal agents, and these drugs rarely achieve the minimal inhibitory concentrations within the lung cavities. Surgical resection, despite a high morbidity, is the only proven therapy for these cases.

**Key words:** Pulmonary aspergilloma, hemoptysis, surgical treatment..

## RESUMEN

La aspergilosis se refiere al espectro de enfermedades ocasionadas por la especie de *Aspergillus*. El aspergiloma es la forma más reconocida y común de la afección pulmonar relacionada a dicha especie, generalmente se desarrolla en una cavidad pulmonar pre-existente, la principal asociación es con secuelas de tuberculosis. Se desconoce la incidencia a nivel mundial. La mayoría de los pacientes se manifiestan asintomáticos; en raras ocasiones, debutan con hemoptisis mayor, con una mortalidad variable que oscila entre el 9 a 30%. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, imagenología y confirmados por patología. El tratamiento farmacológico no ha demostrado ser de gran utilidad, en tanto que, la cirugía a pesar de una elevada morbilidad podría ser el tratamiento de elección.

**Palabras clave:** Aspergiloma pulmonar, hemoptisis mayor, tratamiento quirúrgico.

## INTRODUCCIÓN

La aspergilosis se produce como consecuencia de la inhalación de las esporas contenidas en el aire, por lo que los senos paranasales y los pulmones son los sitios en que se asienta la enfermedad con mayor frecuencia. Entre las diversas manifestaciones de esta micosis encontramos la forma infecciosa conocida como aspergiloma pulmonar, la cual se presenta en pacientes con secuelas cavitarias y bronquiectasias<sup>(1-3)</sup>.

Para el diagnóstico de la enfermedad es importante contar con datos clínicos que permitan identificar antecedentes de alguna enfermedad que ocasione cavidades residuales o bronquiectasias (tuberculosis, sarcoidosis); además, la presencia de síntomas como hemoptisis y tos con expectoración convierte al paciente en altamente sospechoso.

Quisimos presentar este caso por tratarse de una paciente sin antecedentes pulmonares conocidos, quien cursó con infección por aspergiloma en medio de su inmunosupresión, y lo importante que fue la realización de manejo quirúrgico rápido de esta lesión para continuar el tratamiento de su enfermedad de base.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de 11 años de edad, con antecedentes de púrpura trombocitopénica y leucemia bifenotípica, diagnosticada en mayo de 2010, en quimioterapia con remisión medular, quien consulta al servicio de oncología para inicio de nuevo ciclo de quimioterapia el 08/07/2010 donde encuentran disminución del murmullo vesicular en hemitórax derecho. Por ello se realiza una radiografía (Rx) de tórax donde se evidencia la presencia de un neumotórax masivo derecho y 2 imágenes redondeadas de paredes gruesas (Figura 1) por lo que decide su traslado al servicio de urgencias y posteriormente a cirugía para el paso de una sonda al tórax.

Correspondencia: Dra. Andrea Parra Buitrago. Fax : (054)- 4125085  
E-mail: andreaparrab@gmail.com

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.



La madre relata un cuadro clínico de 1 semana de evolución de tos inicialmente seca, luego húmeda, y desde hace 2 días con expectoración verdosa, si sangre, sin dificultad respiratoria. Al examen físico inicial destacó saturación de oxígeno (O<sub>2</sub>): 89% con FIO<sub>2</sub>: 27%, FC: 130, PA: 145/70. Los hallazgos positivos: Ruidos respiratorios abolidos en hemitórax derecho, edema grado I en miembros inferiores, lesiones petequiales escasas en piel, abdomen y extremidades. Se le realiza al inicio una tomografía axial computada (TAC) de tórax que reporta condensación neumónica en la región periférica del segmento posterior del lóbulo pulmonar superior derecho, con lesión cavitada de pared engrosadas, e irregulares en forma difusa, mide 3 cm de diámetro mayor con contenido sólido e irregular de 2 cm de diámetro en su interior hallazgo en relación con bola de hongo-micetoma (posible aspergiloma) con patrón de vidrio esmerilado de parénquima pulmonar, segunda lesión cavitada en lóbulo medio derecho de 1,8 cm de diámetro (Figura 2).

Evaluada por neumología pediátrica quien considera que en paciente oncológica de base, la primera posibilidad sería un micetoma por aspergillus, sin descartar cándida, histoplasma, *Pneumocystis jirovecii* como agentes causales o coinfección asociada, se decide el inicio de Voriconazol y Trimetropin Sulfa y se realiza fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar, dando como resultado gram negativo para bacterias, micobacterias y estructuras micóticas. Se encuentra presencia de hifas hialinas septadas que sugieren aspergilosis, reacción en cadena de polimerasa (PCR) para micobacteria tuberculosis negativa, cultivos de aerobios de LBA y esputo negativos.

Llega la PCR para *P. jirovecii* negativa y prueba de galactomanan negativa: 0,1. Oncología sugiere que es necesario resolución de proceso micótico para reinicio de quimioterapia, pero este tiempo no puede ser prolongado por riesgo de recaer en una leucemia de muy alto riesgo. La paciente estaba cursando con aspergilosis pulmonar invasora y a

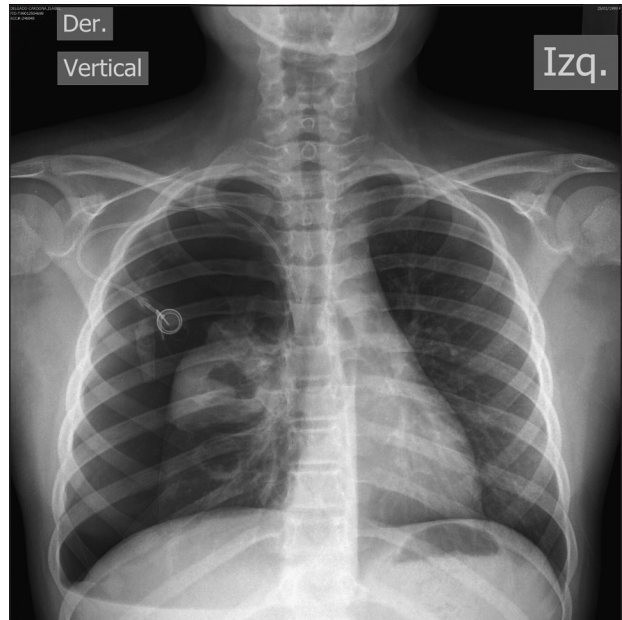


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso al servicio de urgencias.

demás un posible aspergilloma. Por lo que se lleva a staff de decisión donde participan Neumología pediátrica, Oncología pediátrica, Infectología pediátrica, cirugía infantil, pediatría y se decide hacer manejo agresivo con resección quirúrgica de las lesiones pulmonares, minimizando el riesgo de nuevo neumotórax y reiniciar rápidamente quimioterapia para evitar recaída de la leucemia mieloide aguda.

