

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

INDIZADA EN SciELO, LATINDEX Y LILACS

VOLUMEN **32** - Nº **4**

OCTUBRE-DICIEMBRE 2016
SANTIAGO - CHILE

- Calidad en la atención de enfermedades respiratorias.
- Letalidad y sobrevida en pacientes con tuberculosis.
- Biología molecular en infecciones respiratorias agudas.
- Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco.
- Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre ensayos clínicos.
- Nuevos métodos diagnósticos de la tuberculosis.



†
SER

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

VOLUMEN 32 - Nº 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 2016



†
SER

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

(Rev Chil Enferm Respir)

EDITOR y DIRECTOR

Dr. Manuel Oyarzún G.

EDITORES ADJUNTOS

Dr. Rodrigo Moreno B.

Dr. Fernando Saldías P.

EDITORES ASOCIADOS DE SECCIONES

Actualizaciones

Casos Fisiopatológicos

Cirugía de Tórax

Educación Médica

Ética Médica

Medicina basada en evidencias

Medicina Intensiva

Notas radiológicas adultos

Notas radiológicas pediátricas

Panorama

Salud Ocupacional

Tuberculosis

Dr. Oscar Herrera G.

Drs. Carmen Lisboa B. y Marcela Linares P.

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

Drs. Ximena Cea B. y Cecilia Alvarez G.

Drs. Alberto Rojas O. y Ricardo Pinto M.

Drs. Rodrigo Gil D. y Carlos Ubilla P.

Drs. Francisco Arancibia H. e Iván Caviedes S.

Drs. Eduardo Sabbagh P. y Guillermo Ríos O.

Drs. Cristián García B. y Karla Moenne B.

Dr. Mauricio Riquelme O.

Drs. Gustavo Contreras T. y Bernardita Torrealba J.

Dr. Victorino Farga C. y Carlos Peña M.

COMITÉ EDITORIAL ASESOR

Selim Abara E.

Marisol Acuña A.

Manuel Barros M.

Sergio Bello S.

Gisella Borzone T.

Hernán Cabello A.

Mario Calvo G.

Eliana Ceruti D.

Edgardo Cruz M.

Patricia Díaz A.

Orlando Díaz P.

Sergio González B.

Patricio Jiménez P.

Javier Mallol V.

Manuel Meneses C.

Aída Milinarsky T.

Sylvia Palacios M.

María Angélica Palomino M.

Julio Pertuzé R.

Jorge Pino R.

Arnoldo Quezada L.

Valentina Quiroga S.

Ignacio Sánchez D.

Ricardo Sepúlveda M.

Alvaro Undurraga P.

Gonzalo Valdivia C.

María Teresa Valenzuela B.

María Teresa Vicencio A.

Oficina de Redacción: ser@serchile.cl

Sede Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

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

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

Tel: 222126384 - mcristina@editorialiku.cl

Representante Legal: Sr. Enrique Mena I.

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



SER

Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

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

Maestros de la Especialidad

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

Miembros Honorarios

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

Directorio de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (2016-2017)

Presidente	:	Dr. Francisco Arancibia H.
Vice-Presidente	:	Dr. Hernán Cabello A.
Secretario	:	Dr. Mauricio Riquelme O.
Past President	:	Dr. Mario Calvo G.
Tesorero	:	Dr. Hugo Valenzuela C.
Directores	:	Dr. Manuel Barros M. Dr. Raúl Corrales V. Dr. Juan Grandjean R. Dr. Edgardo Grob B. Dra. Patricia Schönffeldt G. Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Presidentes de Filiales

V Región

Valparaíso-Viña del Mar
Dra. Mirtha Reyes H.

VIII Región

Concepción-Talcahuano
Dr. Renato Colima S.

Región Sur

Valdivia-Osorno-Puerto Montt
Dr. Nelson Toro M.

Coordinadores de Comisiones y Ramas

Comisiones

Apnea del sueño

Dr. Jorge Jorquera A.

Asma Adulto

Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Asma Pediátrica

Dra. Rossana Mamani J.

Cáncer Pulmonar

Dr. Hugo Valenzuela C.

Científica e Investigación

Dra. Patricia Díaz A.

Enfermedades Minoritarias

Dr. Rafael Silva O.

Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

Dr. Matías Florenzano V.

EPOC

Dr. Manuel Barros M.

Ética

Dr. Mario Calvo G.

Función Pulmonar Adulto

Dra. Mónica Gutiérrez C.

Función Pulmonar Pediátrico

Dr. Raúl Corrales V.

Infecciones Respiratorias Adultos

Dr. Mauricio Ruiz C.

Coordinadores Congreso Anual

Dr. Hernán Cabello A. (General)
Dr. David Lazo P. (Cirugía)
Dr. Fernando Descalzi M. (Medicina)
Dr. Patricia Schönffeldt G. (Ramas)
Dr. Mario Calvo G. (Pediatría)

Coordinadora Regional Congreso Anual

Dra. Mirtha Reyes H.

Reglamentos y Estatutos

Dr. Juan Céspedes G.

Relaciones Internacionales

Dra. Juana Pavié G.

Representantes ante CONACEM

Dr. Raúl Corrales V.
Dra. María Teresa Vicencio A.
Dr. Fernando Saldías P.

Rehabilitación Pulmonar

Dra. Laura Mendoza I.
Dra. Juana Pavié G.

Tabaco, Contaminación Ambiental y Salud Ocupacional

Dra. María Paz Corvalán B.
Dr. Manuel Oyarzún G.
Dr. Gustavo Contreras T.

Tuberculosis

Dr. Victorino Farga C.
Dr. Carlos Peña M.

Ramas

Enfermería

EU. Cecilia Reyes G.
Coordinadora

Kinesiología

Klgo. Osvaldo Cabrera R.
Coordinador

Tecnología Médica

TM. Bernardine Helle E.
Coordinadora

Médico Asesor de Ramas

Dra. Patricia Schönffeldt G.

CONTENIDO

EDITORIAL

Ha llegado el momento de pensar en calidad de la atención en Enfermedades Respiratorias.

Ricardo Sepúlveda M. 215

TRABAJOS ORIGINALES

Letalidad y sobrevida de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax.

Cristián Medina A., Francisco Arancibia H., Cristián Deza E., Patricio Vallejo V., Iván Nakouzi S. y Carlos Peña M. 217

Aporte de la biología molecular en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas.

Isolda Budnik O., Marcela Ferrés G., Trinidad Pardo T., Javiera Edwards T., Gonzalo Labarca T., Felipe Reyes Z., Constanza Martínez-Valdebenito, Luisa Montecinos P. y Cecilia Perret P. 224

ACTUALIZACIÓN

Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco.

Andrés Pinto S., Estefanía Palma R., Eduardo Sabbagh P., Cristina Fernández F., Alvaro Undurraga P. y Juan Carlos Rodríguez D. 233

ÉTICA MÉDICA

Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) “De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico” y del proyecto de reglamento que regulará su aplicación.

Gloria López S., Gloria Valdés S., Emilio Roessler B. y Vicente Valdivieso D. 244

NOTA RADIOLÓGICA

Caso Clínico-radiológico pediátrico.

Lucas Kittsteiner M. y Cristián García B. 251

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

Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis.

Fabiola Arias M. y Tania Herrera M. 254

PANORAMA

Mauricio Riquelme O. 260

Guía de requisitos para los manuscritos y declaración de la responsabilidad de autoría 264

Normas de publicación para los autores 266

EDITORIAL**Quality standard of care in Respiratory Diseases: Time is coming.**

Ricardo Sepúlveda 215

ORIGINAL ARTICLES**Fatality rate and survival amongst discharged inpatients with tuberculosis, *Instituto Nacional del Torax*, Chile.**

Cristián Medina, Francisco Arancibia, Cristián Deza, Patricio Vallejo, Iván Nakouzi and Carlos Peña 217

Contribution of multiplex respiratory molecular panel to the diagnosis of acute respiratory infections.

Isolda Budnik, Marcela Ferrés, Trinidad Pardo, Javiera Edwards, Gonzalo Labarca, Felipe Reyes, Constanza Martínez-Valdebenito, Luisa Montecinos and Ceciia Perret 224

REVIEW**Smoking related interstitial lung disease.**

Andrés Pinto, Estefanía Palma, Eduardo Sabbagh, Cristina Fernández, Alvaro Undurraga and Juan Carlos Rodríguez 233

MEDICAL ETHICS**Declaration of the Chilean Academy of Medicine of Law 20.850 “On clinical trials of pharmaceutical products and medical devices” and of the bylaw that will regulate its application.**

Gloria López, Gloria Valdés, Emilio Roessler and Vicente Valdivieso 244

RADIOLOGICAL NOTES**Pediatric radiology case report.**

Lucas Kittsteiner and Cristián García 251

TUBERCULOSIS SECTION - *Victorino Farga and Carlos Peña***New methods for the diagnosis of tuberculosis.**

Fabiola Arias and Tania Herrera. 254

CHRONICLE

Mauricio Riquelme 260

Requirement’s guideline for manuscripts submitted to this journal 264

Publishing guidelines for authors 266

Ha llegado el momento de pensar en calidad de la atención en Enfermedades Respiratorias

Quality standard of care in Respiratory Diseases: Time is coming

La preocupación por las Enfermedades Respiratorias del Adulto (ERA) de mayor prevalencia, Asma Bronquial, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y Neumonía Comunitaria (NAC) interés prioritario de nuestra Sociedad, se ha visto materializada en el país en un programa ministerial que se inició en el año 2000 y que en forma progresiva ha ido llegando a todos los centros de atención primaria de salud y que en la actualidad maneja cerca de 200.000 pacientes ambulatorios a lo largo de Chile.

Este programa -Programa ERA-, basado en normas técnicas diseñadas "ad hoc" para ser aplicadas en este nivel de salud, brinda su atención por medio de un equipo profesional multidisciplinario (kinesiólogo, enfermera y médico general) entrenado en la aplicación de estas normas y en el que el kinesiólogo ha jugado un papel relevante en su mantención hasta la actualidad.

¿Qué impacto ha tenido esta intervención sanitaria? Sin duda ha sido exitosa, al colaborar en la mejoría de nuestros indicadores sanitarios, como lo demuestra la reducción de las tasas de mortalidad ajustadas por NAC en el decenio 2001-2011, de 26,3/100.000 habitantes en el año 2000 hasta 14,3 en 2011. También se ha apreciado en este periodo, una disminución de la mortalidad prematura por enfermedades respiratorias crónicas para ambos sexos de 16,89/100.000 habitantes en 1999 hasta 15,66 en el año 2010, según la información obtenida del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud (MINSAL).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, Chile aún conserva tasas de mortalidad por enfermedades respiratorias más elevadas que la mayoría de los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). Uno de cada 10 pacientes que fallecen en Chile, lo hacen por causa respiratoria, manteniéndose esta cifra estable en el último decenio, y situándose en el 3^{er} lugar entre las causas generales de muerte. En el año 2011 hubo 9.104 fallecimientos atribuidos a enfermedades respiratorias, representando el 9,58% del total de los fallecidos de ese año. Sin embargo, la razón entre las tasas de fallecimientos por enfermedades respiratorias infecciosas sobre las Enfermedades Respiratorias Crónicas No Transmisibles (ECNT), se redujo en este periodo, de 1,54 en el año 2000 a 1,14 en el año 2010 (DEIS-MINSAL), con un claro incremento del número de pacientes pertenecientes al grupo de enfermedades crónicas. Este aumento de ECNT, sin duda es atribuible a múltiples factores, como el envejecimiento de nuestra población, la elevada frecuencia del tabaquismo desde tempranas edades, la elevada contaminación ambiental de nuestras urbes, y la considerable frecuencia de afecciones respiratorias en la infancia. En el año 2011, Asma y EPOC fueron responsables del fallecimiento de más de 3000 personas con una tasa de fallecimiento de 17,4 /100.000 habitantes. Se suma a ello la evidente disminución de la mortalidad por causas infecciosas respiratorias asociada a un aumento de la disponibilidad de vacunas para adultos (influenza y pneumocócica) y de las medidas destinadas a mejorar la atención de las NAC, asegurando el acceso normado a antibióticos en Servicios de Urgencia y la mayor disponibilidad de camas hospitalarias, de preferencia para el adulto mayor impulsadas por los programas de enfermedades respiratorias. Sin embargo, aún tenemos más de 80.000 egresos hospitalarios de adultos por patologías respiratorias

Actualmente en nuestro país poseemos en el nivel de atención primario de atención (Programa ERA) cerca de 200.000 pacientes adultos portadores de afecciones respiratorias crónicas en control periódico y con acceso asegurado a terapia farmacológica, medidas preventivas e incipientemente a actividades de rehabilitación. Es conocido que su buen manejo posee un importante impacto en la reducción del requerimiento de recursos sanitarios complejos y en la mejoría de la calidad de vida de quienes los padecen y de sus grupos familiares.

Parece que ha llegado el momento de agregar, a nuestros esfuerzos por continuar ampliando la cobertura poblacional de pacientes portadores de enfermedades respiratorias, una estrategia destinada a mejorar la calidad de la atención que brindamos a nuestra población bajo control. Es conocido por múltiples experiencias internacionales que más de la mitad de los pacientes que poseen estas enfermedades, no logran un control adecuado de su afección, con las consiguientes consultas de urgencia, hospitalizaciones evitables e incluso muertes prematuras. Algo similar sucede con los pacientes portadores de EPOC, como lo demostró el estudio PLATINO, que hizo evidente el sub-diagnóstico incluso en pacientes sintomáticos.

A pesar de que no poseemos información confiable de nuestra realidad nacional, las cifras no parecen demostrar que nuestra situación sea diferente a la de otros países. La mejoría de esta condición es uno de los intereses centrales de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Con este propósito se ha iniciado, en conjunto con las autoridades de Salud de la Secretaría Regional Ministerial Metropolitana y con los encargados de salud de los Servicios de Salud de la Región, un programa de capacitación participativo destinado a los profesionales que laboran en las salas ERA y que pretende identificar las debilidades en la red de atención, definir indicadores de calidad y desarrollar estrategias para lograr metas de mejoría que sean percibidas por los usuarios e impacten en los indicadores sanitarios .

La definición de estándares de calidad, de impacto demostrado, específicos, concisos y cuantificables, son una necesidad si se desea lograr un mejoramiento continuo de la atención de la población bajo control.

Estos estándares consisten en una serie de afirmaciones que en su conjunto, cubren aspectos fundamentales del manejo de estas enfermedades. Sus evaluaciones, practicadas en forma progresiva según las realidades locales, puede permitir identificar debilidades en el manejo de estos enfermos, en general percibidas por ellos, y cuya corrección redundará en una mejoría de sus resultados.

Esta actividad a desarrollarse en el año 2017 liderada por la SER, pretende con un modelo de capacitación de monitores, llegar a incorporar a todos los profesionales del programa ERA de la Región Metropolitana y evaluar su impacto a través de la mejoría de los estándares de calidad y así conocer la posibilidad de su aplicación en otras regiones del país, contribuyendo efectivamente a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes respiratorios.

Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Coordinador, Comisión de Asma del adulto,

Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

Email: Rsepul63@yahoo.com

Letalidad y sobrevida de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax

CRISTIÁN MEDINA A.*, FRANCISCO ARANCIBIA H.*, CRISTIÁN DEZA E.*,
PATRICIO VALLEJO V.*, IVÁN NAKOUZI S.* y CARLOS PEÑA M.**

Fatality rate and survival amongst discharged inpatients with tuberculosis, *Instituto Nacional del Torax, Chile*

Background: Tuberculosis (TB) still is a public health issue in Chile. In the year 2015 TB incidence rate was 16 cases per 100.000 habitants and case fatality rate reached 10,8% of patients belonging to the last TB treatment follow-up of pulmonary cases cohort (2013). It is well noted higher case fatality rate in TB hospitalized patients. The aim of this study is to determine our hospital case-fatality rate, recognize main risks factors involved and establish survival at 6 months since hospital discharge. **Methods:** We conducted an observational retrospective study in the Instituto Nacional del Tórax (INT) including inpatients adults over 15 years old between July 2012 and June 2015 whose diagnosis at discharge time was tuberculosis. Demographic data, comorbidities, laboratory, microbiological and radiological test, hospital stay, treatment, complications and mortality at 6 months were recorded. We used a logistic regression model to identify mortality-associated factors and to analyze the survival using Kaplan-Meier's method. **Results:** 100 patients whose average age was 46 ± 19 years-old were included. 64% were male. Pulmonary tuberculosis predominated (79 cases). The hospital stay was 27 ± 32 days. In-hospital case fatality rate was higher in pulmonary TB compared to other TB forms (11.4% and 8% respectively). Survival at 6 months was 91%. Multivariate analysis showed that increased case fatality rate was associated with albumin ≤ 3.0 g/dL, thrombocytopenia, and shock. **Conclusions:** case fatality rate in our hospitalized TB patients is similar to that described in the country. We must pay attention in pulmonary TB inpatients, which have decreased levels of albumin and platelet, or develop septic shock.

Key words: Tuberculosis; Hospital Mortality; lethality; risk factors; public health.

Resumen

Introducción: La Tuberculosis (TBC) aún es un problema de salud pública en Chile. El 2015, la incidencia en todas las formas fue 16 casos x 100.000 habitantes, y en la cohorte de casos de TBC pulmonar adultos en tratamiento, la letalidad fue 10,8% (2013). Un subgrupo de estos pacientes requieren hospitalización y tienen mayor morbimortalidad. **Objetivo:** Conocer la letalidad hospitalaria, los factores riesgo y determinar la sobrevida a 6 meses del diagnóstico e inicio del tratamiento. **Método:** Estudio retrospectivo, observacional que incluyó a todos los pacientes >15 años, hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax (INT) entre el 1 julio 2012 al 30 Junio 2015 y cuyo diagnóstico de egreso fue TBC. Se registraron datos demográficos, comorbilidades, exámenes de laboratorio, microbiológicos, radiológicos, estadía hospitalaria, tratamiento, complicaciones y letalidad a 6 meses. Para identificar factores asociados a letalidad, utilizamos un modelo de regresión logística y para sobrevida se utilizó la curva de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes, edad 46 ± 19 años, 64% varones. Predominó la TBC pulmonar (79%). La estadía hospitalaria fue 27 ± 32 días. La letalidad intrahospitalaria fue 8% en TBC y 11,4% en TBC pulmonar. La sobrevida a los 6 meses fue 91%. El análisis multivariado mostró que la letalidad se asoció estadísticamente con niveles de albúmina $\leq 3,0$ g/dl, trombocitopenia y shock séptico. **Conclusiones:** La letalidad en pacientes hospitalizados con TBC es similar a la descrita en el país. Se debe poner especial atención en pacientes con TBC pulmonar que tienen hipoalbuminemia, trombocitopenia al ingreso, o desarrollan shock séptico.

Palabras clave: Tuberculosis; Mortalidad Hospitalaria; Letalidad; Factores de riesgo; salud pública.

* Servicio de Medicina Respiratoria, Instituto Nacional del Tórax, Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Chile.

** Hospital San Borja-Arriarán, Servicio de Salud Metropolitano Central. Chile.

Introducción

La tuberculosis (TBC), continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo y una de las enfermedades transmisibles con mayor letalidad¹. Se estiman, el año 2015, en 10,4 millones los casos nuevos de tuberculosis y en 1,8 millones (17%) las muertes anuales². Por otro lado se ha reportado, en EE.UU, un costo de los pacientes hospitalizados por tuberculosis de 2 billones de dólares anuales³.

Chile, desde la segunda mitad del siglo XX pertenece al selecto grupo de países con baja prevalencia de Tuberculosis de Latinoamérica y el Caribe. Actualmente su tasa de incidencia se encuentra por debajo del umbral de eliminación (menos de 20 casos nuevos por 100.000 habitantes/año). Sin embargo, la TBC aún está lejos de ser erradicada en nuestro país. En el año 2015 la incidencia nacional fue de 16 casos por 100.000 habitantes por año⁴. Por otro lado, en el año 2013, el porcentaje de fallecidos en los casos nuevos de tuberculosis pulmonar confirmados por bacteriología, en mayores de 15 años, alcanzó un 10,8%⁵.

Una de las estrategias para reducir la mortalidad por TBC, en pacientes hospitalizados, es realizar un manejo clínico más intensivo y estrategias de prevención, entre ellas, identificar factores que incrementan el riesgo de muerte⁵.

Si bien, los pacientes con tuberculosis pueden ser tratados de forma ambulatoria, un grupo significativo requiere hospitalización, tanto por motivos de proceso diagnóstico como para el manejo de las complicaciones⁴. En el año 2014, de un total de 2.383 casos de tuberculosis, el número de egresos hospitalarios informados por el Ministerio de Salud (MINSAL) fue de 1.409 (59,1%) pacientes^{5,6}. En nuestro país, se dispone de escasa información sobre la evolución y el desenlace de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad.

Los objetivos de nuestro estudio fueron: conocer la letalidad hospitalaria en pacientes con tuberculosis tratados en el Instituto Nacional del Tórax (INT), determinar los factores pronósticos de la letalidad durante el tratamiento y la supervivencia a 6 meses de iniciado el tratamiento.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo observacional en el cual fueron incluidos todos los pacientes mayores de 15 años, hospitalizados en el INT durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2012 y 30 de junio de 2015. Se registraron datos demográficos, comorbilidades, nivel de escolaridad,

procedencia, comienzo de los síntomas, síntomas, hallazgos relevantes del examen físico, exámenes de laboratorio de ingreso, método diagnóstico de TBC, datos radiológicos, tratamiento, estadía hospitalaria, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses de egreso. Se consideró positivo el consumo de alcohol cuando el paciente refería una ingesta de alcohol de 1 o más veces por semana.

Los datos fueron obtenidos de la ficha clínica de paciente. Para conocer su condición, a los 6 meses se obtuvo información del Registro Civil. Este estudio fue aprobado por el Comité de ética-científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

El diagnóstico de tuberculosis se confirmó por alguno de los siguientes métodos: (1) cultivo de *M. tuberculosis* positivo, (2) resultado de PCR para *M. tuberculosis* positivo, (3) baciloscopia positiva, (4) hallazgos sugerentes de infección por tuberculosis en la histología, y/o (5) manifestaciones clínico-radiológicas típicas de tuberculosis en ausencia de diagnóstico alternativo. Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis fueron todos tratados de acuerdo a las normas nacionales vigentes del programa de control de la tuberculosis del Ministerio de Salud^{7,8} y recibieron los fármacos en forma supervisada por técnicos paramédicos capacitados. Los estudios de sensibilidad mediante el uso de biología molecular de muestras de expectoración y líquidos corporales, fueron realizados con la técnica de geneXpert MTB/RIF. Todas las muestras para estudio de sensibilidad fueron confirmadas por el Instituto de Salud Pública. La baciloscopia y cultivo de Koch se realizó mediante tinción de Ziehl-Nielsen y cultivos en medios líquidos.

Análisis estadístico

Los resultados son expresados como: valores promedio \pm desviación estándar para variables en escala numérica y en porcentajes para medidas registradas en escala nominal. Las variables continuas fueron comparadas utilizando una prueba "t" de student. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 o prueba de Fisher. Para identificar factores asociados con mayor letalidad en pacientes con TBC, usamos un modelo de regresión logística con variables categorizadas y con el método de selección por pasos hacia adelante. Las variables fueron incluidas en el análisis multivariado cuando estas tenían un nivel de significancia estadística en el análisis univariado ($p < 0,05$). Las siguientes variables fueron incluidas en el modelo: edad > 40 años, nivel de albúmina $\leq 3,0$ g/dl, plaquetas < 150.000

por mm³, consumo de alcohol, diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda, shock y requerimiento de soporte respiratorio mecánico (ventilación no invasiva y/o ventilación mecánica). Los resultados del análisis multivariado son reportados como odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) para el 95%. Para todas las pruebas, el nivel de significación se estableció en 0,05 y con dos colas. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis univariado y multivariado.

Para analizar la supervivencia se utilizó la curva de Kaplan-Meier. Todos los datos fueron procesados con el programa estadístico *IBM SPSS Statistic*, versión 22.

Resultados

Durante los 36 meses del período en estudio, fueron incluidos un total de 100 pacientes que tuvieron diagnóstico de tuberculosis al momento de su egreso hospitalario. Fueron excluidos dos pacientes por información insuficiente y un caso, que correspondió a un paciente extranjero que no aceptó recibir tratamiento antituberculoso.

Características clínicas

La edad promedio de los pacientes fue de 46 ± 19 DS (rango 15-91) años, el 64% eran de género masculino y el 13% extranjeros.

El hábito tabáquico estaba presente en el 22% de los casos y el consumo de alcohol en el 24%. Las comorbilidades más frecuentes reportadas fueron: diabetes mellitus en el 23%, patología pulmonar obstructiva crónica en el 15% e infección por VIH en el 11%. El 18% de los casos tenía antecedentes previos de tuberculosis. Otras características generales de la población estudiada, son presentadas en la Tabla 1.

Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: tos en el 76% de los casos, y baja de peso en el 52%. La hemoptisis se presentó en el 15% de ellos. El 48% de los casos, tenían el antecedente de síntomas de más de 90 días de duración.

En la radiografía de tórax, el 30% de los pacientes presentaban compromiso bilateral, las lesiones cavitadas se observaron en el 41% y la presencia de derrame pleural en el 31%.

En los exámenes de laboratorio destaca que la hemoglobina fue de 12,1 ± 2,3 (rango 6,9-19) g/dL; recuento plaquetas 361.857 (79.000-946.000) por mm³; la VHS 65,6 ± 36 mm/h; la albúmina plasmática 3,2 ± 0,7 (rango 1,4 - 4,4) g/dL y el ADA (adenosina deaminasa) en el líquido pleural = 38,3 (rango 12-60) UI/L.

Al ingreso hospitalario, solo el 30% de los

pacientes tenía diagnóstico de TBC pulmonar ya formulado. Al egreso hospitalario, el 79% de pacientes correspondió a tuberculosis pulmonar y el 21% a tuberculosis extrapulmonar (Tabla 2).

La estadía hospitalaria fue de 27 ± 32 días, sin observar diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y aquellos fallecidos.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con tuberculosis

Característica	Valor
Número de pacientes	100
Edad, Promedio ± DS (años)	46 ± 19
Género masculino	64%
Extranjeros	13%
Antecedentes de Tuberculosis previa	18%
Comorbilidad pulmonar	15%
Secuelas tuberculosis	4%
Asma	3%
EPD*	3%
Otros	5%
Diabetes mellitus	23%
Infección por VIH**	11%
Hábitos	
Consumo de alcohol	24%
Tabaquismo actual	22%
Consumo marihuana	11%
Consumo cocaína	3%
Escolaridad	
Analfabeto	3%
Enseñanza básica	49%
Enseñanza media	38%
Enseñanza universitaria	9%
Estadía hospitalaria, Promedio ± DS (días)	27 ± 32
Letalidad hospitalaria	8%
Letalidad 6 meses	9%

*EPD, enfermedad pulmonar difusa; **VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Clasificación diagnóstica de los pacientes con Tuberculosis (n = 100)

Formas de presentación de la tuberculosis	(%)
Tuberculosis pulmonar	79
Pleuropulmonar	14
Tuberculosis extrapulmonar	21
Pleural	15
Ganglionar	3
Articular	1
Mal de Pott	1
Urogenital	1

Complicaciones

El 17% de los pacientes presentó complicaciones que fueron las siguientes: shock séptico en 8 casos, falla respiratoria aguda en 6, de los cuales todos requirieron ventilación no invasiva y 4 ventilación mecánica invasiva. Cinco pacientes presentaron insuficiencia renal aguda, empiema 7, e insuficiencia hepática un paciente.

Letalidad

Durante los 6 meses de tratamiento, se registró un total de 9 fallecidos, 8 de los cuales fallecieron durante la hospitalización, siendo en todos ellos la TBC la causa de muerte. Un caso falleció post-alta por un infarto agudo al miocardio. La letalidad intrahospitalaria por TBC fue de 8% (IC 95%: 3-14,1) y de un 11,4% en el subgrupo de TBC pulmonar. La sobrevida a los 6 meses fue 91 %. (IC 95%: 85,9-97) La Figura 1, muestra la curva de sobrevida de pacientes con tuberculosis hospitalizados.

Análisis univariado

En el análisis univariado para evaluar los factores pronósticos de mortalidad, se encontró que: edad > 40 años, nivel de albúmina ≤ 3,0 g/dl, plaquetas < 150.000 por mm³, consumo de alcohol, diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda, shock séptico y requerimiento de soporte respiratorio mecánico, resultaron estar significativamente asociados (Tabla 3).

Análisis multivariado

El análisis de regresión logística muestra que la hipoalbuminemia (OR: 7,38; 95% IC, 1,66-32,65; p = 0,008) y la plaquetopenia (OR: 14,56; 95% IC: 1,29-163,8; p = 0,030), medidas al ingreso de la hospitalización, y la presencia de *shock* séptico (OR: 86,35; 95% IC, 6,16-

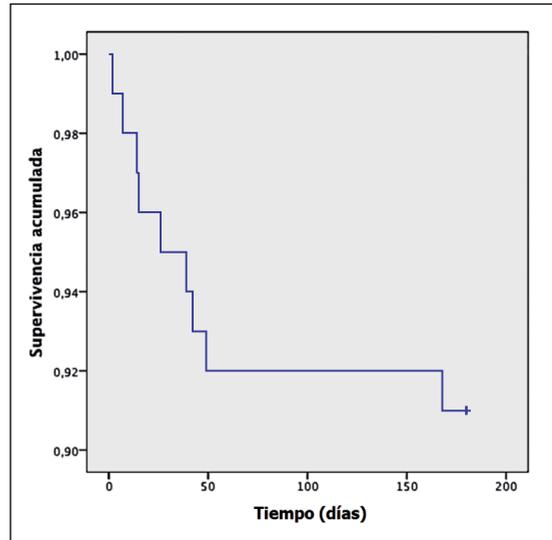


Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes hospitalizados con tuberculosis.

1.210,28; p = 0,001) durante la hospitalización, resultaron factores pronósticos independientes de mortalidad hospitalaria en pacientes con TBC.

Discusión

Entre los principales hallazgos en este estudio destacamos: (1) la letalidad hospitalaria de los pacientes con TBC fue de 8%, con una sobrevida del 91% a los 6 meses y (2) la hipoalbuminemia, la trombocitopenia al ingreso y el shock séptico durante la hospitalización, son factores de riesgo independientes de mortalidad. La letalidad por TBC en nuestro estudio, es algo mayor a lo encontrado por Hansel y cols en EE.UU., 4,9%⁹

Tabla 3. Análisis univariado de factores pronósticos de mortalidad en pacientes hospitalizados por tuberculosis

VARIABLES	Vivos (n = 91)	Fallecidos (n = 9)	OR (95% IC)	p
Edad > 40 años	49/91 (54%)	8/9 (89%)	10,0 (1,24-81,15)	0,01
Albúmina ≤ 3,0 g/dL	23/81 (28%)	8/9 (89%)	20,17 (2,39-170,48)	< 0,0001
Plaquetas < 150.000	3/89(3,4%)	4/9 (44%)	22,933 (3,99-131,65)	< 0,0001
Diabetes mellitus	18/91(20%)	5/9 (56%)	5,069 (1,24-20,81)	0,015
Consumo de alcohol	19/91 (21%)	5/9 (56%)	4,737 (1,16-19,38)	0,020
Insuficiencia renal aguda	2/87 (2,3%)	3/9 (33%)	21,25 (2,96-152,59)	< 0,0001
Soporte ventilatorio	2/91 (2,2%)	6/9 (67%)	89 (12,4-638,79)	< 0,0001
<i>Shock</i>	1/87 (1,1%)	7/9 (78%)	301 (24,19-3,744,89)	< 0,0001

Datos son porcentajes y proporciones.

y por Pepper y cols¹⁰ en Sudáfrica, 5,6%. Por el contrario, es menor a lo reportado por Lubart y cols¹¹ en Israel, 13%; Silva y cols¹² en Brasil, 17%; Chuquiyaury y cols¹³ en Perú, 18,4%; y Rao y cols¹⁴ en EE.UU., 28,1%, en pacientes con TBC hospitalizados (Tabla 4). Esta diferencia en la letalidad, puede ser explicada por varios factores, entre ellos, se debe considerar el hecho que el INT, es un centro nacional de derivación, lo que puede condicionar la selección de casos de mayor severidad o complejidad. Otros factores de importancia son las comorbilidades presentes en las poblaciones estudiadas. En el estudio israelí, el 40% de los fallecidos tenían insuficiencia cardíaca isquémica¹¹. En cambio, en el estudio realizado en Brasil¹² y Perú¹³, los pacientes fallecidos presentaban co-infección por VIH en el 63% y 66%, respectivamente. La tuberculosis es la causa más común de muerte en pacientes que presentan co-infección por VIH en países en desarrollo¹⁵. No obstante, esto ha mejorado con la incorporación en la última década de la terapia antiretroviral. Abdool-Karim y cols, encontraron que la iniciación de terapia antiretroviral durante la terapia antituberculosa, disminuye la mortalidad en 56%¹⁶. En nuestro estudio, solo 1 de los 11 pacientes que tenía co-infección por VIH falleció y había suspendido la terapia antiretroviral meses antes. En cambio, los otros pacientes estaban en tratamiento antiretroviral regular.

La sobrevida a los 6 meses de iniciado el tratamiento antituberculoso fue de 91%, sin embargo, la mayoría de los pacientes que fallecieron, lo hicieron por tuberculosis pulmonar durante la

hospitalización. En ellos, las comorbilidades más frecuentes asociadas fueron la diabetes mellitus (56%) y el consumo de alcohol (56%). Solo un caso falleció después de la hospitalización por una causa diferente a la tuberculosis.

En el estudio de Hansen y cols.⁹, se encontró que aquellos pacientes con un elevado índice de comorbilidad de Charlson¹⁷ (método pronóstico de mortalidad según el número de comorbilidades seleccionadas), tenían un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, OR = 1,57.

A pesar de que nuestros pacientes recibieron la mejor terapia antituberculosa disponible de acuerdo a las normas nacionales del programa de control de la tuberculosis^{7,8}, un 8% de ellos falleció. Esta cifra se acerca a lo reportado por el Ministerio de Salud, el año 2013, de un 10,8% de mortalidad global⁵. Dado la gravedad y complicaciones que tiene estos pacientes, como se muestra en nuestro estudio, es muy probable que la mayoría de los pacientes que fallecen por tuberculosis en Chile corresponda a pacientes hospitalizados.

En nuestro estudio, encontramos que la hipoalbuminemia, es un factor de mal pronóstico. Esto ha sido comunicado previamente por Lubart y cols¹¹, que encontró en el análisis multivariado que la hipoalbuminemia era uno de los más importantes factores relacionados con mortalidad en pacientes hospitalizados con TBC. En otro estudio, Tang y cols¹⁸ encontraron que la hipoalbuminemia es factor pronóstico independiente de pobre respuesta en pacientes con tuberculosis resistente a multidrogas (MDR). Otros factores

Tabla 4. Estudios que analizan la letalidad y los factores de riesgo de mortalidad de pacientes con tuberculosis hospitalizados

Autor	Año	n	Letalidad, n (%)	*Factores riesgo mortalidad
Rao ¹⁴	1998	203	57 (28)	Falla respiratoria, edad < 60 años, Insuficiencia renal terminal, malnutrición, inmunosupresión, disnea
Chuquiyaury ¹³	2004	1248	230 (18)	Edad > 30 años, co-infección con VIH
Hansel ⁹	2004	2.279	112 (4,9)	Edad, comorbilidad, admisión por departamento de emergencias
Erbes ^{25,8}	2006	58	15 (26)	Falla renal aguda, ventilación mecánica, pancreatitis crónica, sepsis, SDRA, neumonía nosocomial.
Lubart ¹¹	2007	461	65 (13)	Enfermedad cardíaca isquémica, edad mayor, caquexia, corticoides, hipoalbuminemia
Silva ¹²	2010	311	50 (16)	Necesidad de ventilación mecánica
Getahun ¹⁹	2011	6.450	252 (3,7)	Edad, peso < 35 kg, categoría del paciente, año de enrolamiento, centro de salud de tratamiento

*Análisis multivariado, con modelo de regresión logística o regresión de Cox. ⁸Pacientes hospitalizados en UCI. SDRA: Síndrome distrés respiratorio agudo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

de riesgo relacionados a mortalidad son malnutrición, bajo peso e índice de masa corporal bajo^{11,14,18,19}. Esto es muy importante, y sugiere la conveniencia de evaluar el estado nutricional del paciente desde el inicio del tratamiento e iniciar intervenciones con los suplementos nutricionales necesarios, de forma precoz.

Con respecto a la trombocitopenia es conocido que es un marcador de mal pronóstico en neumonía y sepsis²⁰. En tuberculosis, la trombocitopenia es infrecuente y está usualmente asociada con TBC diseminada o TBC miliar²¹. En la etiopatogenia de la trombocitopenia de estos pacientes se encuentra: infiltración de la médula ósea en TBC diseminada, coagulación intravascular diseminada relacionado a TBC, generación de anticuerpos anti plaquetarios inducidos por rifampicina y el púrpura trombótico trombocitopénico (PTT)^{21,22}. La trombocitopenia severa como complicación de la tuberculosis es poco común, pero puede ser potencialmente letal²³. No obstante, puede representar un fenómeno reversible si el diagnóstico es precoz y el tratamiento adecuado.

Los pacientes con TBC que requieren hospitalización en la unidad de paciente crítico tienen una elevada letalidad²⁴, siendo las complicaciones como el shock séptico y la falla respiratoria aguda las causas muerte. En el estudio de Rollas y cols²⁴, la principal causa de muerte fue shock séptico en 5 de los 7 pacientes fallecidos. Así también, Erbes y cols²⁵ estudiaron a 58 pacientes con tuberculosis hospitalizados en la UCI con una letalidad del 26%, estando la sepsis presente en el 25,8% de los casos. En nuestro estudio, 6 de los 8 pacientes que fallecieron durante la hospitalización y que requirieron atención en la Unidad de Paciente Crítico presentaron *shock* séptico. En la Tabla 4 se presentan varios estudios que analizan los factores de riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados con tuberculosis.

Finalmente, en otros estudios las variables: género masculino²⁶ y la edad, sobre todo mayores de 65 años^{26,27}, son asociados con mortalidad por tuberculosis. En nuestro estudio estas variables no fueron retenidas en el modelo multivariado. Es posible que influya el tamaño muestral que es menor a los estudios antes mencionados.

No obstante que Chile tiene una baja incidencia de TBC comparada con la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe, aún estamos lejos de su erradicación y de convertirnos así en un país de baja incidencia²⁸. Es más, se ha observado en los últimos años una detención en la velocidad de reducción de la tasa de incidencia y una mortalidad preocupantemente elevada para una enfermedad prevenible y tratable⁵.

Conclusiones

Nuestro estudio muestra una letalidad por TBC, en pacientes hospitalizados, de un 8% y una sobrevida a los 6 meses de 91%. La mayoría falleció por causa de la TBC pulmonar. En el análisis multivariado, la hipoalbuminemia, la trombocitopenia, y el *shock* séptico fueron factores pronóstico de mortalidad.

De acuerdo a nuestros resultados, debemos redoblar los esfuerzos para lograr un diagnóstico más precoz de la tuberculosis, instaurar la terapia antituberculosa, optimizar el diagnóstico y manejo de las comorbilidades y realizar una evaluación nutricional al inicio del tratamiento, de tal forma de reducir la letalidad. Es posible que los resultados de nuestro estudio, por haberse realizado en un solo centro de salud y de referencia nacional, puedan no ser extrapolable a otros hospitales.