Es llevada a cirugía el 16/07/2010 se realiza lobectomía superior pulmonar derecha, segmentomía lóbulo medio y del lóbulo inferior. Se reportan complicaciones: Sangrado importante, hallazgo inesperado de lesión en lóbulo inferior. Se traslada para vigilancia posoperatoria en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), queda con sonda a tórax, se realiza control de Rx postoperatorio (Figura 3). Llegan Cultivos de hongos

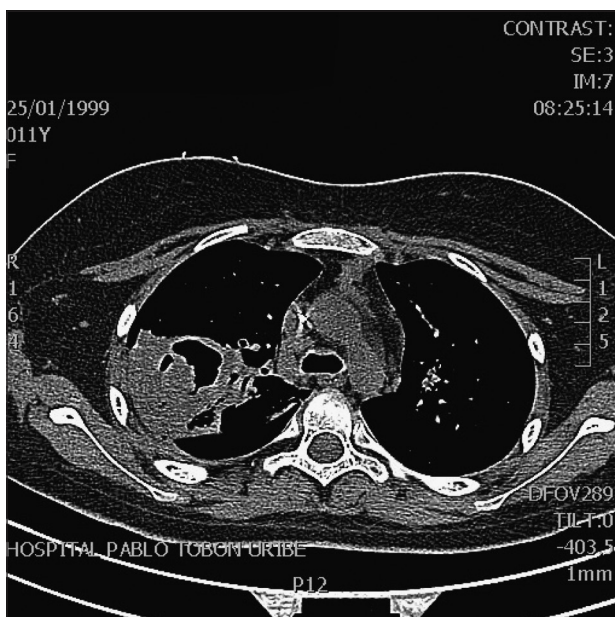


Figura 2. TAC de tórax que revela la presencia de un aspergiloma.

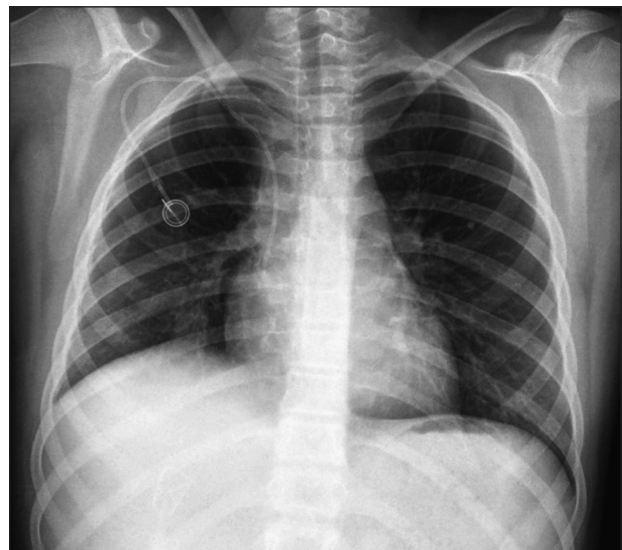


Figura 3. Radiografía de tórax de control postoperatorio.

de tejido pulmonar con crecimiento de moho, cultivo de aerobios de tejido pulmonar negativos, tinciones para hongos, micobacterias, y bacterias negativas en tejido pulmonar; biopsia del lóbulo superior derecho positiva para aspergillus. Reporte negativo de galactomanan, por lo que se decide por su excelente respuesta clínica, inicio de quimioterapia el 28/07/2010.

Por parte de infectología se considera importante seguir tratamiento antimicótico mientras la paciente se encuentre inmunosuprimida por quimioterapia ya que la prueba de galactomanan es negativa y no sirve en este caso como parámetro de seguimiento de tratamiento. Paciente con muy buena evolución clínica, tolerancia al ciclo de quimioterapia luego de procedimiento quirúrgico e inicio de tratamiento antimicótico, recibió voriconazol IV desde el 11/07, cambio a vía oral el 19/07, el cual continúa mientras reciba quimioterapia, por 3 a 6 meses según evolución. Se decide su alta el 04/08/2010 con cita de revisión en 1 mes por infectología, control ambulatorio por oncología pediátrica en 6 días con HLG de control, nueva quimioterapia e 15 días, TAC de tórax de control según evolución, continúa voriconazol mínimo de 3 a 6 meses, cita de revisión en 2 semanas por neumología pediátrica, pletismografía pulmonar al completar 4 semanas post cirugía para evaluar volúmenes pulmonares post resección.

## DISCUSIÓN

La aspergilosis es una enfermedad micótica causada por la invasión tisular de la especie de aspergillus, más comúnmente *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*<sup>(1)</sup>. Esta enfermedad puede ser pulmonar crónica, broncopulmonar alérgica o invasiva<sup>(2)</sup>. La aspergilosis pulmonar crónica tiene 4 manifestaciones principales: Aspergiloma, aspergilosis cavitada, fibrosis pulmonar, aspergilosis necrotizante<sup>(2)</sup>. Para interés de nuestro caso clínico describiremos el aspergiloma como la forma más común de aspergilosis pulmonar crónica.

El aspergiloma es una masa micótica compuesta por hifas de aspergillus, fibrina, moco, detritos celulares que se hallan en la cavidad pulmonar. Si es un aspergiloma simple se puede establecer por meses, y el paciente sólo sentir tos y poca evidencia de inflamación sistémica<sup>(3)</sup>. Los criterios diagnósticos son evidencia radiológica de masa redondeada en cavidad pulmonar combinado con evidencia microbiológica de aspergillus como agente causal<sup>(4)</sup>. La diferencia entre un aspergiloma y una aspergilosis pulmonar cavitada son la sintomatología, evidencia de inflamación, apariencia radiológica y cambios en el tiempo. En pacientes inmunosuprimidos la enfermedad es de corta duración si se asocia a aspergilosis cavitada<sup>(1)</sup>.

La rápida detección del galactomanan por ELISA ha sido estudiado en numerosos grupos de pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva y es útil ya que se detecta desde el crecimiento de la hifa<sup>(5)</sup>. El análisis de este se realiza sólo en suero; sin embargo, se puede detectar el LCR, orina y LBA<sup>(6-9)</sup>. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son<sup>(7-12)</sup>: Neutropenia severa y prolongada, terapia con glucocorticoides, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido, SIDA, enfermedad granulomatosa crónica.

La aspergilosis invasiva generalmente se presenta como una infección progresiva aguda, los síntomas y signos dependen de la duración y del sitio anatómico involucrado<sup>(7)</sup>, el compromiso pulmonar generalmente es la presentación más común en pacientes neutropénicos. La principal manifestación es fiebre, el dolor torácico, la tos y la hemoptisis. La combinación de dolor torácico pleurítico, disnea y hemoptisis sugieren la presencia de émbolos pulmonares en pacientes neutropénicos con trombocitopenia o sospecha de invasión vascular<sup>(8)</sup>. Para el aspergiloma se ofrece resección quirúrgica para prevenir o tratar la hemoptisis y es usualmente curativo<sup>(9)</sup>.

Son indicaciones quirúrgicas<sup>18</sup>: Pacientes con buena función respiratoria, enfermedad limitada a un lóbulo, enfermedad recurrente, intolerancia o resistencia a los azoles, o infección concomitante con un tumor. La terapia pre y post quirúrgica con voriconazol disminuye el riesgo de aspergilosis pleural<sup>(10-13)</sup>. El riesgo beneficio del tratamiento médico quirúrgico varía con las manifestaciones de la enfermedad y el estado pulmonar del paciente, por lo que debe ser individualizado<sup>(18)</sup>.

La aspergilosis es un diagnóstico que se debe tener en cuenta en todo paciente inmunosuprimido con neutropenia prolongada, o sometido a largas estancias en unidad de cuidados intensivos principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, o con terapia de esteroides<sup>(10,11)</sup>. La invasión tisular de este hongo no es común y ocurre principalmente en pacientes inmunosuprimidos, como es el caso de nuestro paciente<sup>(10)</sup>.

La aspergilosis invasiva crónica puede ser vista con aspergilomas. La lenta progresión desde la infección hasta la formación del aspergiloma depende de la respuesta inmune del hospedero, donde se detecta la infección pero no la combate, manifestación presente en nuestro paciente debido a su condición patológica de base I0. Aunque se ha descrito en la literatura que el diagnóstico temprano y el inicio oportuno de anti fúngicos tienen impacto en el pronóstico del paciente, no hay un método suficientemente sensible y específico para el diagnóstico<sup>(11,12)</sup>.

Estudios prospectivos han demostrado el papel diagnóstico de métodos como el antígeno galactomanan, pero en pacientes con malignidades hematológicas puede dar negativa, por lo tanto, sólo debe usarse para predecir resultados en pacientes con aspergilosis invasiva. En pacientes severamente enfermos la confirmación histopatológica no es posible o en pacientes con trombocitopenia que contraindica la biopsia, por lo que sólo la identificación el lavado broncoalveolar es suficiente para inicio del tratamiento, como sucedió con nuestro caso<sup>(5,9,11-14)</sup>.

Esta colonización fúngica se localiza en cavidades pulmonares pre-existentes, generalmente debido a lesiones tuberculosas, pero puede ocurrir dentro de cavidades de etiologías diversas como la sarcoidosis, bronquiectasias, quistes, neoplasias, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, entre otras. Puede tener un curso prolongado, por lo cual se ha propuesto el manejo quirúrgico como una alternativa. La polémica en torno al manejo quirúrgico se debe a la morbilidad y mortalidad de la cirugía.

En el aspergiloma pulmonar, el manejo quirúrgico conocido desde hace un siglo y medio genera aun controversia,

pero un marcado descenso en la mortalidad ahora, ha llevado a su mayor aceptación en los últimos años. Aunque la terapia antifúngica ha sido utilizada, este tipo de tratamiento ha mostrado resultados parciales. El éxito del tratamiento del aspergiloma complejo necesita ambas, cirugía y farmacoterapia perioperatoria. El alto índice de sospecha constituye la clave del éxito y un diagnóstico oportuno es de vital importancia para estos pacientes ya que el manejo quirúrgico precoz reduce el tiempo de estancia hospitalaria, y el tiempo de tratamiento antifúngico, controlando mejor la infección y con resultados totales de erradicación, permitiendo mejores tasas de curación y reiniciación temprana de quimioterapia. Con esta presentación de caso, queda abierta la posibilidad de hacer otros estudios donde se pueda evaluar la frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio y la respuesta al manejo quirúrgico del aspergiloma, el cual en nuestro caso fue exitoso.

## REFERENCIAS

1. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43 Suppl 1: S49.
2. Denning, DW, Riniotis, K, Dobrashian, R, Sambatakou, H. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 3: S265.
3. Judson, MA, Stevens, DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:1375.
4. Hope, WW, Walsh, TJ, Denning, DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43 Suppl 1: S207.
5. Maertens, J, Van Eldere, J, Verhaegen, J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297.
6. Klont, RR, Mennink-Kersten, MA, Verweij, PE. Utility of *Aspergillus* antigen detection in specimens other than serum specimens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1467.
7. Schwartz, S, Thiel, E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1997; 40 Suppl 2: 21.
8. Hachem, R, Sumoza, D, Hanna, H, et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006; 106: 1581.
9. Walsh, TJ, Anaissie, EJ, Denning, DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327.
10. Binder, RE, Faling, LJ, Pugatch, RD, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 109.

---

**Calendario actividades SOCHINEP 2012**  
**Reuniones Mensuales**  
**Hotel Plaza el Bosque - 12:00 hrs**

8 de MARZO	Clínica Las Condes
12 de ABRIL	Hospital Josefina Martínez
3 de MAYO	Hospital Exequiel González Cortés
7 de JUNIO	Clínica Santa María
5 de JULIO	Hospital de Puerto Montt
2 de AGOSTO	Hospital San Juan de Dios
6 de SEPTIEMBRE	Hospital Roberto del Río
1 de NOVIEMBRE	Hospital Gustavo Fricke
6 de DICIEMBRE	Hospital Pontificia Universidad Católica de Chile
7 de MARZO 2013	Hospital Dr. Sótero del Río
4 de ABRIL 2013	Hospital San Borja-Arriarán

**17 al 20 de octubre de 2012. Hotel del Mar, Viña del Mar**  
**IX Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica**  
**XIII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística**  
**VIII Congreso de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica**

---

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA es el órgano oficial de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica y órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP), que publica temas de revisión en torno a la Salud Respiratoria Infantil y del adolescente. Los trabajos enviados a nuestra revista que cumplen con los requisitos solicitados, son sometidos a arbitraje por médicos investigadores y expertos de nuestro medio. Nuestro Comité Editorial consulta y selecciona temas, opiniones, polémicas o controversias de actualidad general del medio pediátrico respiratorio. Los trabajos pueden enviarse por formato electrónico a [levega@udd.cl](mailto:levega@udd.cl)

El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 2,5 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Debe entregarse dos ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras acompañados por una copia idéntica para PC, en CD o diskette de 3,5 con espaciado a 1,5 líneas; tamaño de letra 12 pt y justificada a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas. Los trabajos enviados no deben sobrepasar de 3000 palabras, pudiendo agregárseles hasta 6 tablas y 6 figuras y no más de 40 referencias en lo posible. Las Cartas al Editor u Opiniones no deben exceder 1.000 palabras, pudiendo agregárseles hasta 10 referencias y 1 Tabla o Figura.

El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación; El o los autores deben ser identificados con su nombre de pila seguido del apellido paterno. Debe de colocarse el nombre de la o las Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que pertenece actualmente el o los autores responsables; el nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia, incluir un número de fax y correo electrónico.

Expresé su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su revisión. Los autores son responsables por todas las ideas expresadas y sus conclusiones. El límite las referencias es idealmente 40; prefiera las que correspondan a trabajos originales registradas en el PubMed. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (entre paréntesis) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Los resúmenes de presentaciones a Congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando fueron publicados en revistas de circulación. Cada tabla deberá ir en hojas a parte. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (título de la tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estándar. Cite cada tabla en su orden consecutivo de mención en el texto. Las figuras podrán ser dibujos o diseños mediante un programa computacional.

Envíe 2 reproducciones de cada figura, en blanco y negro (tamaño 9x12 cm). Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la figura se reduzca de tamaño. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán en hoja aparte. En el respaldo de cada figura debe anotarse con lápiz de carbón o en una etiqueta, el número de la figura, el nombre del autor principal. Cite cada figura en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen. Presente los títulos y leyendas de las tablas y figuras en una página separada.

Cuerpo Editorial

---

ISSN 0718-3321 (versión impresa)

ISSN 0718-333X (versión en línea)

# NEUMOLOGIA PEDIATRICA

Órgano oficial de difusión de la  
Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA

ISSN: 0718-3321

Versión impresa

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP), órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP), publica artículos relevantes con la salud respiratoria infantil y del adolescente; dirigida principalmente a médicos generales, familiares, pediatras, sub especialistas en medicina respiratoria, kinesiólogos y enfermeras, con especial interés en aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados a nuestra sección y selecciona aquellos que brindan temas de revisión, controversia o actualidad científica. Nuestro propósito es difundir conceptos actuales y herramientas clínicas para una práctica médica adecuada con nuestros pequeños pacientes.

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA está incluida en la base de datos de: Lilacs-Bireme y Latindex.

La Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA es publicada trimestralmente por Editorial IKU por mandato de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica y es de distribución gratuita entre nuestros socios.

Representante y oficina comercial: Srta. Dragana Stankovic, Eventotal Ltda. Av. Camino el Alba 8670; oficina 101. Las Condes, Santiago de Chile. Teléfono: 56 (2) 2204553; Fax: 56 (2) 2241481; E-mail: ejecutiva@eventotal.cl

Instrucciones para la suscripción a nuestra revista:

Suscripción anual: \$ 25.000

Becados certificados: \$ 20.000

Número suelto: \$ 7.500

Suscripción extranjero: US\$ 100.00

Versión disco compacto: \$ 15.000

Editorial IKU: María Cristina Illanes H. Teléfono: 2126384; E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Está prohibida la reproducción total o parcial de la revista para propósitos comerciales sin la autorización escrita de su Editor Responsable.



Relanzamiento

# CURSO INTERNACIONAL DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA EN RED 2012

*Dirigido a Médicos, Pediatras, Neumólogos, Estudiantes y Profesionales del Área Respiratorio Infantil.  
Certificado por la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica*

## Directores:

**Dr. Daniel Zenteno A.**  
Neumólogo Pediatra,  
Concepción, Chile

**Dr. Selim Abara E.**  
Neumólogo Pediatra,  
Santiago, Chile

Fecha de inicio : 15 de Junio 2012

Fecha de termino: 15 de Diciembre 2012

Inscripciones en [www.sochinep.cl](http://www.sochinep.cl)

CLJSFC0022/12

Auspicia



LÍDER EN TERAPIA RESPIRATORIA

# Flixotide®

PROPIONATO DE FLUTICASONA

## FOLLETO DE INFORMACIÓN MÉDICA - FLIXOTIDE LF AEROSOL PARA INHALACIÓN

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Flixotide LF 50 mcg: Inhalador presurizado que entrega 50 mcg de propionato de fluticasona por puff, presentaciones de 120 dosis. Excipiente: norflurano (propelente)

Flixotide LF 125 mcg: Inhalador presurizado que entrega 125 mcg de propionato de fluticasona por puff, presentaciones de 60 y 120 dosis. Excipiente: norflurano (propelente)

Flixotide LF 250 mcg: Inhalador presurizado que entrega 250 mcg de propionato de fluticasona por puff, presentaciones de 60 y 120 dosis. Excipiente: norflurano (propelente)

### PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Inhalador presurizado, de dosis medida.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### Indicaciones

#### Tratamiento profiláctico del asma leve, severa o moderada

Flixotide LF exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones.

Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; por lo general, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticosteroides inhalados (véase *Dosis y Administración*) u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticosteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

#### Adultos

##### Tratamiento profiláctico en:

- **Asma leve** (valores del PEF basal de más del 80% esperado con menos de un 20% de variabilidad): Pacientes que en más de una ocasión necesitan broncodilatadores intermitentemente, para el tratamiento de su asma.

- **Asma moderada** (valores de PEF del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): Pacientes que necesitan medicamentos antiastmáticos con regularidad y pacientes con asma inestable o que empeora y que reciben una de las terapias profilácticas actualmente disponible o solamente un broncodilatador.

- **Asma severa** (valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): Pacientes con asma severa crónica. Muchos pacientes que dependen de los corticosteroides por vía sistémica para conseguir un control adecuado de sus síntomas, al instituirse Flixotide LF vía inhalatoria, podrán reducir considerablemente o eliminar por completo su necesidad de corticosteroides orales.

#### Niños

Cualquier niño que requiera medicamentos para la prevención del asma, incluyendo aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna terapia profiláctica disponible en la actualidad. **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

**Se debe observar que sólo el dispositivo que administra 250 microgramos de medicamento es adecuado para la administración de esta dosis.**

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC de moderado a severo que presentan exacerbaciones frecuentes en los que se ha identificado una respuesta beneficiosa, durante los primeros 3-6 meses de tratamiento.

**Dosis y Administración:** Se debe explicar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con Flixotide LF para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aun cuando sean asintomáticos. La formulación Flixotide LF para inhalación sólo debe administrarse por inhalación oral. Es recomendable que cada dosis prescrita sea entregada por un mínimo de dos inhalaciones. En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con el Inhalador Flixotide LF.

#### ASMA

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas. Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

**Adultos y niños mayores de 16 años de edad:** 100 a 1000 microgramos dos veces al día. Los pacientes deben recibir una dosis inicial de Flixotide LF para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

**Asma leve:** - 100 a 250 microgramos dos veces al día.

**Asma moderada:** - 250 a 500 microgramos dos veces al día.

**Asma severa:** - 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo. En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

#### Niños de 4 años de edad y mayores

50 a 100 microgramos dos veces al día. El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. Los niños deben recibir una dosis inicial de Flixotide LF para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad. Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

**Se debe observar que sólo el dispositivo que administra 50 microgramos de medicamento es adecuado para la administración de esta dosis.**

Es posible que esta presentación de Flixotide LF no ofrezca la dosis pediátrica requerida; si es así, debe considerarse una presentación alternativa Flixotide LF (p.ej. inhaladores de polvo seco).

#### Niños de 1 a 4 años de edad

El uso de la formulación Flixotide LF para inhalación beneficia a los niños más pequeños: controlando los frecuentes y persistentes síntomas asmáticos. Estudios clínicos, realizados en niños de 1 a 4 años de edad, han demostrado que se alcanza un óptimo control de los síntomas asmáticos con 100 microgramos administrados dos veces al día, administrados mediante un espaciador pediátrico con máscara facial (como el BABYHALER). El diagnóstico y el tratamiento del asma deben evaluarse periódicamente.

#### ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

**Se debe observar que sólo el dispositivo que administra 250 microgramos de medicamento es adecuado para la administración de esta dosis.**

#### Adultos

500 microgramos dos veces al día. Se debe concientizar a los pacientes de que deben usar Flixotide LF todos los días para así obtener un beneficio óptimo. Generalmente, el beneficio es evidente una vez que transcurren de tres a seis meses. Sin embargo, si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

#### Grupos de pacientes especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

#### Advertencias y Precauciones

En el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, debe vigilarse la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. El aumento del uso de betag agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticosteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación Flixotide LF no debe utilizarse en la crisis de asma aguda, sino como un tratamiento regular a largo plazo. Para aliviar sus síntomas agudos de asma, los pacientes requerirán un fármaco broncodilatador inhalado de rápida acción y corta duración.

La falta de respuesta terapéutica, o las exacerbaciones graves, deben tratarse aumentando la dosis de Flixotide LF para inhalación y, si es necesario, administrando algún esteroide sistémico o antibiótico, o ambos, en caso de existir alguna infección.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo 500 microgramos de Flixotide LF (Ver Reacciones Adversas). Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y de la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; la probabilidad de que ocurran estos efectos es mucho menor que con los corticosteroides orales (véase *Sobredosis*). Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz (véase *Efectos Adversos*).

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Algunos individuos pueden exhibir una mayor sensibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados en comparación con la mayoría de los pacientes.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación Flixotide LF para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal. Después de introducir la terapia con Flixotide LF para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controlada con el fármaco sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos o preparaciones tópicas, o con ambos, incluyendo esteroides para uso tópico. El tratamiento con Flixotide LF no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea (véase *Efectos Adversos*). Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticosteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides (véase *Interacciones*).