Bibliografía

- 1.- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Data and statistics on tuberculosis. Available at: <http://www.cdc.gov/TB/statistics/> (Consultado el 30 de septiembre de 2015).
- 2.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report 2016, http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Consultado el 30 de diciembre de 2016).
- 3.- MIRSAEIDIA M, ALLENB M B, EBRAHIMIA G, AND SCHRAUFNAGELA D. Hospital costs in the US for pulmonary mycobacterial diseases. *Int J Mycobacteriol* 2015; 4: 217-21.
- 4.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. TB burden estimates and country-reported TB data. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCcountryProfile&ISO2=CL&LAN=ES&outtype=html. (Consultado el 13 de octubre de 2016).
- 5.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE (MINSAL). Tuberculosis, informe de situación actual, año 2014. http://web.minsal.cl/sites/default/files/Informe_tbc_2014.pdf, (Consultado el 15 de septiembre de 2015).
- 6.- MINISTERIO DE SALUD. Egresos Hospitalarios. Departamento de estadísticas e información de salud. http://intradeis.minsal.cl/egresoshospitalarios/menu_publica_nueva/menu_publica_nueva.htm. (Consultado el 29 de Diciembre de 2016).
- 7.- MINISTERIO DE SALUD. Manual de Organización y Normas Técnicas. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Santiago. Chile. 2005. (Consultado el 15 de septiembre de 2015).
- 8.- MINISTERIO DE SALUD. Normas Técnicas Para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis Santiago

- de Chile-2014. http://web.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf. (Consultado el 15 septiembre de 2015).
- 9.- HANSEL N N, MERRIMAN B, HAPONIK E F, DIETTE G B. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: predictors of in-hospital mortality. *Chest* 2004; 126: 1079-86.
 - 10.- PEPPER D J, SCHOMAKER M, WILKINSON R J, DE AZEVEDO V, AND MAARTENS G. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 35.
 - 11.- LUBART E, LIDGI M, LEIBOVITZ A, RABINOVITZ C, SEGAL R. Mortality of Patients Hospitalized for Active Tuberculosis in Israel. *IMAJ* 2007; 9: 870-3.
 - 12.- SILVA D R, MENEGOTTO D M, SCHULZ L F, GAZZANA M B, DALCIN P T R. Clinical characteristics and evolution of non-HIV-infected immunocompromised patients with an in-hospital diagnosis of tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 475-84.
 - 13.- CHUQUIYAURI R, VERDONCK K, GONZÁLES E, ZAMUDIO E, ECHEVARRIA J, SEAS C, et al. Morbimortalidad de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas, tropicales y dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima - Perú entre los años 1990 y 2000. *Rev Med Hered [online]* 2004; 15 :203-10.
 - 14.- RAO V K, IADEMARCO E P, FRASER V J, KOLLEF M H. The Impact of Comorbidity on Mortality Following In-hospital Diagnosis of Tuberculosis. *Chest* 1998; 114: 1244- 52.
 - 15.- SMALL P M, FUJIWARA P I. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-200.
 - 16.- ABDOOL KARIM S S, NAIDOO K, GROBLER A, PADAYATCHI N, BAXTER C, GRAY A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697-706.
 - 17.- CHARLSON M E, POMPEI P, ALES K L, MA-CKENZIE C R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
 - 18.- TANG S, TAN S, YAO L, LI F, LI L, GUO X, et al. Risk factors for poor treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: retrospective multi-center investigation. *PLoS One* 2013; 8: e82943.
 - 19.- GETAHUN B, AMENI G, BIADGILIGN S, MEDHIN G. Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Abeba, Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2011; 16; 11: 127.
 - 20.- MANDELL L A, WUNDERINK R G , ANZUETO A, BARTLETT J G, CAMPBELL G D, DEAN N C, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society . Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 2): S27-S72 .
 - 21.- RUDRAJIT P. State of the Globe: Immune Thrombocytopenia, an Uncommon Complication in Tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2014; 6:93-4.
 - 22.- DAGAONKAR R S, UDWADIA Z F. Disseminated tuberculosis with immune thrombocytopenic purpura. *Lung India* 2012; 29: 63-5.
 - 23.- BOOTS R J, ROBERTS A W, MCEVOY D. Immune thrombocytopenia complicating pulmonary tuberculosis: case report and investigation of mechanisms. *Thorax* 1992; 47: 396-7.
 - 24.- ROLLAS K, KARA A, ORTAÇ ERSOY N E, ÖZMEN SÜNER K, GÜLLÜ MN, ÖCAL S, et al. Acute tuberculosis in the intensive care unit. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 882-7.
 - 25.- ERBES R, OETTEL K, RAFFENBERG M, MAUCH H, SCHMIDT-IOANAS M, LODE H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J* 2006; 27: 1223-8.
 - 26.- DALE K, TAY E, TREVAN P, DENHOLM J T. Mortality among tuberculosis cases in Victoria, 2002-2013: case fatality and factors associated with death. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 515-23.
 - 27.- HEUNIS J C, KIGOZI N G, CHIKOBVU P, BOTHA S, VAN RENSBURG HD. Risk factors for mortality in TB patients: a 10-year electronic record review in a South African province. *BMC Public Health* 2017; 17: 38.
 - 28.- Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Washington, DC: OPS, 2013. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=270. (Consultado el 29 de diciembre de 2016).

Correspondencia a:

Dr. Francisco Arancibia
 Instituto Nacional del Tórax,
 Avda. José M. Infante 717, Providencia.
 Santiago de Chile
 Email: fearancibia@gmail.com

Aporte de la biología molecular en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas

ISOLDA BUDNIK O.*, MARCELA FERRÉS G.****, TRINIDAD PARDO T.*, JAVIERA EDWARDS T.**,
GONZALO LABARCA T.**, FELIPE REYES Z.**, CONSTANZA MARTINEZ-VALDEBENITO***,
LUISA MONTECINOS P.*** y CECILIA PERRET P.*

Contribution of multiplex respiratory molecular panel to the diagnosis of acute respiratory infections

Objective: To assess the performance of multiplex-PCR for diagnosis of respiratory viruses in parallel with direct fluorescence assay (DFA). We assessed the performance and co-infection diagnosis of molecular respiratory panel PCR (MRP-PCR) and DFA in hospitalized and outpatients. **Results:** 8535 samples were included, 1792 tested by MRP-PCR (46.9% positive) and 6743 by DFA (35.1% positive). MRP-PCR diagnosed co-infection in 21.3% and DFA in 1.8% of the samples. Rhinovirus was the most common virus in any age group. In 210 patients both tests were done; 100 were positive by MRP-PCR and 18 by DFA. Positive concordance value was 6.2%. 85 samples were positive only by MRP-PCR and in 42 of them only novel respiratory viruses were identified. Performance of MRP-PCR was statistically significant compared DFA for traditional respiratory viruses. **Discussion:** Multiplex PCR has shown better sensitivity, may expand the etiologic spectrum of respiratory infections and detect a higher number of co-infections.

Key words: Respiratory Tract Infections; Viruses; Rhinovirus ; Fluorescence; Multiplex Polymerase Chain Reaction.

Resumen

Objetivo: Evaluar la contribución del panel respiratorio molecular por reacción en cadena de la polimerasa-multiplex (PRM-RPC) en paralelo a la de inmunofluorescencia directa (IFD) al diagnóstico de infecciones respiratorias. Analizamos y comparamos el rendimiento y diagnóstico de co-infección de PRM-RPC con IFD en pacientes hospitalizados y ambulatorios. **Resultados:** Se analizaron 8535 muestras; 1792 por PRM-RPC (46,9% positivas) y 6743 por IFD (35,1% positivas). La co-infección fue 21,3% por PRM-RPC y 1,8% por IFD. El virus más frecuente fue rinovirus a toda edad. Se analizaron 210 pacientes por ambos métodos; resultaron positivas 100 por PRM-RPC y 18 por IFD, concordancia positiva de 6,2%. 85 muestras fueron solo positivas por PRM-RPC, 42 diagnosticaron nuevos virus respiratorios. El rendimiento de PRM-RPC fue significativamente mayor que el de IFD para virus respiratorios tradicionalmente diagnosticados. **Conclusiones:** La RPC-multiplex tiene mejor sensibilidad, podría expandir el espectro etiológico de infecciones respiratorias y detectar un mayor número de co-infecciones comparado a IFD.

Palabras clave: Infecciones Respiratorias; Virus; Rinovirus; Fluorescencia; Reacción en Cadena de la Polimerasa-Multiplex.

Abreviaturas:

VRS: Virus respiratorio sincicial; ADV: adenovirus ; MPV: metapneumovirus; FLU A y FLU B influenza A y B; VPI: parainfluenza 1, 2, 3, 4; RN: rinovirus; BoV: bocavirus; coronavirus Co OC43: OC43 y CoNL63: 229E/NL63 y EV: enterovirus.

Fuente de financiamiento: ninguna.

* Escuela de Medicina, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*** Laboratorio de Infectología y Virología Molecular. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son un importante problema de salud pública a nivel mundial, por su morbimortalidad, particularmente en el grupo de pacientes inmunosuprimidos¹⁻³. En Chile, se describe como la segunda causa de muerte en niños y la tercera causa de muerte en adultos^{4,5}. Además, las IRA son la primera causa de consultas ambulatorias y hospitalizaciones, así como también una importante causa de ausentismo escolar y laboral⁶. Si bien los virus son los agentes que con mayor frecuencia producen IRA a todas las edades, comparativamente son más comunes en niños que en adultos y causan cuadros más graves en grupos de riesgo, como menores de 2 años, ancianos, inmunosuprimidos y pacientes con comorbilidades^{4,7}. En estos pacientes es fundamental encontrar técnicas diagnósticas rápidas, sensibles y precisas, especialmente en el estudio de infecciones respiratorias bajas⁸.

Se describe que 20 a 30% de los pacientes con síntomas respiratorios quedan sin diagnóstico etiológico, utilizando inmunofluorescencia directa (IFD) como método tradicional de detección viral⁹. Durante los últimos años, ha habido un crecimiento exponencial en el desarrollo de técnicas para la identificación de agentes patógenos respiratorios, en base a la amplificación de ácidos nucleicos. Esto ha cambiado nuestra visión de la etiología y espectro clínico de las infecciones respiratorias virales, aumentando la identificación de nuevos agentes detectados (VPI4, RV, BoV, Co OC43, Co NL63 y EV) y mejorando la identificación de los tradicionalmente reconocidos, permitiendo evaluar el rol de estos nuevos virus que hasta ahora no han sido del todo estudiados^{1,2,7}. Cada vez hay más estudios que demuestran las ventajas de la reacción polimerasa en cadena (RPC) multiplex, por sobre los métodos de detección tradicionales para virus respiratorios, dejando a estas últimas más obsoletas^{1,2,6-11}. Se ha descrito incrementos en el diagnóstico de patógenos respiratorios en 85 a 93%, permitiendo además la búsqueda simultánea de varios virus respiratorios, que podría incidir en la evolución del paciente pediátrico¹². Algunos autores sugieren que la co-infección viral, aumenta los tiempos de hospitalización y se relaciona con evoluciones más graves¹². Nuestro objetivo principal fue evaluar el aporte del uso de una nueva RPC multiplex implementada en nuestro hospital, para el diagnóstico de infecciones respiratorias, en población pediátrica y adulta en paralelo con el tradicional panel por IFD.

Método

Se incluyeron todas las muestras respiratorias de pacientes pediátricos y adultos con IRA enviadas a estudio de virus respiratorios al Laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre junio de 2011 y agosto de 2012. Las muestras fueron tomadas por hisopado nasofaríngeo, aspirado traqueal o lavado bronquio-alveolar en pacientes pediátricos y adultos tanto ambulatorios como hospitalizados. A éstas se les realizó IFD, panel respiratorio molecular por RPC (PRM-RPC) o ambas técnicas según lo solicitado por el médico tratante. La IFD se realizó mediante un kit comercial (*D3 Ultra 8TM DFA Respiratory Virus Screening and Identification Kit*) que detecta 8 agentes: VRS, ADV, MPV, FLU A y FLU B y VPI 1, 2, 3. Para el PRM-RPC multiplex se utilizó el kit comercial (*Seegene RD15 OneStep ACE Detection Seeplex*) que detecta 15 agentes: VRS A y B, ADV, MPV, FLU A y FLU B, VPI 1, 2, 3, 4, RV, BoV, Co OC43, Co NL63 y EV.

Se obtuvo información demográfica de los pacientes, fecha y origen de la muestra y su resultado. Para la comparación de rendimiento y concordancia entre PRM-RPC e IFD se seleccionaron pacientes que contaran con muestras analizadas por ambos métodos tomadas con menos de 5 días de diferencia entre ellas. El estudio de concordancias entre ambas técnicas se realizó en base a los virus incluidos en el panel por IFD. Se analizó el rendimiento también para cada grupo etario y para pacientes hospitalizados y ambulatorios. Para efectos de análisis se definieron 3 grupos etarios: niños menores de 5 años, niños entre 5 y 15 años y adultos mayores de 15 años. Además se analizó el subgrupo menor de 2 años y mayor de 60 años. Para el análisis de concordancia se utilizaron las siguientes definiciones. Concordancia positiva entre las pruebas: muestra positiva por IFD y por PRM-RPC para un mismo virus. Concordancia negativa entre las pruebas: muestra negativa por IFD y por PRM-RPC. Discordancia positiva entre las pruebas: muestra positiva por PRM-RPC y negativa por IFD para un mismo virus. Discordancia negativa entre las pruebas: muestra negativa por PRM-RPC y positiva por IFD para un mismo virus.

Los datos demográficos, clínicos y relacionados con el procedimiento fueron expresados en porcentajes absolutos y promedios \pm desviación estándar (DS). Se utilizaron pruebas no paramétricas: U-Mann Whitney para variables continuas y para variables categóricas la prueba de χ^2 o prueba de Fischer según correspondiese. El aná-

lisis de concordancia entre las distintas técnicas utilizó el test de Kappa. Se consideró un resultado estadísticamente significativo con valor $p < 0,05$ y odds ratio ajustado (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Todos los datos fueron analizados usando el software SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital. Se solicitó la dispensa del consentimiento informado para utilizar los resultados de los exámenes virológicos señalados y los datos fueron obtenidos manteniendo la confidencialidad de los sujetos.

Resultados

Se analizaron 8.535 muestras, 4.319 (50,6%) correspondieron a pacientes del género masculino y 3.095 (36,3%) a pacientes hospitalizados. El 56,5% de las muestras correspondieron a pacientes < 5 años. Se incluyeron 1792 (20,1%) mues-

tras analizadas por PRM-RPC, 6743 (79,0%) muestras analizadas por IFD y 210 pacientes que contaban con muestras estudiadas por ambos métodos. En la Figura 1 vemos la distribución temporal de agentes detectados por PRM-RPC e IFD.

Análisis de PRM-RPC

El promedio de edad de los pacientes cuyas muestras fueron analizadas por esta técnica fue de 26,6 años (0-108,2 años). Resultaron positivas 841 muestras (46,9%), con 481 (57,2%) casos provenientes de pacientes hospitalizados y con un total 179 casos (21,3%) de co-infecciones, 157 (87,7%) casos con dos virus y 22 casos con tres virus, siendo el VRS la asociación más frecuente. Las etiologías identificadas con mayor frecuencia fueron RV, VRS y VPI en menores de 5 años y RV y FLU A en mayores de 15 años. El rendimiento para los virus tradicionalmente diagnosticados fue de 67,5% para esta técnica. La Tabla 1 describe los resultados obtenidos por PRM-RPC

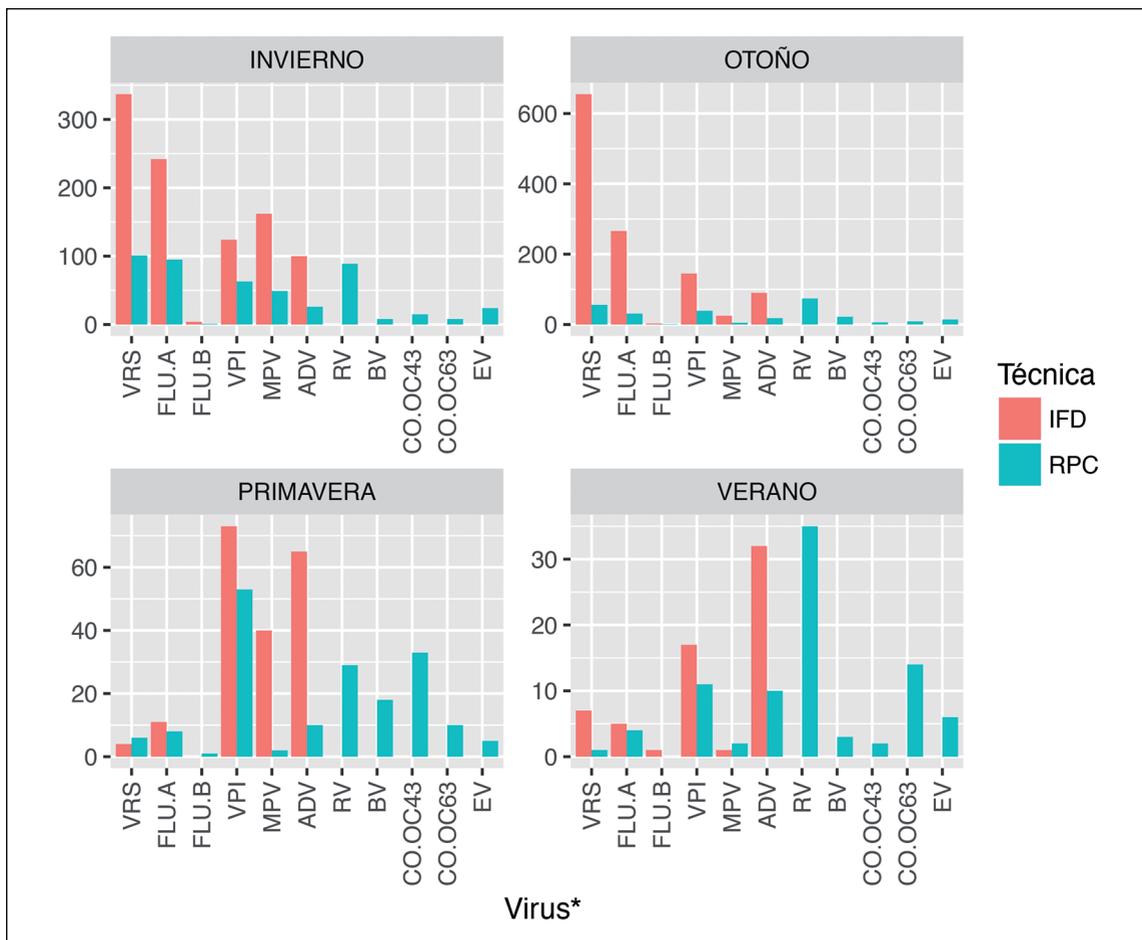


Figura 1. Distribución estacional de agentes virales detectados por Reacción en cadena de la polimerasa múltiple (RPC) e Inmunofluorescencia directa (IFD). La altura de cada columna representa el número de muestras positivas para cada agente viral obtenido con RPC e IFD. Período junio 2011-agosto 2012. *Según abreviaturas al comienzo del texto.

y separados por grupo etario en cuanto a positividad, co-infección y a etiologías identificadas.

Análisis de IFD

El promedio de edad de los pacientes cuyas muestras fueron analizadas por esta técnica fue de 17,9 años (0-101,4 años). Resultaron positivas 2368 muestras (35,1%), con 410 (17,3%) casos provenientes de pacientes hospitalizados y con un total de 43 casos (1,8%) de co-infecciones, todas dobles. Por esta técnica se encontraron signifi-

cativamente menos co-infecciones comparado a PRM-RPC ($p < 0,0000001$) y la asociación más frecuente fue la de VRS con algún otro virus. La etiología identificada con mayor frecuencia por IFD fue VRS en menores de 5 años y FLU A en mayores de 5 años. El rendimiento para los virus tradicionalmente diagnosticados fue de 35,1% para esta técnica. La Tabla 2 describe los resultados obtenidos por IFD y separados por grupo etario en cuanto a positividad, co-infección y a etiologías identificadas.