Siempre se debe tener presente la posibilidad de un deterioro en la respuesta suprarrenal en situaciones de emergencia, con inclusión de intervenciones quirúrgicas y situaciones optativas que posiblemente produzcan estrés, por lo que debe considerarse un tratamiento con corticosteroides adecuado (véase *Sobredosis*).

La función y la reserva suprarrenales generalmente se mantienen dentro del rango normal al administrar la terapia con Flixotide LF a las dosis recomendadas. Los beneficios obtenidos a partir de la terapia con Flixotide LF para inhalación deben minimizar la necesidad de esteroides orales. Sin embargo, posiblemente por algún tiempo los pacientes se encontrarán en riesgo de experimentar los efectos adversos resultantes de la administración previa o intermitente de esteroides orales. Según el grado de deterioro suprarrenal, podría requerirse la asesoría de un especialista antes de realizar intervenciones quirúrgicas programadas. Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

#### INTERACCIONES

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones bajas de propionato de fluticasona en el plasma después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que haya lugar a interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, mostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente del citocromo P450 3A4) puede aumentar significativamente las concentraciones de propionato de fluticasona en el plasma, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones de cortisol sérico. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticosteroides.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores del citocromo P450 3A4 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de evidencia adecuada sobre el uso seguro del propionato de fluticasona durante el embarazo humano. Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticosteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de



aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

Es improbable que Flixotide LF produzca algún efecto.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), no común ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10,000$ ), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

#### Infecciones e infestaciones

*Muy común:* Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica). Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua después de emplear el medicamento. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con Flixotide LF.

*Común:* Neumonía (en pacientes con EPOC).

#### Trastornos del sistema inmunitario

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

*No comunes:* Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

*Muy raras:* Angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

#### Trastornos endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen (véase *Advertencias y Precauciones*):

*Muy raras:* Síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

#### Trastornos metabólicos y nutricionales

*Muy raro:* Hiperglucemia

#### Trastornos psiquiátricos

*Muy raras:* Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Común:* Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide LF para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

*Muy raro:* Broncoespasmo paradójico.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este padecimiento debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción. La terapia con Flixotide LF debe suspenderse inmediatamente, reevaluarse al paciente y, si es necesario, instituirse alguna terapia alternativa.

#### SOBREDOSIS

La inhalación aguda de dosis de Flixotide LF superiores a las aprobadas puede conducir a un deterioro temporal del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo alguna acción de emergencia, ya que normalmente en pocos días se recupera la función suprarrenal normal. Si se siguen administrando por periodos prolongados dosis superiores a las aprobadas, es posible que haya lugar a un deterioro corticostuprarrenal significativo. En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de crisis suprarrenal aguda, en niños expuestos a dosis superiores a las aprobadas (normalmente, 1000 microgramos al día y más) por periodos prolongados (varios meses o años); entre las características que se observaron se incluyen hipoglucemia y secuelas de desmayos o convulsiones, o de ambos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen: exposición a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosificación. Se debe poner en práctica un control cercano y una reducción gradual de la dosis en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a las aprobadas.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

##### Lista de excipientes

Hidroxi fluoruroalcano 134a, 1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano (HFA 134a).

##### Incompatibilidades

Ninguna comunicada.

##### Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

##### Precauciones especiales de almacenamiento

Vuelva a colocar firmemente la cubierta de la boquilla en su posición hasta que haga clic. Flixotide LF no debe almacenarse a temperaturas superiores a 30°C.

No congelar y proteger de la luz solar directa.

Como ocurre con la mayoría de los medicamentos en envases presurizados, es posible que el efecto terapéutico disminuya cuando el envase está frío.

No se debe perforar, romper ni quemar el envase, aún cuando aparentemente se encuentre vacío.

##### Naturaleza y contenido del envase

Flixotide LF consiste en una suspensión de propionato de fluticasona contenida en el propelente HFA 134a. Esta suspensión se suministra en una lata de aluminio aleado, con una válvula medidora. Los envases se encuentran insertados en atomizadores de plástico, los cuales incorporan un orificio para atomización y una tapa que los protege del polvo.

#### INSTRUCCIONES PARA USO/MANEJO

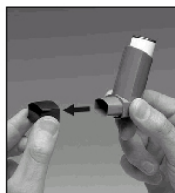
##### Instrucciones para el uso de su Flixotide LF

##### Cómo probar su inhalador

Antes de utilizarlo por primera vez, o si no ha usado su inhalador durante una semana o más, retire la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de ésta, agite bien el inhalador y libere una atomización al aire para asegurarse de que funcione.

##### Cómo usar su inhalador:

1. Retire la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de ésta.
2. Revise el interior y el exterior del inhalador, incluyendo la boquilla, para garantizar que no contenga objetos sueltos.



3. Agite bien el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto suelto, así como la mezcla uniforme de su contenido.



4. Sostenga verticalmente el inhalador entre sus dedos y el pulgar, con su pulgar colocado en la base, debajo de la boquilla.



5. Exhale tanto como le sea cómodo y después coloque la boquilla dentro de su boca, entre sus dientes, y cierre sus labios alrededor de la misma, pero sin morderla.



6. Justo después de comenzar a inhalar a través de su boca, presione la parte superior del inhalador para liberar una dosis de Flixotide LF, mientras sigue aspirando constante y profundamente.



7. Mientras mantiene la respiración, saque el inhalador de su boca y quite su dedo de la parte superior del mismo. Siga manteniendo la respiración tanto como le sea cómodo.



8. Si va a recibir más atomizaciones, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos 3, 4, 5, 6 y 7.
9. Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla presionándola firmemente hasta que haga clic y vuelva a su posición original.

#### IMPORTANTE:

No se apresure en las etapas 5, 6 y 7. Es importante que comience a aspirar lo más lentamente posible justo antes de operar su inhalador. Durante las primeras ocasiones, practique en frente de un espejo. Si observa "vaporización" proveniente de la parte superior de su inhalador, o de las comisuras de su boca, debe iniciar nuevamente el procedimiento desde la etapa 2. Si su doctor le ha dado otras instrucciones sobre el uso de su inhalador, favor de seguir las cuidadosamente. Digale a su doctor si presenta alguna dificultad.

#### Limpieza:

Debe limpiar su inhalador cuando menos una vez a la semana.

1. Saque el envase de metal del estuche de plástico del inhalador, y retire la cubierta de la boquilla.
  2. Limpie el estuche de plástico y la cubierta de la boquilla con un trapo húmedo.
  3. Deje que sequen en un lugar templado. Evite el calor excesivo.
  4. Vuelva a colocar el envase y la cubierta de la boquilla.
- NO SUMERJA EL ENVASE DE METAL EN AGUA.

Número de versión: GDS25/IP105



Mayor información a disposición en el Departamento Médico **GlaxoSmithKline Chile Ltda.**  
Av. Andrés Bello 2687, Piso 19, Las Condes.  
Tel: (56-2) 382 9116, Fax: (56-2) 382 9163.

# Fluticasona / Salmeterol Seretide®

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SERETIDE® AEROSOL

Salmeterol/Fluticasona propionato

#### 1. Nombre del producto: SERETIDE® Aerosol para inhalación

#### 2. composición cualitativa y cuantitativa

Cada inhalación de Seretide suministra: Salmeterol xinafoato equivalente a 25 microgramos de salmeterol y 50, 125 ó 250 microgramos de fluticasona propionato.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Aerosol para inhalación.

#### 4. DETALLES CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones Terapéuticas

##### Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Respiratorias (EORVR)

SERETIDE® está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes asmáticos, en donde el empleo de una combinación (broncodilatador y corticosteroide inhalado) es apropiado. Esto puede incluir:

- Pacientes bajo dosis efectivas de mantenimiento de  $\beta$ -agonistas de larga actuación y de corticosteroides inhalados.

- Pacientes que presentan síntomas bajo la terapia actual con corticosteroides inhalados

- Pacientes bajo terapia regular con broncodilatadores que requieren corticosteroides inhalados.

##### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

SERETIDE® Aerosol para inhalación está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

**Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 25/125 mcg y 25/250 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC**

##### 4.2. Dosis y Modo de Administración

SERETIDE® Aerosol es exclusivamente para inhalación oral.

Los pacientes deben estar enterados que para lograr el beneficio óptimo, SERETIDE® Aerosol debe usarse regularmente, incluso durante los períodos asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico, para que la potencia de Seretide que están recibiendo permanezca óptima y solamente se cambie por recomendación médica.

##### Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Respiratorias (EORVR)

La dosis debe titularse a la dosis mínima con la cual se mantiene el control eficaz de los síntomas. Cuando este control se mantiene con la potencia más baja de SERETIDE® dos veces al día, la titulación a la dosis efectiva más baja puede incluir la administración de SERETIDE® una vez al día, cuando el paciente requiera de un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada. O bien, el siguiente paso puede ser incluir una prueba con un corticosteroide para inhalación sólo.

Los pacientes deben recibir la potencia de SERETIDE® que contenga la dosis adecuada de fluticasona propionato para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente no está siendo controlado en forma adecuada con una monoterapia de corticosteroide inhalado, la sustitución por SERETIDE® con una dosis de corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma.

Para los pacientes cuyo control de asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por salmeterol/PF podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma.

##### Dosis Recomendadas:

##### Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

o

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 125 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

o

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 250 mcg de fluticasona propionato dos veces al día.

##### Adultos a partir de 18 años de edad

**Se debe observar que sólo el dispositivo que administra 25/250 mcg de medicamento está indicado para la administración de esta dosificación.**

El doblar la dosis de Salmeterol/PF en adultos a partir de 18 años hasta por 14 días tiene seguridad y tolerabilidad comparables a la dosis diaria regular dos veces al día y se puede tomar en consideración cuando los pacientes requieran terapia adicional de corto plazo (hasta 14 días) con corticosteroide inhalado como se indica en las directrices para el tratamiento del asma.

##### Niños a partir de 4 años de edad

**Se debe observar que sólo el dispositivo que administra 25/50 mcg de medicamento está indicado para la administración de esta dosificación.**

Dos inhalaciones de 25 mcg de salmeterol y 50 mcg de fluticasona propionato dos veces al día. No se tienen datos disponibles del uso de Seretide en niños menores de 4 años de edad.

##### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

**Se debe observar que sólo los dispositivos que administran 25/125 mcg y 25/250 mcg de medicamento están indicados para la administración en EPOC**

Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 mcg de salmeterol/fluticasona propionato, dos veces al día.

##### Grupos especiales de pacientes

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

##### 4.3. Contraindicaciones

SERETIDE® está contraindicado en los pacientes con una historia de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

##### 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Normalmente, el manejo de la EORVR debe realizarse de acuerdo con un programa por etapas, y la respuesta del paciente debe monitorearse clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.

SERETIDE® no se recomienda para el alivio de los síntomas agudos, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta (como el salbutamol). Debe advertirse a los pacientes que en todo momento tengan a la mano su medicamento de rescate para la crisis de asma aguda.

El uso de dosis crecientes de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro del control, y los pacientes deben ser evaluados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es una amenaza potencial para la vida, y el paciente debe ser evaluado por un médico. Se debe poner atención en el uso de dosis crecientes del corticosteroide. Además, cuando la dosis actual de Seretide no ha podido lograr el control adecuado de la EORVR, el paciente debe ser evaluado por un médico.

Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroides, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección.

El tratamiento con SERETIDE® no debe interrumpirse repentinamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; la terapia debe disminuirse progresivamente bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática de base, por lo que la interrupción o disminución del tratamiento debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (ver Reacciones Adversas). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, SERETIDE® debe administrarse con precaución en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o inactiva. SERETIDE® debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE® debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, SERETIDE® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es importante destacar que con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente si éste está prescrito en dosis altas y por tiempo prolongado, pueden presentarse efectos sistémicos; sin embargo, estos efectos son mucho menos frecuentes que los observados con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figura el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con EORVR es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides (ver *Sobredosis*).

Se recomienda el monitoreo regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Algunos individuos pueden mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de una respuesta adrenal insuficiente, los pacientes cuya terapia se cambia de un esteroide oral a fluticasona propionato inhalado deben ser tratados con especial cuidado, y la función adenocortical debe monitorearse regularmente.

Después de la introducción de fluticasona propionato inhalado, la interrupción de la terapia sistémica debe realizarse gradualmente, y debe recomendarse a los pacientes que porten consigo una tarjeta de advertencia de uso de esteroides que indique la posible necesidad de terapia adicional en casos de estrés.

En muy raras ocasiones han habido reportes de aumento en la glicemia (ver reacciones adversas) y esto debería ser considerado en el momento en que se prescriba Seretide a un paciente con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide (ver *Interacciones*).

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de SEREVENT (un componente de SERETIDE®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con SEREVENT. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con SEREVENT, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves o muertes relacionadas con SEREVENT en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a SEREVENT. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol) con SEREVENT. (véanse *Interacciones*).

Los agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) son utilizados para disminuir la frecuencia de los episodios asmáticos; sin embargo, estos medicamentos pueden incrementar la posibilidad de episodios severos de asma, pudiendo incluso ocasionar la muerte. En un estudio clínico efectuado en pacientes asmáticos, se observó un número mayor de muertes debidas a esta patología, en aquellos pacientes que recibieron LABA además de su tratamiento convencional, en comparación con los pacientes que recibieron placebo más su tratamiento convencional.

Estos medicamentos (LABA) no deben ser usados como medicamentos de primera línea para el tratamiento del asma. Estos medicamentos deben ser agregados al tratamiento convencional sólo si las otras terapias no controlan adecuadamente el asma, incluyendo el uso de corticoides en dosis bajas o medias.

Se debe instruir a los pacientes de no usar estos medicamentos para tratar las sibilancias repentinas y recalcar el uso de broncodilatadores de acción corta para estos casos. Recalcar, además, que la suspensión de estos medicamentos debe ser sólo bajo supervisión médica.

##### 4.5. Interacciones medicamentosas y otros tipos de interacciones

Deben evitarse los  $\beta$ -bloqueadores tanto selectivos como no selectivos, a menos que haya razones imperiosas para su uso.

En circunstancias normales, después de la administración de dosis inhaladas se obtienen bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, debido al extenso metabolismo de primer paso y a la alta eliminación sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino y el hígado. En consecuencia, es improbable que se presenten interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio de interacción farmacológica en sujetos sanos ha demostrado que el ritonavir (un inhibidor sumamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) puede aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de fluticasona propionato, lo cual resulta en una disminución notable de las concentraciones séricas de cortisol. Existen reportes de interacción entre la fluticasona y el ritonavir postcomercialización clínicamente significativos, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide significativos, tales como, síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar la combinación salvo que los beneficios superen los riesgos aumentados de efectos adversos de glucocorticoides sistémicos.

Estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) de la exposición sistémica de la

fluticasona propionato sin reducciones notables de las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo se recomienda proceder con cuidado cuando se coadministran inhibidores potentes de la isoenzima 3 A4 del citocromo P450 (por ejemplo, el ketoconazol) pues existe la posibilidad de que aumente la exposición sistémica a la fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y SERETIDE produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1,4 veces la C<sub>max</sub> y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. (véanse Advertencias y Precauciones).

#### 4.6. Uso durante el embarazo y la lactancia

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o el niño. No se tiene experiencia suficiente con el uso del salmeterol xinafoato y fluticasona propionato durante el embarazo y la lactancia en humanos.

Los estudios de toxicidad reproductora en animales, ya sea con cada fármaco solo o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados para los niveles de exposición sistémica excesiva a un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico potente y a un glucocorticosteroide.

Las concentraciones plasmáticas de salmeterol y fluticasona propionato después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas, y por tanto es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, en los cuales se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche. No se tienen datos para la leche materna humana.

#### 4.7. Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinarias

No se han realizado estudios específicos del efecto de SERETIDE® en las actividades indicadas anteriormente, pero la farmacología de ambos principios activos indica que no tendrán ningún efecto.

#### 4.8. Efectos Adversos

Como SERETIDE® contiene salmeterol y fluticasona propionato, puede esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay incidencia de eventos adversos adicionales después de la administración conjunta de los dos compuestos. Al igual que con otras terapias de inhalación, después de la administración de la dosis puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias. Esto debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Salmeterol/Fluticasona propionato Inhalador debe interrumpirse inmediatamente, el paciente debe ser evaluado, y si es necesario, debe instituirse una terapia alternativa. A continuación se mencionan los eventos adversos que se han asociado con salmeterol o con fluticasona propionato.

##### Salmeterol

Se han reportado los efectos farmacológicos secundarios del tratamiento con un  $\beta_2$ -agonista, como temblores, palpitations subjetivas y cefalea, pero tienden a ser pasajeros y a disminuir con la terapia regular.

Pueden ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia y extrasístoles supraventriculares), generalmente en pacientes susceptibles.

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de artralgia.

En muy raras ocasiones ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas como edema y angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han producido reportes no comunes de exantema.

Ha habido reportes de irritación orofaríngea.

Ha habido reportes raros de calambres musculares.

Ha habido reportes de hiperglicemia en raras ocasiones.

##### Fluticasona propionato

En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (hongos) en boca y garganta. Se han producido reportes poco comunes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. También se han comunicado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambas cosas) y, muy raramente, reacciones anafilácticas.

Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis pueden aliviarse con gárgaras de agua después de usar salmeterol/fluticasona propionato inhalador. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica durante el uso continuo de salmeterol/fluticasona propionato inhalador. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. En raras ocasiones ha habido casos de hiperglicemia (vea 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso).

En muy raras ocasiones se han reportado casos de ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

#### Estudios clínicos con salmeterol/fluticasona propionato

Se han presentado reportes poco comunes de contusiones.

Comúnmente se reportaron los siguientes efectos adversos:

Ronquera/difonía, irritación de la garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitations. Neumonía (en pacientes que padecen EPOC)

**Reportes de efectos no deseados en el periodo después de la comercialización de la combinación de salmeterol/ fluticasona propionato**

Se han comunicado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad cutánea. Además, se han reportado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como angioedema (principalmente edema facial y bucofaringeo.), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo) y, muy raramente, reacciones anafilácticas.

En muy raras ocasiones se han reportado casos de ansiedad, trastornos del sueño y alteraciones del comportamiento, tales como hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). En muy raras ocasiones, también ha habido reportes de hiperglicemia.

#### 4.9. Sobredosificación

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con SERETIDE®, Salmeterol y/o propionato de Fluticasona:

Los signos y síntomas esperados por sobredosificación con salmeterol son los típicos de una excesiva estimulación  $\beta_2$  adrenérgica, incluidos temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la presión arterial sistólica e hipotasemia. Los antídotos preferidos son los agentes  $\beta$ -bloqueadores cardioselectivos, los cuales deben usarse con precaución en los pacientes con una historia de broncoespasmo. Si la terapia con Seretide debe interrumpirse debido a la sobredosificación del componente  $\beta$ -agonista del medicamento, deben considerarse las medidas adecuadas para la terapia de reemplazo con corticosteroides.

La inhalación de dosis de fluticasona propionato por arriba de las dosis recomendadas puede causar supresión temporal del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días. Si se continúa la administración de dosis de Seretide más altas que las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se presente supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual se ha presentado principalmente en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente de fluticasona propionato inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de SERETIDE® más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad (vea 4.2 dosis y modo de administración).

## 2. DETALLES FARMACÉUTICOS

### 2.1. Lista de excipientes

Norfurano (HFA 134a)

### 2.2. Precauciones especiales para el almacenamiento

Vuelva a colocar firmemente la cubierta de la boquilla en su posición hasta que haga escuche o sienta un chasquido o "click".

Seretide Inhalador no debe almacenarse a temperatura sobre los 30° C.

Proteger de la congelación y de la luz solar directa.

Al igual que con la mayoría de los medicamentos inhalados en envases presurizados, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir cuando el envase está frío. El envase no debe ser perforado, roto o quemado, incluso cuando esté aparentemente vacío. No poner el envase metálico en agua.

### 2.3. Naturaleza y contenido del contenedor

SERETIDE® consiste en una suspensión de salmeterol y fluticasona propionato en el propelente HFA 134a, el cual no es un clorofluorocarburo (CFC). La suspensión está contenida en una lata de aleación de aluminio sellada con una válvula dosificadora. Los envases encajan en un impulsor de plástico que incorporan un orificio atomizador y están equipados con tapas protectoras contra el polvo. SERETIDE® ha sido formulado en tres potencias y un tamaño de envase, el cual proporciona 120 dosis por inhalador.

### SERETIDE® con Contador de Dosis:

El envase trae un contador adjunto, el cual muestra cuantas dosis del medicamento quedan. El número es indicado por una ventana.

## INSTRUCCIONES DE USO / MANEJO

### Cómo probar su inhalador

Antes de usarlo por primera vez o si su inhalador no ha sido utilizado durante una semana o más, quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la misma, agite bien el inhalador y dispárelo una vez en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

### Cómo usar el inhalador

1. Retire la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la cubierta.
2. Revise el interior y el exterior del inhalador, incluyendo la boquilla, para garantizar que no contenga objetos sueltos.
3. Agite vigorosamente el inhalador para garantizar la extracción de cualquier objeto libre, además de lograr la mezcla uniforme de su contenido.
4. Mantenga el inhalador en posición vertical entre los dedos índice y el pulgar, colocando el pulgar en la base, debajo de la boquilla.
5. Exhale profundamente hasta su máxima capacidad, sin que esto le provoque malestar. Luego coloque la boquilla en su boca entre los dientes y cierre los labios a su alrededor. SIN MORDERLA (sellando la boquilla con sus labios).
6. Inmediatamente después de empezar a inhalar por la boca, oprima firmemente la parte superior del inhalador para liberar la dosis de medicamento; mientras sigue inhalando en forma constante y profunda.
7. Contenga la respiración, retirando el inhalador de su boca y de la parte superior del inhalador. Continúe manteniendo la respiración el mayor tiempo posible y luego espire lentamente por la nariz.
8. Si usted va a recibir más atomizaciones inmediatamente, mantenga el inhalador en posición vertical y espere aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos 3, 4, 5, 6 y 7.
9. Enjuague su boca con agua después de cada inhalación.
10. Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla presionándola firmemente hasta que se escuche un chasquido o "click" volviendo a su posición original.