Tabla 1. Resultados obtenidos por PRM-RPC según grupo etario en cuanto a positividad, co-infección y a etiologías virales identificadas

n muestras (%) n = 1.792 (100) Mediana (años)	n < 5 años (%) n = 829 (46,3) 1,2			n 5-15 años (%) n = 163 (9,1) 9,1		n > 15 años (%) n = 800 (44,6) 58,3	
	Total	< 2 a	≥ 2 a	Total	Total	< 60 a	≥ 60 a
n muestras positivas (%) n = 841 (46,9)	508 (61,3)	337	171	78 (47,9)	255 (31,9)		
Virus identificado (%)							
RV	134 (16,2)	96	38	26 (16,0)	67 (8,4)	33	34
VRS	124 (15,0)	87	37	6 (3,7)	34 (4,2)	17	17
VPI	110 (13,3)	59	51	8 (4,9)	48 (6,0)	22	26
ADV	58 (7,0)	37	21	6 (3,7)	9 (1,1)	5	4
BoV	46 (5,5)	34	12	4 (2,4)	1 (0,1)	0	1
MPV	45 (5,4)	32	13	4 (2,4)	25 (3,1)	15	10
FLU A	44 (5,3)	26	18	25 (15,3)	69 (8,6)	45	24
CO OC43	37 (4,5)	25	12	6 (3,7)	13 (1,6)	5	8
EV	29 (3,5)	22	7	4 (2,4)	16 (2,0)	10	6
CO NLS63	28 (3,4)	18	10	3 (1,8)	10 (1,3)	5	5
FLU B	2 (0,2)	2	0	1 (0,6)	0 (0,0)	0	0
Co-infección (%) n = 179 (21,3)	130 (25,6)			15 (19,2)	34 (13,3)		

El significado de las abreviaturas de los virus identificados está indicado al comienzo del texto. PRM-RPC: Reacción en cadena de la polimerasa multiplex. a: años.

Tabla 2. Resultados obtenidos por inmunofluorescencia directa (IFD) según grupo etario en cuanto a positividad, co-infección y a etiologías virales identificadas

n muestras (%) n = 6.743 (100) Mediana (años)	n < 5 años (%) n = 3.991 (59,2) 0,6			n 5-15 años (%) n = 768 (11,4) 7,7		n > 15 años (%) n = 1.984 (29,4) 55,5	
	Total	< 2a	≥ 2a	Total	Total	< 60a	≥ 60a
n muestras positivas (%) n = 2.368 (35,1)	1.833 (45,9)	1.195	638	271 (35,3)	264 (13,3)	158	106
Virus identificado (%)							
VRS	896 (22,5)	622	274	42 (5,6)	65 (3,3)	32	33
VPI	320 (8,0)	234	86	13 (1,7)	28 (1,4)	14	14
ADV	241 (6,0)	159	82	36 (4,7)	10 (0,5)	8	2
FLU A	235 (5,9)	90	145	156 (20,3)	133 (6,7)	94	39
MPV	178 (4,5)	119	59	24 (3,1)	26 (1,3)	10	16
FLU B	4 (0,1)	1	3	2 (0,3)	2 (0,1)	0	2
Co-infección (%) n = 43 (1,8)	41 (2,2)			2 (0,7)	0 (0)		

El significado de las abreviaturas de los virus identificados está indicado al comienzo del texto. a: años.

Tabla 3. Detección de agentes virales en pacientes hospitalizados versus ambulatorios por ambas técnicas inmunofluorescencia directa y Reacción en cadena de la polimerasa multiplex (PRM-RPC)

Técnica diagnóstica	IFD: Inmunofluorescencia directa		PRM-RPC	
	Hospitalizados (%)	Ambulatorios (%)	Hospitalizados (%)	Ambulatorios (%)
n muestras (%) n = 210 (100)	n = 130 (61,9)	n = 80 (38,1)	n = 154 (73,3)	n = 56 (26,7)
n muestras positivas (%) n = 103 (49,5)	14 (10,8)	4 (5,0)	71 (46,1)	29 (51,8)
Virus identificado (%)				
VRS	7 (5,4)	1 (1,3)	11 (7,1)	4 (7,1)
VPI	2 (1,5)	1 (1,3)	9 (5,8)	9 (16,1)
ADV	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)	3 (5,4)
FLU A	3 (2,3)	2 (2,5)	11 (7,1)	2 (3,6)
FLU B	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
MPV	2 (1,5)	0 (0,0)	9 (5,8)	4 (7,1)
RV	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (14,3)	9 (16,1)
BoV	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	3 (5,4)
CO OC43	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,0)	5 (8,9)
CO NLS63	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,9)	1 (1,8)
EV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)

El significado de las abreviaturas de los virus identificados está indicado al comienzo del texto.

Comparación entre PRM-RPC e IFD

Se analizaron 210 pacientes por ambos métodos. El promedio de edad fue de 23,1 años (0-97 años) y la distribución etaria de los pacientes fue 108 (51,4%) menores de 5 años, 19 (9,0%) entre los 5 y los 15 años y 83 (39,5%) mayores de 15 años. De estos pacientes, 103 (49,0%) resultaron positivos por al menos uno de los métodos diagnósticos. Hubo 100 (47,6%) muestras positivas por PRM-RPC y 18 (8,6%) positivas por IFD ($p < 0,01$). De los 103 pacientes positivos, 85 (82,5%) fueron sólo por PRM-RPC, 3 (2,8%) pacientes sólo por IFD y 15 (14,6%) por ambos métodos. De los 85 positivos sólo por PRM-RPC se identificaron virus no incluidos en el panel de IFD en 42 casos.

Estudio de concordancia: 13 pacientes fueron positivos y 144 fueron negativos para los virus tradicionales por ambas técnicas dando una concordancia positiva de 6,2% y una concordancia negativa de 68,6% respectivamente. Cuarenta y ocho pacientes fueron diagnosticados sólo por PRM-RPC dando una discordancia positiva de 22,8% y 4 pacientes sólo fueron diagnosticados por IFD dando una discordancia negativa de 2,4%. El test de kappa fue 0,22. RV fue el virus diagnosticado con mayor frecuencia ($n = 31$) en las muestras positivas por PRM-RPC mientras que VRS ($n = 8$) fue el más frecuente de las muestras positivas por IFD. La detección de agentes en pacientes hospitalizados versus ambulatorios por ambas técnicas se aprecia en la

Tabla 3. De las muestras positivas, el 71,0% y el 77,8% (para PRM-RPC e IFD) fueron detectadas en pacientes hospitalizados. Se detectó co-infección en 20 pacientes (19,4%) (18 casos con dos virus y 2 casos con tres), todos por PRM-RPC.

Comentarios

Nuestro estudio muestra que el rendimiento global y por grupo etario fue significativamente mayor por PRM-RPC comparado a IFD. Es importante mencionar que hubo diferencias significativas en las características demográficas y en la proporción de pacientes hospitalizados entre los dos grupos, siendo el grupo de pacientes analizados por IFD en promedio de menor edad y con un porcentaje significativamente menor de pacientes. Estos factores podrían haber influido en el rendimiento de las técnicas. Sin embargo, el grupo de IFD, a pesar de tener una mayor proporción de niños menores de 5 años (que sabemos es el grupo etario que siempre tiene mejor rendimiento en cualquiera de las técnicas de diagnóstico de virus respiratorios), obtuvo un rendimiento menor que PRM-RPC. Por otro lado el hecho de tener mayor proporción de pacientes hospitalizados en el grupo PRM-RPC podría haber sesgado el resultado a favor de esta técnica, situación que se descarta al comparar solo el grupo de hospitalizados donde se mantuvo el mejor rendimiento de PRM-RPC comparado a IFD.

Cada vez son más los estudios en la literatura biomédica que describen la utilidad de los métodos moleculares por sobre los métodos de detección tradicional de virus respiratorios en términos de su sensibilidad y especificidad^{1,2,7-11}. Para los métodos moleculares se ha descrito sensibilidad y especificidad de 88 y 98% comparado con el 68 y 70% para la IFD respectivamente⁹⁻¹¹.

El uso PRM-RCP nos permitió identificar al menos un agente en casi 5 veces más de lo que se hubiese obtenido al utilizar sólo IFD. La literatura describe sensibilidades obtenidas por métodos moleculares para cada uno de los virus pesquisados por IFD, entre 96,6-100% para VRS, 96,4-100% para FLU A, 83-91,5% para FLU B, 84,2-100% para VPI, 96-100% para MPV y 78-100% para ADV^{10,11}. No existen reportes en la literatura de concordancias entre IFD y PRM-RCP. Sin embargo, nuestra experiencia demostró una alta discordancia positiva, es decir, la técnica de PRM-RCP tiene mucho más capacidad de arrojar un diagnóstico positivo que la IFD y eso sin considerar la ventaja de diagnosticar un espectro más amplio de virus respiratorios. En el análisis específico para cada virus tradicional, la concordancia positiva entre ambos exámenes resultó moderada para VRS y Flu A, siendo insignificante para VPI, MPV y para ADV, lo que apoyaría la mayor utilidad de la PRM-RCP para estos agentes, en especial del ADV. No obstante puede haber infecciones asintomáticas prolongadas por ADV que hacen difícil la interpretación de un examen positivo¹.

Si comparamos la positividad de los dos métodos por grupo etario observamos que en ambos el mejor rendimiento se observa en los menores de 5 años siendo entre dos y cuatro veces mejor que en los adultos. Estudios previos también han descrito mejor rendimiento con PRM-RCP aumentando significativamente la sensibilidad en la detección de los virus tradicionalmente diagnosticados, así como también para nuevos virus respiratorios, con incrementos desde 30% a 66,9%^{9-11,13}. Si bien hay un notable incremento en la detección de VRS, FLU B y ADV respecto a la IFD, la mayor proporción de incremento en la sensibilidad está dado por agentes no detectados por métodos tradicionales⁷. Gharabaghi y cols., compararon el rendimiento de 4 ensayos comerciales de PRM-RCP con IFD y aislamiento viral en 750 hisopados nasofaríngeos de pacientes pediátricos, obteniendo un porcentaje de positividad adicional de 28,5%, lo que se traduce en un incremento de la sensibilidad de detección de virus respiratorios en niños de un 74,3% sobre la IFD y del cultivo viral¹³. Kanashiro y cols., estudiaron

muestras respiratorias de 39 pacientes con patología cardíaca congénita con síntomas respiratorios por PRM-RCP e IFD, encontrando significativamente mayor porcentaje de positividad en el primer grupo, 51,3% y 33,3% respectivamente².

El rendimiento diagnóstico en los adultos fue mucho menor por ambas técnicas comparado con los niños pero esta diferencia se hace muy marcada para IFD que sólo fue capaz de diagnosticar un porcentaje cercano al 15% de los pacientes adultos con síntomas respiratorios mientras que el diagnóstico se alcanzó casi en un tercio de los pacientes por biología molecular. Estudios en adultos reportan mayor detección para algunos virus respiratorios (VRS, VPI 3 y 4, RV y EV) utilizando métodos de detección molecular, con incrementos en el diagnóstico etiológico de 23,8 a 72,8%⁶, lo que concuerda con nuestra experiencia, donde la PRM-RCP diagnosticó 4 veces más que la IFD. La menor positividad en los adultos podría estar dada principalmente por el menor tiempo de excreción de virus respiratorios en esta población, menores cargas virales y consulta más tardía. Tomando en cuenta todas estas consideraciones PRM-RCP representa un mejor método de diagnóstico etiológico de infecciones respiratorias agudas en el paciente adulto.

Por otra parte, la tecnología de detección molecular ha llevado al diagnóstico de virus previamente no identificados como son el RV, EV, BoV, VPI4, CoV OC43 y CoV 229E/NL63, algunos de los cuales pudieran asociarse a cuadros de mayor gravedad tanto en infección como agente único como en co-infecciones^{10,14}. En nuestro estudio pudimos diagnosticar nuevos virus respiratorios en dos tercios de los pacientes con resultados positivos por PRM-RCP. Particularmente para RV, uno de los más prevalentes a todas las edades y que no puede identificarse por los métodos tradicionales, el PRM-RCP tiene la sensibilidad y especificidad de 100% y 98%, respectivamente (13). En nuestro estudio la PRM-RCP diagnosticó, tanto en niños como en adultos al RV como el agente más frecuente, lo que no podría haber sido diagnosticado por IFD. Si bien el significado de la detección de RV en infecciones respiratorias bajas sigue siendo controvertido, con las mayor disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico de virus respiratorios, se describe en forma creciente al RV como el virus más prevalente en la población de menores de 5 años, con frecuencias de hasta 46%, y como la principal causa de hospitalización en menores de 2 años con sibilancias¹⁴. También se ha asociado de manera importante con el desarrollo y exacerbaciones del asma, tanto en niños como en adultos^{14,15}. En niños con

leucemia también se ha descrito al RV como el agente más frecuentemente identificado en este grupo de pacientes (22%)¹⁶. En niños menores de 5 años le siguió en frecuencia el VRS, que aparece en primer lugar en las muestras estudiadas por IFD. En mayores de 5 años RV comparte el primer lugar junto con FLU A, agente etiológico más frecuentemente pesquisado por IFD en este grupo etario.

Existen muy pocos casos en los que se obtiene el diagnóstico etiológico por IFD y no por PRM-RPC. Se ha descrito que 1,7% de casos estudiados la IFD salió positiva con PRM-RPC negativa², al igual que en nuestra experiencia en el 1,4% de los pacientes el diagnóstico fue logrado por IFD solamente.

El aporte clínico de los ensayos con PRM-RPC es importante, en cuanto a la información etiológica que nos entregan, permitiéndonos hacer un adecuado diagnóstico para un óptimo tratamiento y manejo del paciente. Esto toma mayor relevancia en aquellos agentes que tienen tratamiento disponible, como el virus influenza, VRS y el ADV cuyo diagnóstico precoz e inicio de terapia determinan la evolución y pronóstico del paciente, específicamente en aquellos susceptibles^{6,11}. Además, métodos que nos permitan una mejor detección de virus respiratorios, son fundamentales para realizar intervenciones que influirán en la morbimortalidad de grupos vulnerables, como es determinar el momento de profilaxis en estos pacientes⁷. Esto adquiere trascendencia al ver reportes de prevalencia de virus respiratorios en pacientes pediátricos con patología oncológica, en los que el VRS y FLU A ocupan el segundo y cuarto lugar, respectivamente¹⁶. En el caso del virus de la influenza, por ejemplo, es fundamental la pronta identificación etiológica y subtipificación, ya que su subtipo es predictor de la actividad de los antivirales disponibles en el mercado¹³. La sensibilidad de estos métodos para la detección de FLU A se describe de hasta un 98,6%, con un incremento de 25,4% de manera consistente con respecto a los métodos tradicionales¹. Nuestros resultados mostraron que el porcentaje de positividad para virus FLU A y para VRS por PRM-RPC fue 2,6 y 1,8 veces mayor que por IFD respectivamente. Cabe destacar que aunque la técnica de biología molecular en virus como el VRS tiene mayor rendimiento en todo el espectro etario en los menores de 5 años la IFD sigue siendo una técnica adecuada.

Además de la mayor sensibilidad para la detección etiológica de virus respiratorios tradicionales y del mayor número de agentes virales identificados, los ensayos PRM-RPC han mejorado la

identificación de casos con co-infecciones, que pudieran tener importancia clínica, especialmente en el grupo de inmunocomprometidos, pediátricos y con evolución más grave^{1,2}.

Algunos estudios reportan detección de infecciones por múltiples virus entre 10 y 37% de los casos, siendo éstas más altas en niños y en inmunosuprimidos^{6,12}. En nuestro estudio se diagnosticó co-infección en un quinto de las muestras positivas por PRM-RPC y en menos de 2% de las muestras positivas por IFD, siendo el grupo etario con mayor porcentaje de co-infección los menores de 5 años en ambos grupos de estudio. En el grupo de pacientes cuyas muestras fueron procesadas por ambas técnicas, la tasa de detección de co-infección fue menor y sólo se diagnosticó por PRM-RPC. Entre los pacientes que presentaron co-infecciones por dos virus la asociación más común fue la de VRS con algún otro virus, lo que se describe también en la literatura. Mahony et al describen infecciones dobles en 5-8% de los pacientes, siendo las asociaciones más típicas la de VRS con FLU A, con VPI 3 y con MPV¹⁰. Infección por dos o más virus se ha diagnosticado entre 12,5 a 16,5% de los pacientes, siendo el BoV el agente más frecuentemente encontrado como co-patógeno⁷. Algunos estudios describen co-detección del BoV con otros agentes entre 60 y 80% de las muestras, mientras que otros, apoyan el papel del BoV como causante de infecciones respiratorias sólo o como co-patógeno, especialmente en niños pequeños⁷. En nuestra experiencia BoV, fue agente único en el 43,1% de los casos y co-infección en el 56,9%. Si bien aún no se conoce del todo la importancia clínica de las infecciones respiratorias por múltiples agentes virales, se presume que pudieran causar cuadros más larvados y graves⁹, especialmente en grupos de riesgo, razón por la que deberían ser mejor estudiadas^{7,13}. En nuestro estudio, la presencia de co-infección no se asoció a mayor caso de hospitalizaciones.

Es importante considerar que la presencia de múltiples virus puede ser producto de infecciones previas recientes, que son detectadas por la técnica molecular utilizada y que no necesariamente son responsables de la infección viral activa¹². Para diferenciarlos, eventualmente se podrían utilizar técnicas moleculares cuantitativas que nos indiquen su estado de actividad, mediante la medición de la carga viral¹².

Además de lo ya mencionado, otras ventajas de las técnicas de biología molecular son su rapidez, costo/beneficio y el hecho de que el resultado no es fácilmente alterado por la calidad de la muestra y momento de recolección de ésta

en relación al inicio de los síntomas^{2,7}. La velocidad de implementación de técnicas de biología molecular en laboratorios de virología no ha sido muy rápida, considerando los costos directos e indirectos que se requieren¹³. Hasta ahora, la IFD e indirecta han sido la técnica de detección más utilizada, por ser barata, rápida y fácil de implementar. Sin embargo, los costos de las técnicas de biología molecular han tenido una reducción consistente, dada la capacidad de análisis simultáneo de múltiples virus, lo que reduce volúmenes de reactivos utilizados y aumentan el grado de automatización de la técnica. En la revisión de datos de 661 pacientes pediátricos para la comparación de IFD, cultivo viral y RCP multiplex, se incluyeron tiempo de hospitalización, días de aislamiento, uso de antibióticos y procedimientos médicos. Los resultados mostraron que la RCP multiplex por sí sola era la estrategia más costo-efectiva a utilizar cuando la prevalencia de infección era mayor o igual a 11% y la IFD era la recomendable cuando la prevalencia era menor a 11%, con ahorros de \$290 dólares por caso y de \$526000 dólares por año en costos directos¹¹. Si bien los métodos de biología molecular son más caros, el implementar una técnica de éstas con detección de múltiples virus, los costos netos se reducirían al bajar costos indirectos que incluyen tiempo de personal entrenado y ahorros al sistema de salud al evitar hospitalizaciones y exámenes innecesarios, dado su superior sensibilidad y especificidad comparado con otras técnicas. Además, al ser métodos menos laboriosos, seguros y al requerir menos medidas de bioseguridad, permitiría que más laboratorios de virología implementaran esta técnica diagnóstica¹³. Estudios recientes sugieren que el uso de técnicas moleculares para la detección simultánea de 15 virus respiratorios, reducirían en forma significativa el uso de antibióticos; sin embargo, otros estudios plantean que reducciones en los costos serían difíciles de lograr¹⁷.