### IMPORTANTE:

- No se apresure en las etapas 5, 6 y 7.

Es importante que empiece a inhalar tan lentamente como le sea posible inmediatamente antes de operar su inhalador.

- Practique frente a un espejo durante las primeras veces. Si usted ve "vapor" en la parte superior de su inhalador o en la parte lateral de su boca, deberepetir el proceso a partir de la etapa 2.

- Si su médico le ha dado instrucciones diferentes para usar su inhalador, sigalas cuidadosamente.

- Infórmele a su médico tratante en caso de presentar algún problema con el uso del inhalador.

### Niños

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador se recomienda emplear un espaciador o aerocámara.

Los niños pequeños pueden necesitar ayuda y podría ser necesario que un adulto opere el inhalador para ellos. Para facilitar su uso es recomendable la utilización de una aerocámara. Se debe alentar al niño para que exhale, y opere el inhalador inmediatamente después que empiece a inhalar. Practiquen la técnica juntos. Los niños mayores o las personas con manos débiles deben sostener el inhalador con las dos manos. Deben colocar los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y ambos pulgares en la base, debajo de la boquilla.

### Limpeza

Su inhalador debe limpiarse por lo menos una vez a la semana.

1. Retire la cubierta de la boquilla.
2. No saque el bote del cuerpo de plástico del inhalador.
3. Frote el interior y el exterior de la boquilla y el cuerpo de plástico del inhalador con un trapo seco, un pañuelo desechable o una torunda de algodón.
4. Vuelva a colocar en su lugar la cubierta de la boquilla.

NO PONGA EL BOTE METÁLICO DENTRO DEL AGUA.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

### Presentaciones de venta

SERETIDE® 25/50 mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

SERETIDE® 25/125 mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

SERETIDE® 25/250 mcg: Envases conteniendo 120 inhalaciones

### Número de la versión: GDS28 / IPI13

SERETIDE® es una marca registrada del grupo de compañía GlaxoSmithKline.



Mayor información a disposición en el  
Departamento Médico **GlaxoSmithKline Chile Ltda.**  
Av. Andrés Bello 2687, Piso 19, Las Condes.  
Tel: (56-2) 382 9116, Fax: (56-2) 382 9163.

IX Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

XIII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística

VIII Congreso de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica



17 AL 20 DE OCTUBRE  
VIÑA del MAR - CHILE

**SOLANEP 2012**

HOTEL DEL MAR - ENJOY



**INVITADOS INTERNACIONALES**

**Dra. Hannah Blau**  
**Dr. Andrew Bush**  
**Dr. Adnan Custovic**  
**Dr. Philip Farrell**  
**Dr. Héctor Gutiérrez**  
**Dr. Fernando Martínez**  
**Dr. Christian Poets**  
**Dr. Ricardo Sorensen**

**PRESIDENTE SOLANEP**

**Dra. Alejandra Zamorano**

**PRESIDENTE SOCHINEP**

**Dr. Daniel Zenteno**



**TEMAS**

**Asma bronquial**  
**Daño pulmonar crónico**  
**Dependencias tecnológicas**  
**Displasia broncopulmonar**  
**Fibrobroncoscopía**  
**Fibrosis quística**  
**Imágenes radiológicas**  
**Infecciones respiratorias**  
**Kinesiología**  
**Patología respiratoria del sueño**  
**Tuberculosis**

Inscripciones:

**EVENTOTAL Ltda.**

Tel: (2) 220 4553 · FAX: (2) 224 1481

[inscripciones@eventotal.cl](mailto:inscripciones@eventotal.cl)

CAMINO EL ALBA 8670 · Las Condes

**VALORES INSCRIPCIÓN**

	Hasta 15 Agosto	Después 15 Agosto	Secretaría del Congreso
Médico Socio SOCHINEP	90.000CLP / 180USD	110.000CLP / 220USD	120.000CLP / 240USD
Médico No Socio	125.000CLP / 250USD	150.000CLP / 300USD	165.000CLP / 330USD
Becados Neumología Pediátrica	60.000CLP / 120USD	75.000CLP / 150USD	82.000CLP / 165USD
Otros Profesionales Socios	80.000CLP / 160USD	100.000CLP / 200USD	110.000CLP / 220USD
Otros Profesionales No Socios	100.000CLP / 200USD	125.000CLP / 250USD	137.000CLP / 275USD

[www.solanep.org](http://www.solanep.org)



# Flixotide®

PROPIONATO DE FLUTICASONA

## El primer paso para el Control del Asma



- Efectividad superior respecto a Montelukast.<sup>(1)</sup>
- Potente acción antiinflamatoria, tres veces superior a Budesonida con una biodisponibilidad 10 veces menor.<sup>(2,3)</sup>
- Padres y médicos relatan una mayor satisfacción con el tratamiento de Flixotide en comparación con Montelukast al cabo de 12 semanas.<sup>(1)</sup>

### Nuestros inhaladores:



Usan propelente HFA que **NO DAÑA** la capa de ozono.



**NO CONTIENEN ALCOHOL** en su formulación.



#### Referencias:

1. Ostrom NK et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005; 147:213-20
2. Mortimer KJ et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(4): 412-419
3. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(4): S434-S439.



Mayor información a disposición en el Departamento Médico **GlaxoSmithKline Chile Ltda.**  
Av. Andrés Bello 2687, Piso 19, Las Condes.  
Tel: (56-2) 382 9116, Fax: (56-2) 382 9163.

Información para prescribir Flixotide® (Propionato de Fluticasona) en páginas interiores de esta revista.

Ahora el **CONTROL TOTAL** del asma es una realidad.

**NUEVA  
PRESENTACIÓN**

# Seretide®

salmeterol / propionato de fluticasona

**125/25 mcg**  
**250/25 mcg**

Pack de 3 inhaladores con 120 dosis cada uno,  
equivalentes a **360 DOSIS**

**+ Simple**  
**+ Económico**

**El pack equivalente a 360 dosis:**

- Permite a su paciente estar más cerca de alcanzar las **metas de control** fijadas por GINA.<sup>(1)</sup>
- Facilita la **adherencia**.
- **Ahorro significativo** en el tratamiento final.

**Nuestros inhaladores:**



Usan propelente HFA que **NO DAÑA** la capa de ozono.

**NO CONTIENEN ALCOHOL**  
en su formulación.



El paciente que al final 12 semanas alcanza el **CONTROL TOTAL**, tiene 31 veces más posibilidades de mantener el control en los tres meses siguientes.<sup>(2)\*</sup>

\* En comparación de pacientes no controlados.

**Referencias:**

1. www.ginasthma.org; 2009.
2. Bateman E.D., et al. Allergy 2008; 63:932-938.



Mayor información a disposición en el Departamento Médico **GlaxoSmithKline Chile Ltda.**  
Av. Andrés Bello 2687, Piso 19, Las Condes.  
Tel: (56-2) 382 9116, Fax: (56-2) 382 9163.

Información para prescribir Seretide® (Salmeterol / Propionato de Fluticasona) en páginas interiores de esta revista.