Por último, la aparición de estos paneles virales moleculares comerciales abrirá paso a una nueva era en la microbiología de la salud pública, mejorando las notificaciones de virus respiratorios y mejorando la capacidad de detección de patógenos potencialmente pandémicos, así como también emergentes¹⁷. Creemos que este estudio es un aporte en el área clínica y de laboratorio dado el gran número de muestras que involucra y que nos permitió tener resultados confiables y representativos de la realidad. Con el uso de PRM-RPC pudimos diagnosticar nuevos agentes virales (VPI4, RV, BoV, CoV OC43, CoV NLS63 y EV), que cada vez se describen con

mayor frecuencia y que no habrían sido diagnosticados por los métodos tradicionales, identificar subtipos de VRS, detectar mayor porcentaje de co-infecciones, incrementar el rendimiento de los virus tradicionalmente buscados por IFD y calcular las concordancias y discordancias negativas y positivas para estos mismos. Estimamos que constituye la base para realizar nuevos estudios prospectivos para mejorar el entendimiento de las infecciones respiratorias virales en relación a su temporalidad, manifestaciones clínicas y factores de riesgo.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, cabe mencionar que éste fue retrospectivo, ambas técnicas fueron realizadas solo en 210 pacientes y no de la misma muestra ni necesariamente el mismo día. Esto pudo contribuir a aumentar el porcentaje de negativos y bajar el rendimiento según la temporalidad y el momento en el que se tomaron las muestras. Por otra parte, la naturaleza de este estudio no permitió el cálculo de sensibilidad ni especificidad de las pruebas diagnósticas por lo que no es posible obtener conclusiones definitivas y más certeras en este sentido. Por último, al no tener cuantificación de la carga viral, no podemos atribuir con certeza el papel del agente detectado como etiológico o simplemente detección del genoma viral.

Agradecimientos

Al Sr. Álvaro Carrasco, quien colaboró en el análisis estadístico.

Bibliografía

- 1.- GHARABAGHI F, TELLIER R, CHEUNG R, COLLINS C, BROUKHANSKI G, DREWS S J, et al. Comparison of a commercial qualitative real-time RT-PCR kit Collins C, Broukhanski with direct immunofluorescence assay (DFA) and cell culture for detection of influenza A and B in children. *J Clin Virol* 2008; 42: 190-3.
- 2.- KANASHIRO T M, VILAS BOAS L S, THOMAZ A M, TOZETTO-MENDOZA T R, SETSUKO M, MACHADO C M. Identification of respiratory virus in infants with congenital heart disease by comparison of different methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2011; 53: 241-6.
- 3.- BIBBY D F, MCELARNEY I, BREUER J, CLARK D A. Comparative evaluation of the SeegeneSeeplexRV15 and real-time PCR for respiratory virus detection. *J Med Virol* 2011; 83: 1469-75.
- 4.- AVENDAÑO L. Infecciones virales respiratorias. Ca-

- pítulo 12. En: de Aguirre Cox., *Virología Clínica* 1era edición. Santiago, Chile. Mediterráneo. 2011; págs. 117-36.
- 5.- VALDIVIA G. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir* 2005; 21: 73-80.
 - 6.- NOLTE F S, MARSHALL D J, RASBERRY C, SCHIEVELBEIN S, BANKS G G, STORCH G A, et al. MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2779-86.
 - 7.- BONZEL L, TENENBAUM T, SCHROTEN H, SCHILDGEN O, SCHWEITZER-KRANTZ S, ADAMS O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Ped Infect Dis J* 2008; 27: 589-94.
 - 8.- BRIESE T, PALACIOS G, KOKORIS M, JABADO O, LIU Z, RENWICK N, et al. Diagnostic system for rapid and sensitive differential detection of pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 310-3.
 - 9.- BELLAU-PUJOL S, VABRET A, LEGRAND L, DINA J, GOUARIN S, PETITJEAN-LECHERBONNIER J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods* 2005; 126: 53-63.
 - 10.- MAHONY J, CHONG S, MERANTE F, YAGHOUBIAN S, SINHA T, LISLE C, et al. Development of a respiratory virus panel test for detection of twenty human respiratory viruses by use of multiplex PCR and a fluid microbead-based assay. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2965-70.
 - 11.- MAHONY J B, BLACKHOUSE G, BABWAH J, SMIEJA M, BURACOND S, CHONG S, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2812-7.
 - 12.- MARTÍNEZ P, CORDERO J, VALVERDE C, UNANUE N, DALMAZZO R, PIEMONTE P, et al. Coinfección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica. *Rev Chil Infect* 2012; 29: 169-74.
 - 13.- GHARABAGHI F, HAWAN A, DREWS S J, RICHARDSON S E. Evaluation of multiple commercial molecular and conventional diagnostic assays for the detection of respiratory viruses in children. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1900-6.
 - 14.- BUSSE WW, LEMANSKE R F Jr, GERN J E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376 (9743): 826-34.
 - 15.- MOHAN A, CHANDRA S, AGARWAL D, GULERIA R, BROOR S, GAUR B, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15: 536-42.
 - 16.- KOSKENVUO M, MOTTONEN M, RAHALA J, SAARINEN-PIHKALA U M, RIIKONEN P, WARIS M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Ped Infect Dis J* 2008; 27: 974-80.
 - 17.- BRICE G T, DREWS S J, LOW D E. Respiratory virus panels for global surveillance of emerging infectious diseases. *J Clin Virol* 2007; 40 Suppl 1: S58-60.

Correspondencia a:

Dra. Isolda Budnik Ojeda
Marcoleta 391, 4to piso, Santiago, Chile.
Email: isolbudnik@gmail.com

Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco

ANDRÉS PINTO S.*, ESTEFANÍA PALMA R.**; EDUARDO SABBAGH P.***, CRISTINA FERNÁNDEZ F.***, ÁLVARO UNDURRAGA P.*** y JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.***

Smoking related interstitial lung disease

Inhalation of tobacco smoke is a risk factor for developing respiratory diseases as chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer and many cardiovascular diseases. Recently, a new group of interstitial lung diseases (ILD) related to cigarette smoking (SR-ILD) have been described. This group includes pulmonary Langerhans cell histiocytosis, respiratory bronchiolitis, smoking-associated interstitial fibrosis, desquamative interstitial pneumonia. The diagnosis is usually difficult, and the use of some clinical clues, high-resolution computerized tomography, and histopathologic findings in lung biopsy could help to differentiate between the various entities. We present a report of clinical cases of patients with SR-ILD seen in our center, and a review of the literature of the above entities.

Key words: Smoking; Lung disease, interstitial; Histiocytosis, Langerhans-Cell; Interstitial Pneumonitis, Desquamative, Familiar; Bronchiolitis.

Resumen

La inhalación del humo de tabaco es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer pulmonar y algunas enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito un grupo de enfermedades pulmonares difusas (EPD), particularmente asociadas al tabaquismo (EPD-TBQ), entre ellas, la histiocitosis pulmonar de Langerhans (PLCH), la bronquiolitis respiratoria (BR), la neumonía intersticial descamativa (DIP) y recientemente la fibrosis intersticial relacionada a tabaco (SRIF). El diagnóstico suele ser complejo, y la utilización de algunas claves diagnósticas, en conjunto a la tomografía computarizada de tórax de alta resolución y los hallazgos histopatológicos de la biopsia pulmonar, pueden ayudar a diferenciar entre las distintas entidades. Se presenta a continuación, una serie de viñetas clínicas de pacientes con EPD-TBQ, atendidos en nuestro centro, y una revisión de la bibliografía sobre cada una de ellas.

Palabras clave: tabaquismo; enfermedad pulmonar intersticial; Histiocitosis, células de Langerhans; neumonía intersticial descamativa, Familiar; Bronquiolitis.

Introducción

El concepto de enfermedades pulmonares difusas, es un concepto radiológico de aplicación clínica que engloba a una serie de enfermedades caracterizadas en la radiología por opacidades bilaterales que comprometen los campos pulmonares en forma extensa. También se las denomina enfermedades intersticiales, aunque no siempre

hay sólo compromiso intersticial, pues también puede existir daño alveolar, bronquiolar y vascular.

El tabaco es un problema de salud pública y una causa mayor de morbilidad y mortalidad en Chile y el mundo. Si bien su asociación con enfermedades cardiovasculares, con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer es ampliamente reconocida, durante los últimos años

* Médico en formación de Medicina Interna, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

** Médico en formación de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Los Andes.

*** Instituto Nacional del Tórax.

existe cada vez mayor evidencia de su asociación con otro grupo de patologías, incluyendo las enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco (EPD-TBQ). El fumar es un factor de riesgo reconocido tanto para el desarrollo como para la progresión de este grupo de enfermedades¹⁻³.

La inflamación, destrucción, remodelamiento y reparación provocados por el consumo de tabaco, son reflejados radiológica e histológicamente como una variedad de alteraciones en la vía aérea y el parénquima pulmonar. Estas alteraciones se han descrito tradicionalmente como enfermedades separadas incluyendo enfisema, bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa, histiocitosis pulmonar de Langerhans, entre otras⁴.

El humo de cigarrillo produce acumulación de células inflamatorias en la vía aérea pequeña, espacios alveolares e intersticio, ya sea por el aumento de mediadores proinflamatorios que reclutan a estas células, como a alteraciones en la apoptosis de ellas y aumento de su supervivencia. Además, induce la producción del factor de crecimiento transformante TGF- β 1, un conocido mediador en los procesos de fibrosis. Otros mecanismos, como el acortamiento de los telómeros, un marcador de senescencia, que se ha documentado en células epiteliales alveolares en fibrosis pulmonar idiopática, o alteraciones en la regulación de la autofagia, serían favorecidos por el tabaquismo⁵⁻⁷.

Histiocitosis de Langerhans

Caso clínico

Mujer de 52 años, costurera, diabética insulino-requiere usuaria de glibenclamida e insulina, hipertensa usuaria de enalapril, atenolol y nifedipino, tabaquismo suspendido hace 2 años (índice paquete año-IPA = 25). Consulta por cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por disnea mMRC 2, tos seca, baja de peso de 12 kg, dorsalgia, sudoración nocturna y fiebre hasta 39°C intermitente. Recibió múltiples tratamientos antibióticos de forma ambulatoria sin resultado, por lo que se deriva a nuestro centro.

Al examen físico no presenta desaturación a FiO₂ ambiental, con crépitos bilaterales en los tercios basales, sin acropaquia.

TC Tórax (Figura 1) evidenció imágenes nodulares y quísticas de predominio superior.

Pruebas de función pulmonar (PFP): Espirometría: CVF 2.790 mL (76%) VEF₁ 2.320 mL (82%) VEF₁/CVF 83%. Volúmenes pulmonares: CPT 4,14 L (82%), VR 1,47 L (81%), VR/CPT

35% (96%). Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO): 15,02 mL/min/mmHg (60% del teórico).

Prueba de caminata de seis minutos: 404 m (78%) no presenta hipoxemia con el ejercicio (PaO₂ 81-76 mmHg) pero aumentó el gradiente alvéolo-arterial (A-a)O₂ de 16,9 a 29,3 mmHg.

Se realiza fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial, la cual era compatible con histiocitosis pulmonar de Langerhans (Figura 2 A-B-C-D).

Comentarios

La histiocitosis de Langerhans (LCH) es un desorden raro caracterizado por infiltración y formación de nódulos constituidos por diversas células incluyendo algunas con fenotipo de células de Langerhans (CL) y otras células inflamatorias agudas y crónicas⁸. La LCH puede comprometer diversos órganos y sistemas, incluyendo pulmón, hueso, piel, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, médula ósea, hígado y bazo. El compromiso pulmonar por LCH (PLCH) es más común en adultos y como compromiso aislado, pero puede presentarse como parte de una LCH sistémica⁹.

La PLCH es considerada una enfermedad rara, reportándose en un 4-5% de las biopsias quirúrgicas de estudio de EPD. Ocurre casi únicamente en fumadores o ex fumadores¹⁰⁻¹², principalmente adultos jóvenes, sin mayor predilección por sexo¹³.

Si bien un porcentaje puede presentarse de forma asintomática, lo más común es la presencia de tos seca y disnea de esfuerzo, describiéndose con cierta frecuencia además episodios de neumotórax espontáneo y dolor torácico, mientras que la fiebre y el compromiso del estado general son raros¹²⁻¹⁴.

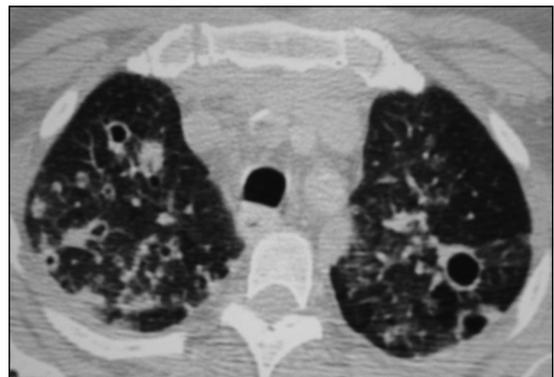


Figura 1. TC Tórax sin contraste: imágenes nodulares y quísticas de predominio superior, típicas de la PLCH (Compromiso pulmonar por histiocitosis de Langerhans).

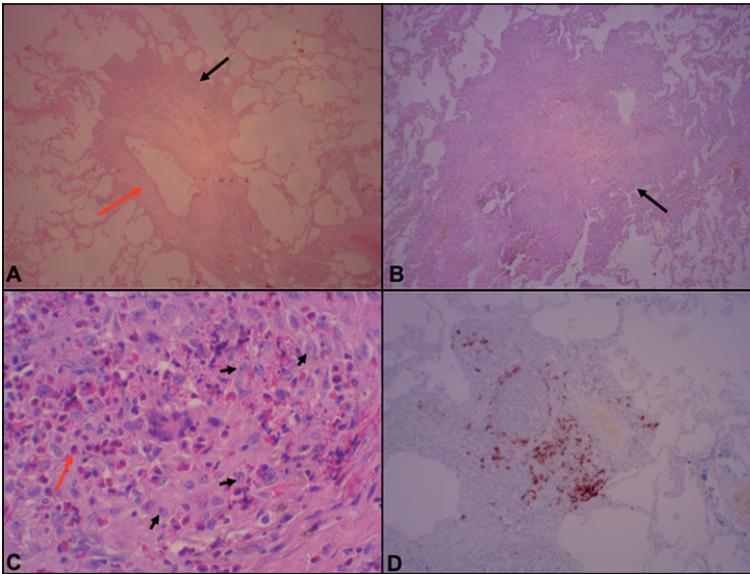


Figura 2. A. Biopsia pulmonar transbronquial. Compromiso pulmonar por histiocitosis de Langerhans (PLCH): quistes incipientes (flecha roja) al lado de cicatriz estrellada (flecha negra). B. Biopsia pulmonar transbronquial. Compromiso pulmonar por histiocitosis de Langerhans (PLCH): nódulos acompañados de células inflamatorias. C. Biopsia pulmonar transbronquial. Compromiso pulmonar por histiocitosis de Langerhans (PLCH): eosinófilos (flecha negra) y células de Langerhans (flecha roja). D. Biopsia pulmonar transbronquial. Compromiso pulmonar por histiocitosis de Langerhans (PLCH): inmunohistoquímica positiva para CD1a (células de Langerhans).

Hasta la mitad de los pacientes suele presentar patrones espirométricos normales, seguido de alteraciones restrictivas y obstructivas cuya predominancia varía en las distintas series descritas^{8,9}. La mayoría presenta disminución de la DLCO¹⁴.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una complicación grave y común en la PLCH avanzada, y estaría relacionada a alteraciones vasculares primarias independientes del compromiso intersticial o de la vía aérea, por lo que el estudio ecocardiográfico se recomienda como tamizaje^{15,16}.

En la tomografía computarizada (TC) de tórax, la PLCH se caracteriza por compromiso peribronquial de predominio en las zonas superiores y medias del pulmón, por nódulos con bordes irregulares de 1-10 mm que pueden cavitarse. En fases avanzadas predominan las formaciones fibroquísticas y el enfisema paracicatricial. La combinación de múltiples quistes, con predominio de las zonas medias y altas en un fumador joven, pueden ser diagnósticas de PLCH⁸⁻¹¹.

Se ha descrito que un lavado bronquioalveolar (LBA) con al menos 5% de células CD1a+ (receptor identificado como marcador específico para células de Langerhans) en el contexto clínico adecuado podría ser diagnóstico, pese a que la detección de un porcentaje menor no excluye el diagnóstico¹⁷.

La utilización de biopsias transbronquiales (BTB) y/o quirúrgicas deberían reservarse sólo para aquellos casos en que la tomografía computarizada no presente los hallazgos típicos.

Dentro de los hallazgos histológicos se descri-

ben nódulos celulares bronquiolocéntricos compuestos por CL y células inflamatorias (linfocitos, macrófagos, eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos), con destrucción de la pared bronquiolar y el parénquima adyacente, acompañados de grados variables de inflamación, en las fases más avanzadas predominarían las formaciones quísticas y fibrosas, incluyendo enfisema junto a las cicatrices. El estudio inmunohistoquímico con CD1a y CD207 es específico para el diagnóstico^{8,17}.

El tratamiento más importante es el cese del tabaquismo, con lo que se logra estabilizar o mejorar el compromiso pulmonar por la enfermedad, pero en algunos casos la enfermedad progresa. No existen marcadores pronósticos para predecir la evolución de la enfermedad.

Los corticoesteroides han sido utilizados en casos de enfermedad grave o progresiva, pero no existe evidencia sistematizada sobre su utilidad. Otros inmunosupresores como ciclofosfamida, metotrexato y etopósido se han utilizado en aquellos casos sin respuesta a esteroides o enfermedad multiorgánica. La cladribina, un agente citotóxico con acción selectiva en los linfocitos y monocitos, ha sido reportado como útil en algunos casos de enfermedad agresiva multisistémica.

Si la HTP es una complicación clínicamente relevante, debe considerarse su tratamiento farmacológico específico.

El trasplante pulmonar debería ser planteado en pacientes con enfermedad avanzada y compromiso respiratorio severo o HTP severa, pese a que la enfermedad podría recurrir^{9,14,18}.

Bronquiolitis respiratoria

Caso clínico

Mujer de 38 años, abogada, procedente de Copiapó, fumadora (IPA 20), antecedente familiar de asma. Historia de frecuentes episodios de infecciones respiratorias altas catalogadas como resfríos. Consulta por cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por tos intensa y persistente.

TC tórax (Figuras 3 A y B).

Pruebas de función pulmonar: Espirometría: CVF 3.990 mL VEF₁ 2.930 mL VEF₁/CVF 73% DLCO: 37% del teórico.

Se realiza LBA con biopsia transbronquial, se alcanzan a tomar solo dos muestras al complicarse por un neumotórax. Posteriormente se practica una videotoracoscopia, donde se obtiene biopsia pulmonar (Figura 4 A y B) que informó: parénquima de arquitectura conservada con leve relleno alveolar peribronquiolar por macrófagos con pigmento, vía aérea deformada con fibrosis y ensanchamiento de su pared como expresión de daño inhalatorio, hallazgos concordantes con bronquiolitis respiratoria.

Se le indicó Prednisona 30 mg diarios que mantiene durante un mes, con lo cual logra remisión clínica e imagenológica.

Comentarios

La bronquiolitis respiratoria (BR) es una expresión histológica de la respuesta inflamatoria crónica a la inhalación de humo de tabaco (actual o previa). Por sí sola suele ser asintomática, en-

contrándose en biopsias quirúrgicas pulmonares (realizadas por otros motivos) de prácticamente todos los fumadores. Si las alteraciones son lo suficientemente marcadas como para reflejarse en un estudio imagenológico (compromiso difuso) y alterar las pruebas funcionales, con o sin síntomas, se denomina “bronquiolitis respiratoria asociada a una enfermedad pulmonar difusa” (BR-EPD). Se han descrito casos aislados de BR-EPD en no fumadores, incluyendo a sujetos expuestos a tabaquismo pasivo^{7,19-24}.

Existe leve predominio en hombres. La edad de inicio de los síntomas fluctúa entre los 22 y 70 años, y ocurre más precozmente mientras mayor sea el consumo de tabaco. Generalmente se asocia a un índice paquete año (IPA) mayor a 30^{20,21,27}.

La mayoría se presenta en forma insidiosa (semanas a meses) con disnea de esfuerzos y tos, que suelen ser leves. Esta clínica puede enmascarse si se asocia a bronquitis crónica asociada a tabaco. Al examen físico, las crepitaciones bibasales al final de la inspiración son el hallazgo más común^{7,21,24}.

En cuanto a las PFP, prima un patrón restrictivo, pero también puede existir obstrucción leve, con una capacidad de difusión ligeramente reducida⁷.

Los hallazgos radiográficos usualmente son sutiles, por lo que la TC tórax de alta resolución es lo más utilizado (Figuras 3 A y B). Típicamente se observan opacidades nodulares centrolobulillares y vidrio esmerilado en parches, con

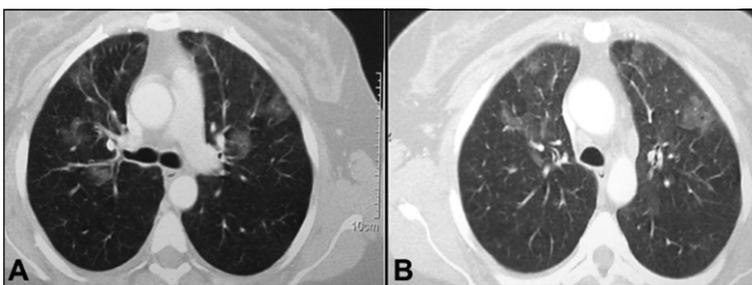


Figura 3 A y B. TC Tórax sin contraste. Bronquiolitis respiratoria (BR): enfermedad pulmonar difusa centroacinar, con predominio en lóbulos superiores. Arquitectura conservada y tenue aumento de densidad parcialmente confluyente.

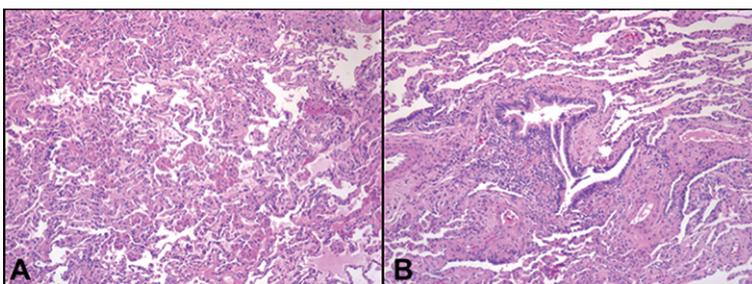


Figura 4. A. Biopsia pulmonar por VTC. Bronquiolitis Respiratoria (BR): pulmón de arquitectura conservada con leve relleno alveolar peribronquiolar por macrófagos con pigmento. **B.** Biopsia pulmonar por VTC. Bronquiolitis Respiratoria (BR): vía aérea deformada con fibrosis y ensanchamiento de su pared como expresión de daño inhalatorio.

engrosamiento de la pared bronquial. Además, se ha descrito enfisema en lóbulos superiores, y áreas en mosaico y leve reticulado en los lóbulos inferiores principalmente. Radiológicamente, el principal diagnóstico diferencial es la neumonitis por hipersensibilidad subaguda, que raras veces afecta a fumadores (actuales o previos). El LBA cumple un rol en esta disyuntiva, pues la observación de los llamados “macrófagos del fumador” (contienen pigmentos marrones derivados del tabaco) y la ausencia de linfocitosis sugiere el diagnóstico de BR-EPD, y descarta una neumonitis por hipersensibilidad^{7,25,26}.

La biopsia pulmonar es pocas veces necesaria. El hallazgo más característico es el conglomerado bronquiocéntrico de “macrófagos del fumador”, extendiéndose hacia los espacios alveolares adyacentes. Además, se asocia a engrosamiento peribronquiolar variable, y la fibrosis intersticial es mínima o ausente. Cabe destacar que la BR-EPD y el DIP representan un mismo espectro histológico (de acumulación de macrófagos). Sin embargo, se distinguen por la extensión/distribución de tal acumulación, patrón tomográfico, presentación clínica y respuesta a la terapia. Por tales razones se clasifican como entidades separadas^{7,25,27}.

Respecto al manejo, suspender el hábito tabáquico tiene un rol central. El tiempo de recupera-

ción después del cese del tabaquismo varía entre 1 a 30 años. En casos sintomáticos, si la enfermedad no remite en forma significativa, puede intentarse un curso de esteroides después de analizar minuciosamente los riesgos y beneficios^{3,21,22,24,28}.

El pronóstico generalmente es favorable y la supervivencia a largo plazo es la regla. Sin embargo, en la literatura hay casos descritos con evolución más tórpida^{20,21}.

Neumonía intersticial descamativa

Caso clínico

Hombre de 56 años, proveniente de Copiapó, transportista de materiales de construcción, fumador activo (IPA 45). Cuadro clínico caracterizado por tos crónica y disnea de esfuerzo de magnitud moderada de años de evolución, con exacerbación en las últimas semanas previas a la consulta.

Al examen físico destacan escasos crepitos basales bilaterales e hipocratismo digital.

TC tórax (Figura 5 A y B).

Pruebas de función pulmonar: Espirometría: CVF 4.380 mL VEF₁ 2.810 mL VEF₁/CVF 64% DLCO: 30% del teórico.

Se realiza biopsia pulmonar por videotoroscopia (VTC), extrayéndose muestra de los lóbulos superior e inferior derecho. Biopsia: Figura 6 A, B y C.

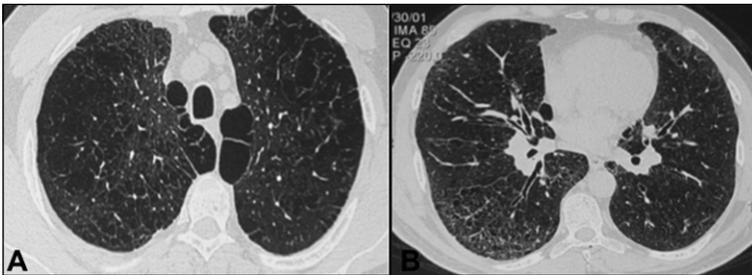


Figura 5 A y B. TC Tórax sin contraste. Neumonía Intersticial Descamativa (DIP): enfisema centroacinar, con bulas marginales superiores, aumento difuso de la densidad radiológica de predominio basal central y cortical.

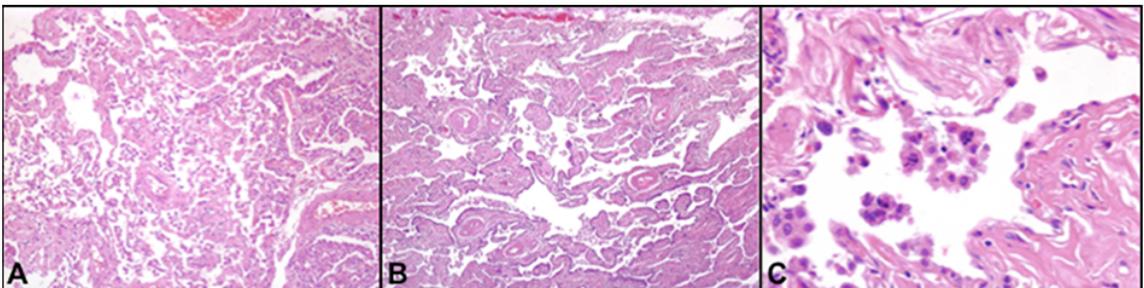


Figura 6. A y B. Biopsia pulmonar por VTC. Neumonía Intersticial Descamativa (DIP): pulmón de arquitectura conservada con extensas imágenes de relleno alveolar caracterizadas por la presencia de macrófagos, áreas de ensanchamiento de las paredes alveolares con extensa metaplasia bronquiolar que traducen daño inhalatorio de la vía aérea y el parénquima pulmonar vecino. **C.** Biopsia pulmonar por VTC. Neumonía Intersticial Descamativa (DIP): macrófagos con pigmento acompañados de escasos eosinófilos en un espacio aéreo.

Posteriormente se inició tratamiento con prednisona 40 mg/día, que se mantuvo durante un mes y se redujo lentamente hasta 10 mg/día. Además, dejó de fumar. Aproximadamente 3-4 meses post inicio de corticoterapia notó mejoría sintomática. En este contexto, se repiten las pruebas de función pulmonar: CVF 4.090 mL VEF₁ 2.580 mL VEF₁/CVF 63%. DLCO: 45% del teórico. En vista de la mejoría clínica y de la DLCO, se decide mantener con prednisona 10 mg diarios por tiempo indefinido.

Comentarios

La neumonía intersticial descamativa (DIP) representa el espectro final de la BR-EPD, con hallazgos histológicos similares y asociación casi invariable al tabaquismo (> 90%). Los casos de DIP asociados a otras condiciones (enfermedades autoinmunes, infecciones o ingesta de drogas) son muy inusuales. Es más frecuente en hombres, en la cuarta a sexta década, y los principales síntomas de presentación son la disnea y tos seca, de inicio insidioso. Al examen físico, destacan las crepitaciones (60%) y la acropaquia (50%)²⁹⁻³².

Respecto a las PFP, la alteración de la DLCO es la más común y llamativa. No es raro que las reducciones de DLCO sean mayores al 50%, orientando a la severidad de la enfermedad subyacente. Alteraciones restrictivas en la espirometría, también son comunes, mientras que la hipoxemia sólo aparece en estados avanzados de la enfermedad^{7,32}.

El hallazgo más frecuente en la TC (Figura 5) es la presencia de vidrio esmerilado, generalmente bilateral, relativamente simétrico, "parcheado" o difuso, de predominio subpleural y bibasal (2/3 basales). En los casos avanzados, pueden encontrarse bronquiectasias por tracción o panal de abejas (usualmente ausente)^{7,32-35}.

En la histología, es característico el relleno de los espacios alveolares por "macrófagos del fumador", con compromiso pulmonar difuso y uniforme. La arquitectura pulmonar generalmente está preservada, y puede existir un tenue infiltrado inflamatorio crónico en el intersticio⁷.

Respecto al tratamiento, la primera medida es suspender el tabaco. La administración de corticoides sistémicos generalmente logra la estabilización, rara vez una mejoría. En los casos que no exista respuesta a esteroides, puede considerarse la adición de ciclofosfamida o azatioprina. Sin embargo, cabe destacar que la evidencia del efecto de las drogas es escasa, y basada esencialmente en estudios retrospectivos, observacionales y reporte de casos³¹.

Dos tercios de los pacientes que no reciben

tratamiento presentarán progresión de la enfermedad. De los pacientes tratados, hasta un cuarto de ellos continúa deteriorándose a pesar de la terapia, pudiendo incluso llegar a requerir trasplante pulmonar^{7,31}.

La progresión a fibrosis pulmonar severa es poco común, aunque la coexistencia con patrón de neumonía intersticial no específica es frecuente. La sobrevida a 10 años es aproximadamente un 70% (rango de mortalidad fluctúa entre un 6 y 28%)^{7,31,36}.

Fibrosis intersticial relacionada a tabaco

Caso clínico

Mujer de 49 años, fumadora activa (IPA 35). Dentro del estudio de un cuadro respiratorio, se realiza radiografía de tórax que evidencia EPD, por lo que se deriva a nuestro centro para estudio. Al examen físico destacan crépitos hacia las bases y acropaquia.

TC tórax (Figuras 7 A y B).

Pruebas de función pulmonar: Espirometría: CVF 2.440 mL (82%); DLCO: 51% del teórico, C6M: 558 m (94%) Sat 98% - 95%. Estudio reumatológico negativo.

Por sospecha de DIP, se inicia tratamiento con Prednisona 0,5 mg/kg/día y se intenta cese de tabaquismo. A los 3 meses, desarrolló hipertensión arterial y diabetes mellitus, por lo que se suspenden los esteroides. Control con TC Tórax a los 18 meses evidencia progresión de la EPD, por lo que se reinician corticoides con nula respuesta, que se suspenden posteriormente.

A los tres años de control se solicitan nuevas PFP: CVF 2.920 mL (76%), DLCO: 42% del teórico.

Por EPD de etiología no precisada se solicita biopsia pulmonar por VTC (videotoracoscopia) que informa engrosamiento de la pared bronquiolar con deformación de la misma y presencia de macrófagos con pigmento de tabaco en el lumen bronquiolar y los espacios alveolares periféricos, algunas zonas de parénquima subpleural con fibrosis, compatible con fibrosis intersticial relacionada a tabaco (SRIF) (Figura 8).

Con el diagnóstico confirmado de SRIF, se decide observar y continuar en controles ambulatorios periódicos.

Comentarios

La SRIF, es una entidad recientemente descrita, común en fumadores. El término SRIF fue inicialmente utilizado para describir cambios parenquimatosos en muestras de lobectomía de

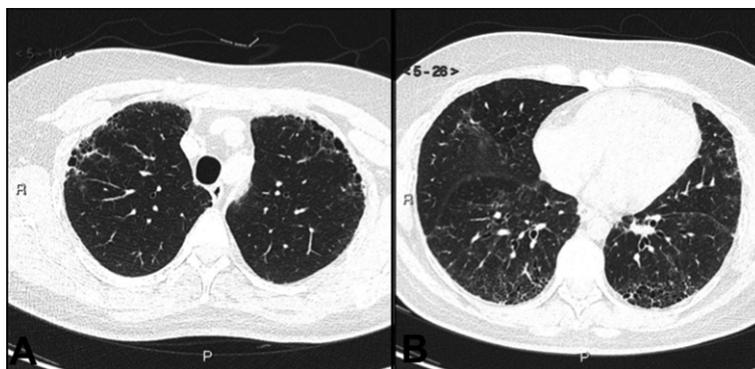


Figura 7 A y B. TC Tórax sin contraste. Fibrosis intersticial relacionada a tabaco (SRIF): imágenes quísticas corticales más discretamente superiores, que corresponden a bulas marginales, reforzadas por parénquima que presenta reacción probablemente fibrosa, formando quistes de pared definida. Hacia las bases el compromiso es más significativo extendiéndose por ramificaciones broncovasculares hacia el interior. Adicionalmente se asocian tenues focos con aumento de la densidad radiológica en regiones centrales de aspecto inflamatorio, que pueden corresponder a fenómenos de bronquiolitis respiratoria asociada.

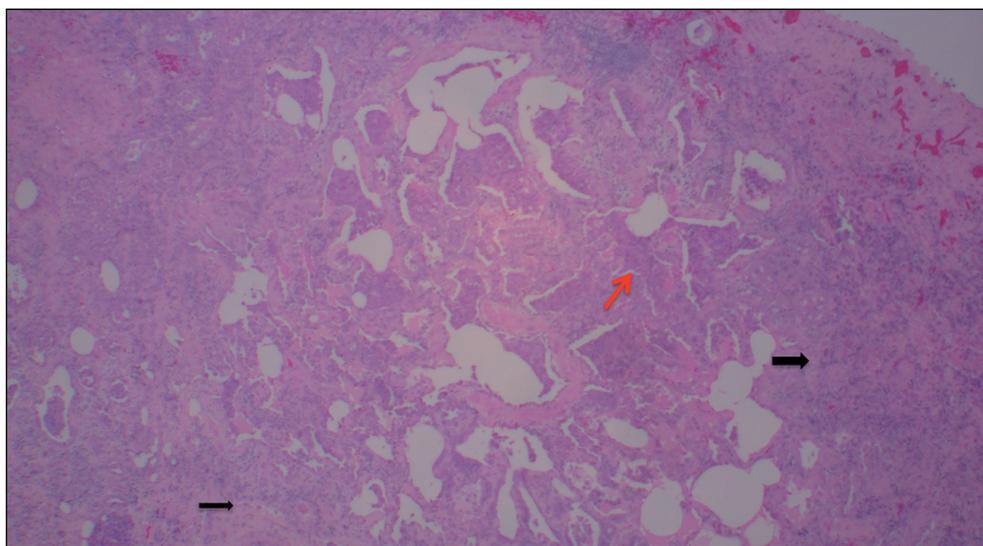


Figura 8. Biopsia pulmonar por VTC. Fibrosis intersticial relacionada a tabaco (SRIF): pulmón con fibrosis terminal (flecha negra) asociado a presencia de macrófagos con pigmento en espacios alveolares (flecha roja).

pacientes con cáncer, con áreas de importante fibrosis acompañada por bronquiolitis y enfisema, pero que no tendría una traducción clínica en la mayoría de los pacientes³⁷.

La edad al momento del diagnóstico es variable y va de los 32 a los 81 años (promedio 51 años en la serie de Katzenstein y 38 años en la serie de Yousem), todos ellos fumadores activos o suspendidos, sin diferencias estadísticas por sexo, con un IPA promedio de 38^{38,39}.

El estudio funcional en esta condición puede ser obstructivo con leve disminución de la DLCO^{40,41}.

La TC de tórax evidencia infiltrados microno-

dulares y opacidades en vidrio esmerilado con distribución en parches, en general con compromiso mayor en las zonas más altas del pulmón⁴¹.

Los hallazgos histológicos característicos corresponden a fibrosis con engrosamiento de los septos alveolares por depósito de colágeno con mínima inflamación asociada, especialmente de localización subpleural donde se asocia a enfisema, pero puede afectar a porciones más profundas. Es constante la presencia de macrófagos pigmentados intra-alveolares, indicadores de bronquiolitis respiratoria, generalmente numerosos. Algunos autores han descrito la presencia de focos fibroblásticos^{38,42}.

No se han descrito estrategias terapéuticas específicas para esta entidad, pero como en todas las EPD asociadas a tabaco, la suspensión del tabaquismo debiese plantearse desde el momento mismo de la sospecha.

Respecto al pronóstico, todos los pacientes descritos en las series publicadas estaban vivos al terminar el tiempo de seguimiento (2 meses a 3,2 años), la mayoría de ellos con una enfermedad estable^{38,39,41}.

Otras EPD asociadas a tabaquismo

1. Neumonía intersticial usual (UIP)

Más frecuente en hombres, mayores de 50 años. La disnea de esfuerzo y tos seca son los principales síntomas de presentación. Al examen físico destacan los crépitos (70%) y acropaquia (30-50%). En la espirometría, trastorno restrictivo, con DLCO disminuida. Típicamente el hallazgo en la TC es un patrón tipo UIP con infiltrados reticulares de predominio basal y periférico, panal de abejas y/o bronquiectasias por tracción en ausencia de hallazgos inconsistentes con UIP. En el LBA puede existir leve neutrofilia y eosinofilia; y en la histología, fibrosis “en parches” y/o destrucción de la arquitectura, con o sin panal de abeja, de distribución predominantemente subpleural y/o paraseptal. Los focos de fibroblastos también son característicos. El tratamiento con antifibróticos, podría estabilizar o disminuir la progresión de la enfermedad^{43,44}.

2. Neumonía eosinofílica aguda (AEP)

Puede desarrollarse tanto en nuevos fumadores como en aquellos que vuelven a fumar después de un período de abstinencia o que aumentaron su consumo. También se ha descrito con el uso combinado de tabaco y marihuana o cannabis. La respuesta al tratamiento con corticoesteroides sistémicos suele ser excelente, pudiendo obtenerse remisión completa⁴⁵⁻⁴⁷.

3. Artritis reumatoide asociada a EPD (AR-EPD)

Su momento de inicio y curso son independientes de la enfermedad subyacente. Las manifestaciones son heterogéneas, y el plan de tratamiento debe elaborarse de forma individual, en estrecha cooperación con reumatología⁴⁸⁻⁵⁰.

4. Hemorragia alveolar difusa en síndrome de Goodpasture (HAD en SG)

Una serie de 51 pacientes con síndrome de Goodpasture (SG) mostró una clara asociación

(100%) entre el “estado del tabaquismo” y la probabilidad de ocurrencia de HAD. Por lo tanto, la inhalación de humo de tabaco debe considerarse como un factor de riesgo para la aparición de HAD en SG. El tratamiento en el cuadro agudo requiere un equipo multidisciplinario, e incluye los inmunosupresores, plasmaféresis, y, en presencia de insuficiencia renal, hemodiálisis⁵¹⁻⁵³.

5. Proteinosis alveolar (PA)

Un 56-79% de los pacientes con PA tienen antecedente de tabaquismo actual o previo. En casos de deterioro significativo de la función pulmonar, el tratamiento de elección es el lavado pulmonar total. Si no hay respuesta satisfactoria y se demuestra la presencia de anticuerpos anti factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), puede evaluarse la terapia de inhalación con GM-CSF⁵⁴⁻⁵⁸.

Discusión

Aunque las EPD son relativamente poco comunes, representan una carga importante para la salud (tanto a nivel personal como colectivo), ya que frecuentemente afecta a adultos jóvenes (edades de mayor productividad). Con el aumento creciente del consumo de tabaco, sobre todo en países en desarrollo, es probable que esta carga descrita siga en alza.

Debe considerarse la presencia de EPD-TBQ en pacientes con historia de tabaquismo y síntomas respiratorios inespecíficos como disnea o tos seca. Se ha sugerido que el fumar también puede provocar anomalías pulmonares intersticiales inespecíficas. Varios estudios de cribado para la identificación precoz de cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis han demostrado que casi el 10% de los fumadores puede presentar alteraciones pulmonares intersticiales, que pueden progresar si continúa fumando⁵⁹⁻⁶¹. En general, estudio con TC de tórax de alta resolución y la histología, son los elementos principales para diferenciar entre las distintas EPD-TBQ descritas hasta el momento.

Si bien la mayoría de estas enfermedades son de pronóstico benigno, muchas veces con estabilización de la enfermedad luego de la suspensión del hábito tabáquico, otras pueden progresar hasta la insuficiencia respiratoria crónica. Dada la escasa literatura existente sobre el tratamiento farmacológico, la suspensión del hábito tabáquico es la gran medida terapéutica sugerida.

Bibliografía

- 1.- TRAVIS W, COSTABEL U, HANSELL D, KING T, LYNCH D, NICHOLSON A, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 2.- BAUMGARTNER K, SAMET J, STIDLEY C, COLBY T, WALDRON J. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-8.
- 3.- WELLS A, NICHOLSON A, HANSELL D. Challenges in pulmonary fibrosis: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007; 62: 904-10.
- 4.- FRANKS T, GALVIN J. Smoking-Related "Interstitial" Lung Disease. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 974-7
- 5.- MORLÁ M, BUSQUETS X, PONS J, SAULEDA J, MACNEE W, AGUSTÍ A. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 525-8.
- 6.- PATELA, LIN L, GEYER A, HASPEL J, AN C, CAO J, et al. Autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e41394.
- 7.- MARGARITOPOULOS G, HARARI S, CAMINATI A, ANTONIOU K. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology* 2016; 21: 57-64.
- 8.- RODEN A, YI E. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: An update from the Pathologists' Perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 230-40.
- 9.- ELIA D, TORRE O, CASSANDRO R, CAMINATI A, HARARI S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med* 2015; 26: 351-6.
- 10.- GAENSLER E, CARRINGTON C. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411-26.
- 11.- VASSALLO R, RYU J, COLBY T, HARTMAN T, LIMPER AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- 12.- MASON R, FOLEY N, BRANLEY H, ADAMALI H, HETZEL M, MAHER T, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax* 2014; 69: 766-7.
- 13.- SURI H, YI E, NOWAKOWSKI G, VASSALLO R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 16.
- 14.- VASSALLO R, RYU J, SCHROEDER D, DECKER P, LIMPER A. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
- 15.- DAURIAT G, MAL H, THABUT G, MORNEX J, BERTOCCHI M, TRONC F, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-50.
- 16.- FARTOUKH M, HUMBERT M, CAPRON F, MAÎTRE S, PARENT F, LE GALL C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216-23.
- 17.- BAQIR M, VASSALLO R, MALDONADO F, YI E, RYU J. Utility of bronchoscopy in pulmonary. Langerhans cell histiocytosis. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2013; 20: 309-12.
- 18.- LORILLON G, BERGERON A, DETOURMIGNIES L, JOUNEAU S, WALLAERT B, FRIJA J, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 930-2.
- 19.- CAMINATI A, GRAZIANO P, SVERZELLATI N, HARARI S. Smoking-related interstitial lung diseases. *Pathologica* 2010; 102: 525-36.
- 20.- RYU J, MYERS J, CAPIZZI S, DOUGLAS W, VASSALLO R, DECKER P. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84.
- 21.- PORTNOY J, VERALDI K, SCHWARZ M, COOL C, CURRAN-EVERETT D, CHERNIACK R, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-71.
- 22.- HAGMEYER L, RANDEATH W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 43-50.
- 23.- WOO O, YONG H, OH Y, LEE S, KIM H, KANG E. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in a nonsmoker: radiologic and pathologic findings. *AJR* 2007; 188: 412-4.
- 24.- SIEMINSKA A, KUZIEMSKI K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 106.
- 25.- ATTILIA, KAZEROONI E, GROSS B, FLAHERTY K, MYERS J, MARTÍNEZ F. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28: 1383-96.
- 26.- HANSELL D, NICHOLSON A. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 377-92.
- 27.- CAMINATI A, GRAZIANO P, SVERZELLATI N, HARARI S. Smoking-related interstitial lung diseases. *Pathologica* 2010; 102: 525-36.
- 28.- PARK J, BROWN K, TUDER R, HALE V, KING T, LYNCH D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
- 29.- TAZELAAR H, WRIGHT J, CHURG A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011; 58: 509-16.
- 30.- CAMINATI A, CAVAZZA A, SVERZELLATI N, HARARI S. An integrated approach in diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 207-17.

- 31.- CARRINGTON C B, GAENSLER E A, COUTU R E, FITZGERALD M X, GUPTA R G. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
- 32.- RYU J H, COLBY T V, HARTMAN T E, VASSALLO R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-132.
- 33.- HARTMAN T E, PRIMACK S L, SWENSEN S J, HANSELL D, MCGUINNESS G, MULLER N L. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787-90.
- 34.- AKIRA M, YAMAMOTO S, HARA H, SAKATANI M, UEDA E. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 333-7.
- 35.- DESAI S R, RYAN S M, COLBY T V. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol* 2003; 58: 259-68.
- 36.- YOUSEM S A, COLBY T V, GAENSLER E A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373-80.
- 37.- KATZENSTEIN A-LA, MUKHOPADHYAY S, ZANARDI C, DEXTER E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol* 2010; 41: 316-25.
- 38.- KATZENSTEIN A-LA. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J Clin Pathol* 2013; 66: 882-7.
- 39.- YOUSEM S A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006; 19: 1474-1479.
- 40.- EL-KERSH K, PÉREZ R L, SMITH J S, FRAIG M. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) and pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: doi: 10.1136/bcr-2013-008970.
- 41.- REDDY T L, MAYO J, CHURG A. Respiratory bronchiolitis with fibrosis: high-resolution computed tomography findings and correlation with pathology. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 590-601
- 42.- KATZENSTEIN A L. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol* 2012; 25(Suppl 1): S68-S78.
- 43.- BEHR J, GÜNTHER A, AMMENWERTH W, BITTMANN I, BONNET R, BUHL R, et al. German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 2013; 67: 81-111.
- 44.- RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, MARTÍNEZ F J, BEHR J, BROWN K K, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 45.- UCHIYAMA H, SUDA T, NAKAMURA Y, SHIRAI M, GEMMA H, SHIRAI T, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008; 133: 1174-80.
- 46.- RHEE C K, MIN K H, YIM N Y, LEE J E, LEE N R, CHUNG M P, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 41: 402-9.
- 47.- SHORR A F, SCOVILLE S L, CERSOVSKY S B, SHANKS G D, OCKENHOUSE C F, SMOAK B L, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292: 2997-3005.
- 48.- MIKULS T R, SAYLES H, YU F, LEVAN T, GOULD K A, THIELE G M, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3560-8.
- 49.- KELLY C A, SARAVANAN V, NISAR M, ARTHANARI S, WOODHEAD F A, PRICE-FORBES A N, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1676-82.
- 50.- HUTCHINSON D, SHEPSTONE L, MOOTS R, LEAR J T, LYNCH M P. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 223-7.
- 51.- DONAGHY M, REES A J. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390-3.
- 52.- CHAN A L, LOUIE S, LESLIE K O, JUAREZ M M, ALBERTSON T E. Cutting edge issues in Goodpasture's disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41: 151-62.
- 53.- LEATHERMAN J W, DAVIES S F, HOIDAL J R. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 343-61.
- 54.- INOUE Y, TRAPNELL B C, TAZAWA R, ARAI T, TAKADA T, HIZAWA N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
- 55.- TAZAWA R, TRAPNELL B C, INOUE Y, ARAI T, TAKADA T, NASUHARA Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1345-54.
- 56.- BONELLA F, BAUER P C, GRIESE M, OHSHIMO S, GUZMÁN J, COSTABEL U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011; 105: 1908-16.

- 57.- SEYMOUR J F, PRESNEILL J J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.
- 58.- HUIZAR I, KAVURU M S. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 491-8.
- 59.- SVERZELLATI N, GUERCI L, GIORGIA R, CALABRÒ E, LA VECCHIA C, MARCHIANÒ A, et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J* 2011; 38: 392-400.
- 60.- WASHKO G R, HUNNINGHAKE G M, FERNÁNDEZ IE, NISHINO M, OKAJIMA Y, YAMASHIRO T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; 364: 897-906.
- 61.- JIN G Y, LYNCH D, CHAWLA A, GARG K, TAMMEMAGI M C, SAHIN H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013; 268: 563-71.

Correspondencia a:

Dr. Juan Carlos Rodríguez D.
Instituto Nacional del Tórax
Av. José M. Infante 717. Providencia.
Santiago de Chile.
Email: jcerodriguez@gmail.com

Declaración de la Academia Chilena de Medicina sobre el Título V de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto) y su proyecto de reglamento “De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico”#

Comité de Estudio y Redacción: GLORIA LÓPEZ S.****, GLORIA VALDÉS S.*****,
EMILIO ROESSLER B.***** y VICENTE VALDIVIESO D.*****

Declaration of the Chilean Academy of Medicine of Law 20.850 “On clinical trials of pharmaceutical products and medical devices” and of the bylaw that will regulate its application

In Chile, high cost treatments required by selected medical conditions are financed by the State, according to Law 20.850. A bylaw under discussion by the Senate regulates clinical trials, posing complex issues that will endanger local interest in front-line research: 1. The exclusive and mandatory control bestowed to the Institute of Public Health during all stages of the trials and also the surveillance of institutions performing clinical trials, overriding their Clinical Research Review Boards; 2. The 10 years period during which any adverse event is assumed to have been caused by the medication or device evaluated by the trial, unless the contrary is proven in a judicial process; 3. Individuals submitted to the trials are entitled to free post trial access to the treatment received during the study, financed by the trial supporting entities and as long as the drug or device is considered to be useful. While agreeing with the need to have a National Registry of Clinical Trials, we predict that the mentioned critical issues in the bylaw will lead to difficulties and unnecessary judicial processes, thus limiting clinicians' interest in performing research. We propose to modify the bylaw, excluding responsibilities on events associated with the natural evolution of the medical condition, or with patients' ageing, or with comorbidities and clinical events considered unpredictable when the protocol was accepted. We recommend that the free post trial access should be a joint decision involving the patient and the attending physician, taking in consideration that the volunteer has been exposed to risks and burdens, or when discontinuation of treatment entails a vital risk until the treatment under study has been approved and becomes available in the national market.

Key words: *Clinical trials as topic; Clinical trials data monitoring committees; Drugs, investigational; Jurisprudence; Public Health.*

Documento aprobado por unanimidad, por Miembros de la Academia, el 22 de diciembre de 2016.

#Este documento se ha publicado simultáneamente en Revista Médica de Chile, Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias y Revista Chilena de Infectología por la relevancia de su contenido y la conveniencia de ampliar su acceso a los lectores.

* Miembro de la Academia y Presidenta del Comité.

** Miembros de la Academia.

*** Facultad de Medicina, Campus Norte, Universidad de Chile.

**** Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

***** Facultad de Medicina, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo.

Resumen

En Chile los tratamientos de alto costo requeridos por seleccionadas condiciones médicas son financiados por el Estado, de acuerdo a la Ley 20.850, que se hizo efectiva desde noviembre de 2015. Un reglamento de esta ley –actualmente en discusión por el Senado– incluye la regulación de los ensayos clínicos y plantea importantes aspectos que van a poner en riesgo la realización de investigaciones clínicas avanzadas: 1. El control exclusivo y mandatorio otorgado al Instituto de Salud Pública durante todas las etapas de los ensayos y la vigilancia de las instituciones que los realizan, que sobrepasa las atribuciones de los Comités de Ética Científica Institucionales; 2. El período de hasta 10 años después de la aparición de cualquier efecto adverso, durante el cual se asume causado por el medicamento o dispositivo evaluado en el ensayo, mientras no se demuestre lo contrario en un proceso judicial; 3. Los participantes de los estudios tienen derecho a continuar con el tratamiento recibido durante el estudio una vez terminado este, financiado por las entidades que patrocinan los estudios y mientras el fármaco o dispositivo se considere útil. Estamos de acuerdo con la necesidad de contar con un Registro Nacional de Ensayos Clínicos. Sin embargo, predecimos que los aspectos críticos del reglamento causarán dificultades y procesos judiciales innecesarios, lo que limitará el interés de los clínicos en realizar investigación. Proponemos que el reglamento debe modificarse a fin de excluir responsabilidades sobre eventos asociados con la evolución natural de la condición clínica, el envejecimiento del paciente, comorbilidades y con eventos clínicos no predecibles cuando se aceptó el estudio. Recomendamos que el acceso gratuito posterior al estudio debe constituir una decisión conjunta del paciente y su médico tratante, considerando los riesgos y la carga a que se expuso el paciente, o al riesgo vital secundario a la suspensión del tratamiento del estudio mientras no esté disponible en el mercado nacional.

Palabras clave: *Ensayos clínicos como tópico; Comités de monitoreo de datos de ensayos clínicos; Drogas de investigación; Jurisprudencia; Salud Pública.*

Ensayos clínicos: definición y niveles

El centro de la Medicina es el enfermo y su principio rector es buscar siempre su bien; por lo tanto, la investigación biomédica debe beneficiarlo, protegerlo y no dañarlo. Para progresar en la prevención, el diagnóstico y el manejo de las enfermedades con elementos nuevos o más eficaces son indispensables herramientas cuya utilidad y riesgo deben probarse mediante el método científico aplicado a la investigación clínica. Esta investigación representa un paso en el continuo de la investigación “traslacional”, que va progresivamente desde la investigación básica realizada en el laboratorio en animales u otros modelos, a diversas etapas de estudios clínicos en humanos, para finalmente ser incorporados al uso generalizado en pacientes¹.

Dentro de los estudios clínicos, los “ensayos clínicos” tienen un rol importante, por lo que es indispensable definirlos. Con este propósito citamos la definición dada por el *International Committee of Medical Journal Editors* o *ICMJE*², que ha sido adoptada universalmente: “El *ICMJE* define como ensayo clínico a todo proyecto de investigación que asigne prospec-

tivamente a una persona o grupos de personas a una intervención, con o sin su comparación concurrente o grupos controles, para estudiar la relación causa-efecto entre una intervención relacionada con salud y un resultado o efecto en salud. Las intervenciones relacionadas con salud son aquellas utilizadas para modificar un resultado biomédico o relacionado con salud; sus ejemplos incluyen fármacos, procedimientos quirúrgicos, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas, intervenciones para mejorar la calidad de la salud y de los cuidados de la salud. Los resultados en salud son cualquier medición biomédica o relacionada con salud obtenida en pacientes o participantes, incluyendo mediciones fármaco cinéticas y eventos adversos”³.

Con el fin de analizar el Título V de la Ley 20.850 “De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico”, nos referiremos a los ensayos clínicos de fármacos y dispositivos habitualmente realizados a iniciativa de, y con el respaldo financiero de, empresas farmacéuticas y fabricantes de equipos médicos, en múltiples centros internacionales, con tratamientos asignados a personas que se

adscribieron voluntariamente al ensayo mediante un consentimiento informado, después de recibir información completa sobre la naturaleza y el desarrollo de ese ensayo

La investigación científica que estudia mecanismos fisiopatológicos en seres humanos no representa un ensayo clínico. Tampoco son ensayos clínicos las investigaciones epidemiológicas que no involucren una intervención explícita e inmediata en los cuidados de la salud de las personas estudiadas.

Los ensayos clínicos tienen diferentes niveles. Los más simples repiten estudios anteriores de fármacos o de dispositivos ya aprobados y que se usan en otros países, con el propósito de evaluar la respuesta propia de nuestra población; estos ensayos suelen incluir tácticas de mercado de los fabricantes del producto ensayado; lo mismo ocurre con el estudio de nuevos usos de fármacos aprobados y con seguridad demostrada. Los ensayos de complejidad intermedia están dirigidos a evaluar fármacos o dispositivos que son una modificación química, biológica o técnica de otro elemento “madre” ya conocido, o porque son empleados en otro contexto clínico o en dosis distintas (generalmente mayores) a las previamente evaluadas, y requieren declarar con prontitud los efectos adversos detectados. Por último, los más complejos son los ensayos que evalúan fármacos o dispositivos absolutamente innovadores que, de ser exitosos, llenan una necesidad real y para la cual la medicina no tenía una herramienta eficaz; estos ensayos obligan a una mayor vigilancia de los voluntarios y a considerar continuar con la intervención después del término del ensayo.

Ensayos clínicos en la base conceptual de la Ley 20.850 (Ley Ricarte Soto)

El Ministerio de Salud y los legisladores que participaron en la redacción y aprobación de la Ley 20.850 consideraron justamente la importancia que tienen las evidencias provistas por los ensayos clínicos (artículo 7°): “(en) *el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera se realizará una evaluación científica basada en la evidencia disponible, para el diagnóstico o tratamiento de una condición específica de salud*”. La literatura médica registra, precisamente, numerosos ensayos clínicos dirigidos a comprobar el beneficio de medicamentos de alto costo para la mayoría de las patologías seleccionadas en la Ley 20.850^{4,22}.

Comentarios a los principales problemas detectados en el Título V “De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico” y en el proyecto de reglamento que regulará las materias de las que trata dicho documento

Paradójicamente, a pesar del valor que se reconoce en la Ley a la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos, después de analizar los artículos correspondientes de la Ley y la propuesta de Reglamento, estimamos pertinente señalar, en primer lugar, que el objetivo de legislar para mejorar y regular la investigación médica y proteger a las personas sujetos de las investigaciones, no se cumple en debida concordancia con lo que establece su artículo 7°. La tarea habría sido más eficiente si la investigación médica se hubiese abordado globalmente y en forma separada, considerando los complejos aspectos propios de una actividad esencial para lograr progresos en la salud de la población.

Consideramos que la Ley que entró en vigencia en noviembre de 2015, y la propuesta de Reglamento que se discute actualmente en el Ministerio de Salud, introducen dificultades para realización de ensayos clínicos de fármacos y dispositivos médicos. Pensamos que conlleva riesgos de judicialización y deterioro de la relación médico paciente. Estas cortapisas y riesgos son difícilmente superables dado que los principales problemas de la Ley no pueden modificarse con rapidez, mientras son refrendados e iterados en distintos artículos del Reglamento propuesto, donde sí podrían introducirse cambios que eviten o disminuyan sus riesgos.

Queremos destacar sus puntos más controversiales:

- 1) El rol fiscalizador absoluto que se asigna al Instituto de Salud Pública (ISP) en las distintas etapas de la investigación clínica (mencionada como tal y sin circunscribirla explícitamente a los ensayos clínicos) y sobre los distintos organismos que participan en ella;
- 2) La continuación de la entrega del fármaco en estudio una vez terminado el protocolo de investigación, y
- 3) El prolongado período de 10 años contados desde la manifestación del daño, durante el que se presume que cualquier efecto adverso en un sujeto que participó en un ensayo clínico es secundario al tratamiento aplicado, hasta que no se pruebe lo contrario.

1) *Rol del ISP en las distintas etapas de un ensayo clínico*

Partimos por reconocer la necesidad de que los centros en que se realizan ensayos clínicos sean acreditados “*por el Instituto de Salud Pública conforme a los estándares, exigencias y procedimientos que se indican a continuación*” (artículo 46).

Siguiendo normas dictadas por la *Organización Mundial de la Salud*, es necesario implementar en Chile un Registro Nacional de Ensayos Clínicos, centrado en el ISP y con acceso universal, en el cual deben registrarse todos los ensayos clínicos que se realicen en el país, sea con patrocinio de corporaciones transnacionales o nacionales^{2,25}.

Sin embargo, tenemos la convicción de que, para que el ISP apruebe y registre el ensayo de un fármaco o de un dispositivo, deben ser los Comités de Ética de Investigación respectivos quienes hayan analizado previamente el protocolo de la investigación, definido el tipo de estudio clínico que se empleará, su originalidad y las medidas que se tomarán para salvaguardar los intereses de los enfermos. Estos Comités están constituidos –entre otros miembros– por expertos en investigación y en bioética, y tienen la responsabilidad de controlar el seguimiento de los ensayos clínicos. La revisión de los protocolos de investigación por miembros designados por el Presidente del Comité y su análisis en sesión ampliada por los distintos especialistas del mismo, permiten emitir una resolución consensuada y fundamentada. Además, cada Comité y el Director de la institución huésped del ensayo clínico han sido sometidos a un riguroso proceso de acreditación y conocen el ambiente humano y los recursos materiales del sitio en que se desarrollaría el ensayo.

Con respecto al rol del ISP, estableciendo para los ensayos clínicos “*su exclusivo y obligatorio control, fiscalización y vigilancia por el Instituto de Salud Pública*”, es necesario recordar que en Chile la mayoría de estos centros han sido formados en el seno de Facultades de Medicina y se mantienen estrechamente ligados a ellas, por lo que puede limitarse y entorpecerse la autonomía universitaria. En nuestra opinión, toda otra investigación médica que no se ajuste a la definición de “ensayo clínico” deberá autorizarse y controlarse solamente por las corporaciones (ej.: universidades) y las autoridades de salud locales, salvo cuando requiera el uso de un fármaco o dispositivo no aprobado aún por el ISP.

En cuanto a la disposición que establece que “*el Director del Centro de Investigación*

Clínica no podrá ser a la vez investigador responsable de un protocolo que se ejecute en su establecimiento” nos parece inconveniente que el Director mencionado no pueda participar en ensayos clínicos mientras dure en su cargo, ya que esta experiencia forma parte de sus antecedentes curriculares, valiosos para su selección y nombramiento. Estas personas no son numerosas en nuestro país y parece inconveniente que por asumir un cargo administrativo se les obligue a abandonar las actividades que garantizan que lo ejercerá con experiencia y calidad; además, esta restricción dificulta que acepten la dirección de un centro de investigación clínica. La declaración de conflictos de intereses y la exclusión de su persona al evaluarse sus propios proyectos de investigación evita sesgos en el proceso de revisión de ellos.

Respecto a la “*suspensión o cancelación de la acreditación por oficio o por denuncia de terceros*” (artículos 73 y 74), en un campo basado en la confidencialidad por sus evidentes implicaciones clínicas, farmacológicas y económicas, consideramos que se presta a denuncias sin fundamento real, y no parece prudente favorecer su génesis, dando motivo a la suspensión e incluso la cancelación de un centro que demanda un gran esfuerzo crear y mantener. Este mecanismo puede generar graves dificultades al ISP, obligando a investigaciones administrativas con fundamento escaso o nulo, que significarán pérdidas de tiempo y recursos e incluso conducirán a una judicialización paralizante.

2) *Mantención del tratamiento post ensayo*

Sin duda que es necesario velar por el cuidado del paciente que ha participado en un ensayo clínico y se ha beneficiado de un fármaco, especialmente si la suspensión de este tratamiento conlleva un riesgo vital. La declaración de Helsinki (2013) al estipular los requerimientos post ensayos, señala en su artículo 34 que “*antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los pacientes anfitriones deben proveer el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo, información que se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado*”. La continuación del tratamiento empleado en el estudio, o *Post Trial Access* (PTA), es una opción atractiva que se basa en el principio de reciprocidad: de la compañía farmacéutica o el fabricante que se benefician con la aprobación del nuevo fármaco o dispositivo, de

los investigadores que ganan experiencia y visibilidad, y de la comunidad que potencialmente recibirá el fármaco cuando esté disponible para uso clínico. Sin embargo, el voluntario sometido al ensayo también obtiene beneficios de su participación y son varios los obstáculos para continuar con el nuevo tratamiento. La única instancia en que sería plausible la obligación contractual de continuar con el tratamiento es si el voluntario ha estado expuesto a riesgos o cargas importantes y sin PTA no tendrá la posibilidad del beneficio que se le debe por su participación, particularmente si la suspensión del fármaco en estudio lo pone en riesgo vital ante la carencia de alternativas terapéuticas²³. Esta es la situación predominante en diferentes países y la duración de la entrega del tratamiento está fijada hasta la aprobación por la entidad correspondiente y su disponibilidad en el mercado²⁴.

Concordamos con esta posición, ya que en ensayos clínicos con fármacos innovadores y en patologías para las cuales no se dispone de tratamientos eficaces, si se obtienen resultados favorables evidentes la ética impone el acceso al nuevo fármaco a todos los pacientes, incluidos los del grupo placebo. Es habitual que estos escasos estudios sean finalizados anticipadamente, por la evidente diferencia de resultados entre las ramas. En esas circunstancias es cuando se debe asegurar la disponibilidad del tratamiento, mientras mantenga su eficacia. Las vías deberán ser a costa del patrocinador o titular del registro transitorio, hasta que se obtenga el registro definitivo por el ISP y el tratamiento se incorpore a las Guías Clínicas. En la mayoría de los ensayos clínicos, los resultados son menos categóricos y resulta complejo prolongar un tratamiento más allá del término del ensayo en pacientes individuales debido a la latencia entre el término del estudio, la apertura de los datos del grupo a que pertenecen los pacientes y su análisis. No es fácil distinguir el beneficio objetivo de una intervención con la mejoría de la calidad de vida dada exclusivamente por la frecuencia de controles, exámenes de laboratorio y la seguridad de contar con un acceso permanente al equipo de estudio.

Si el paciente considera que fue beneficiado por el ensayo clínico podría exigir continuar en el protocolo de estudio, bajo la cobertura de un seguro, hasta el momento que él decida. Por lo tanto, se necesita una definición de utilidad más objetiva y fácil de determinar.

Sugerimos que la decisión de continuar la terapia debe hacerse caso a caso una vez conocidos los resultados finales del ensayo, incluidos los de

seguridad. Es una decisión clínica que tomarán el paciente (que dejó de ser sujeto de estudio) y su médico tratante. A nuestro juicio no es adecuado que sea una medida universal para todos los individuos que participaron en los ensayos clínicos, aunque los resultados sean favorables en las condiciones del ensayo, puesto que los individuos no necesariamente presentan la misma magnitud de beneficios y riesgos calculada para el análisis estadístico global.

3) Prolongada responsabilidad de daños presumiblemente secundarios al estudio

La presunción de que un daño acreditado en un voluntario que ha participado en un ensayo clínico, como se señala en el artículo 83 “*si estos hechos o circunstancias que no se hubieran podido prever o evitar según el estado de los conocimientos*” “*existentes en el momento de producirse aquel*” de modo que “*la existencia o no del nexo causal o no entre el daño y la investigación deberá ser probada por el demandado*”, induce a acciones judiciales y obliga a prorrogar seguros más allá de los dos años posteriores al término total del ensayo para cumplir con lo señalado en el artículo 90, a diferencia de lo que establece el artículo 87: “*los 2 años posteriores al término total del ensayo*”.

El plazo de 10 años para reclamar después de la manifestación del daño nos parece excesivo y la relación causal es extraordinariamente difícil de comprobar si se considera que el curso natural de las enfermedades se acompaña de complicaciones y daños propios y que, además, en este periodo el envejecimiento normal se asocia a eventos adversos propios de eventuales comorbilidades.

Conclusiones

1° En nuestra realidad nacional, una eventual aprobación de la propuesta de Reglamento para la aplicación de la Ley 20.850, como se presentó a nuestro estudio, nos hace predecir dificultades, judicialización y desincentivos a la investigación médica.

2° De no resultar factible una modificación en el Título V de la Ley, referido a la investigación clínica, se hace necesario que en el Reglamento se excluyan las responsabilidades por daños relacionables con la evolución de la enfermedad, o atribuibles al efecto del transcurso del tiempo en la persona, y por comorbilidades y eventos imprevisibles.

Bibliografía

- 1.- RUBIO D M, SCHOENBAUM E E, LEE L S, SCHTEINGART D E, MARANTZ P R, ANDERSON K E, et al. Defining translational research: Implications for training. *Acad Med* 2010; 85: 470-5.
- 2.- INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE). Recommendations for the conduct, editing and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2016, disponible en www.icmje.org.
- 3.- REYES H. La relevancia del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) para las publicaciones y la investigación médica. *Rev Med Chile* 2014; 142: 79-83.
- 4.- CLARKE L A, WRAITH J E, BECK M, KOLODNY E H, PASTORES G M, MUENZER J, et al. A multicenter, multinational, open-label extension study of the safety and efficacy of Aldurazyme® (Laronidase) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229-40. [ClinicalTrials.gov NCT00146770](http://ClinicalTrials.gov/NCT00146770).
- 5.- MUENZER J, WRAITH J E, BECK M, GIUGLIANI R, HARMATZ P, ENG C M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8: 465-73.
- 6.- GIUGLIANI R, LAMPE C, GUFFON N, KETTERIDGE D, LEÃO-TELES E, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 1953-64.
- 7.- RAIMANN E, CORNEJO V, ARIAS C, CABELLO J F, CASTRO G, FERNÁNDEZ E, et al. Evolución clínica de pacientes chilenos con tirosinemia tipo I tratados con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)- 1,3-ciclohexanediona (NTBC). *Rev Med Chile* 2012; 140: 169-75.
- 8.- MASUREL-PAULET A, POGGI-BACH J, ROLLAND M O, BERNARD O, GUFFON N, DOBBELAERE E, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 81-7.
- 9.- VITAL E M, EMERY P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 365-75.
- 10.- COHEN S B, EMERY P, GREENWALD M W, DOUGADOS M, FURIE R A, GENOVESE M C, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806.
- 11.- KAPPOS L, RADUE E-M, O'CONNOR P. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-1140. [ClinicalTrials.gov NCT00333138](http://ClinicalTrials.gov/NCT00333138) [core study] y [NCT00235430](http://ClinicalTrials.gov/NCT00235430) [extension].
- 12.- POLMAN C H, O'CONNOR P W, HAVRDOVA E, HUTCHINSON M, KAPPOS L, MILLER D H, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 13.- ZIMRAN A, BRILL-ALMON E, CHERTKOFF R, PETAKOV M, BLANCO-FAVELA F, MUÑOZ E T, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 2011; 118: 5767-73.
- 14.- WEINREB N J, GOLDBLATT J, VILLALOBOS J, CHARROW J, COLE J A, KERSTENETZKY M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 2012; 36: 543-53.
- 15.- BANIKAZEMI M, BULTAS J, WALDEK S, WILCOX W R, WHITLEY C B, MCDONALD M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86.
- 16.- OLSCHESKI H, SIMONNEAU G, GALIÈ N, HIGENBOTTAM T, NAEIJE R, RUBIN L J, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- 17.- GALIÈ N, RUBIN L J, HOEPER M M, JANSÁ P, ALHITI H, MEYER G M B, et al. Long-term pulmonary hemodynamic effects of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Lancet* 2008; 371: 2093-100. [ClinicalTrials.gov NCT00091715](http://ClinicalTrials.gov/NCT00091715).
- 18.- KLINGER J R, OUDIZ R J, SPENCE R, DESPAIN D, DUFTON C. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Am J Cardiol* 2011; 108: 302-7.
- 19.- THE IMPACT-RSV STUDY GROUP. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102: 531-7.
- 20.- SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, PIENKOWSKI T, MARTIN M, PRESS M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- 21.- DIGNASS A, VAN ASSCHE G, LINDSAY J O, LÉ-MANN M, SÖDERHOLM J, COLOMBEL J F, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28-62.
- 22.- PICKUP J, KEEN H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding

- use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
- 23.- SOFAER N. Reciprocity-based reasons for benefiting research participants: Most fail, the most plausible is problematic. *Bioethics* 2014; 28: 456-71.
- 24.- MIERES C. Las grietas de la Ley Ricarte Soto. *Portafolio Salud*. Junio 2015; 30-5.
- 25.- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html

Caso clínico-radiológico pediátrico

LUCAS KITTSTEINER M.* y CRISTIÁN GARCÍA B.**

Radiological note: pediatric radiology case report

Historia clínica

Lactante de 6 meses de edad que consulta en el Servicio de Urgencia por tos y fiebre de hasta 38,5 °C axilar, de tres días de evolución. Al examen físico, destacan algunas sibilancias

y crépitos aislados en la base pulmonar derecha.

Se solicita radiografía (Rx) de tórax antero-posterior (AP) y lateral (L) para descartar una neumopatía (Figura 1).

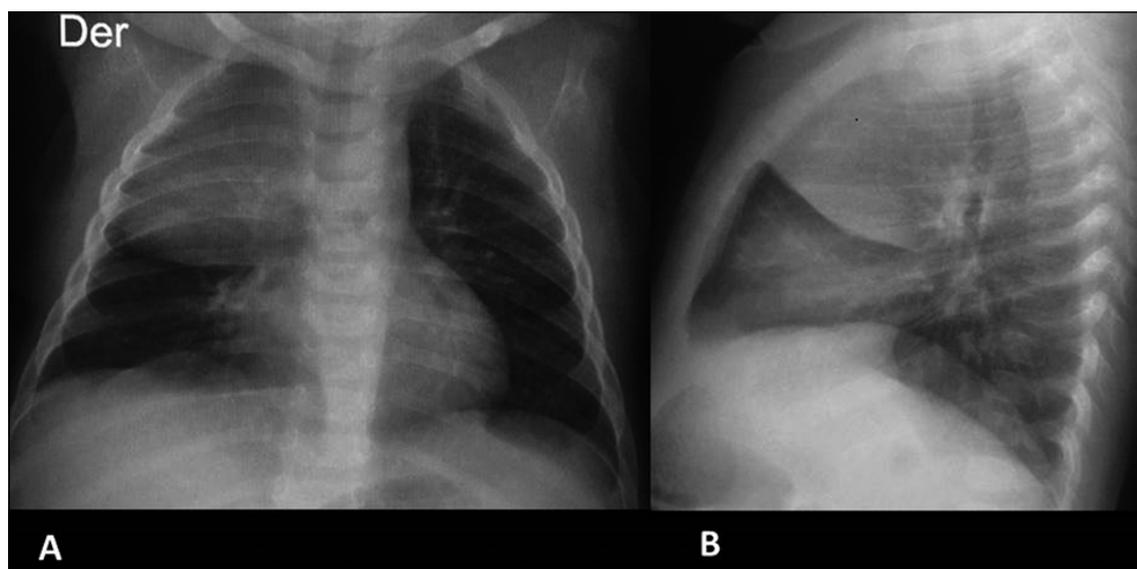


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección antero-posterior (A) y lateral (B).

¿Cuál es su diagnóstico?

¿Solicitaría algún otro estudio a continuación?

* Interno 7° Año, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Departamentos de Radiología y Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Hallazgos radiológicos

La Rx de tórax (Figura 1) muestra una opacidad de bordes bien definidos en el tercio superior del hemitórax derecho, que se proyecta en situación retroesternal en la proyección lateral, donde presenta en especial un borde inferior muy bien definido. Considerando la edad y el aspecto radiológico, los hallazgos son compatibles con un timo prominente pero normal, con prominencia del lóbulo derecho.

No se justifica realizar otros estudios de imágenes.

Diagnóstico

Timo normal.

Discusión

El timo es un órgano linfático que, durante la infancia, se encarga de la maduración de los linfocitos T y B. Es de un tamaño mucho mayor en niños pequeño e involuciona con la edad, siendo reemplazado casi en su totalidad por tejido graso en el adulto¹. Su desarrollo embrionario se inicia en la sexta semana de vida intrauterina y deriva del tercer y cuarto arco branquial. En la octava semana realiza su migración hasta su posición anatómica definitiva. En la décima semana ocurre una migración de células linfoides desde el hígado y médula ósea hasta el timo, generándose así las dos capas histológicas que lo componen en su forma madura: una corteza compuesta principalmente por linfocitos, y una médula ocupada por células epiteliales, que son las que se encargan del proceso de madurar a los progenitores linfáticos^{1,2}.

El timo maduro se ubica en el mediastino anterosuperior, pudiendo extenderse desde el polo inferior de la glándula tiroidea (al cual se une con el ligamento tirotimico) hasta el diafragma. Se encuentra en estrecha relación con el pericardio, arco aórtico, tráquea y vena innominada izquierda^{1,3}. La morfología del timo varía mucho, incluso entre personas de la misma edad. Lo más común es que en individuos jóvenes este tenga forma de “V”, pero se ha visto que también puede ser unilobulado, trilobulado, tener forma de “X” o de “V” invertida¹.

Su tamaño sufre una gran variación con la edad. Al nacer, el timo normal pesa alrededor de 15 g, aumentando de tamaño hasta alcanzar su máximo en la pubertad, momento en el que pesa

en promedio 35 g. Posteriormente involuciona y es reemplazado por tejido adiposo⁴. Las variaciones en tamaño también han sido documentadas, reportándose un grosor promedio de 1,1cm en el grupo etario de 6-19 años, en contraste con 0,5 cm en los pacientes sobre 50 años².

Debido a la gran variabilidad que el timo presenta en su forma y tamaño, es esencial para todo médico familiarizarse con el amplio espectro de apariencias que puede presentar en la Rx de tórax y de esta manera evitar la realización de exámenes o tratamientos innecesarios. En la Rx anteroposterior (AP) puede ser difícil distinguir al timo de la silueta cardíaca en un lactante. También se puede confundir con una neumonía o atelectasia de uno de los lóbulos superiores (Figura 1). Lo que hace la diferencia es que en la proyección lateral el timo se manifiesta siempre como una opacidad en situación retroesternal en la zona del mediastino anterior y es de borde inferior muy bien definido. Generalmente se puede apreciar como una estructura de bordes lisos. Los denominados signos de la “vela tímica” (lóbulo derecho del timo de forma triangular, con una base bien demarcada por la cisura menor), que se aprecia en aproximadamente un 5% de los niños hasta 3 años, y el “signo de la ola” (dado por la impresión de los arcos costales anteriores sobre el borde lateral del timo) son también hallazgos comunes¹. También puede confundirse con un tumor mediastínico cuando es prominente en niños mayores y en ocasiones es necesario complementar con Tomografía Computada (TC). El timo normal puede también tener una prolongación posterior y confundirse con una masa del mediastino medio o posterior.

La ultrasonografía es un examen sencillo y rápido que permite determinar si la opacidad corresponde o no al timo ya que éste presenta un aspecto característico. Además, el timo es de consistencia blanda, por lo que no causa desplazamiento o compresión de las estructuras adyacentes al ser evaluado con esta técnica. De esta manera, las pulsaciones cardíacas y los movimientos respiratorios pueden alterar su forma, lo que no ocurre en el caso de un tumor u otro proceso infiltrativo¹.

En la TC en niños menores de 3 años, generalmente se observa como una estructura de bordes convexos. Al crecer su forma se va tornando más triangular¹. Un estudio en el que se realizó TC de tórax a 783 pacientes, encontró que la forma más común de este órgano es en “punta de flecha” (bilobulado). Además concluyen que a medida que aumenta la edad de los pacientes, no solo disminuye el tamaño tímico, sino también el

coeficiente de atenuación debido a la infiltración grasa⁵.

En la Resonancia Magnética, el timo se aprecia homogéneo, con una intensidad mayor a la del músculo en secuencias ponderadas en T1 y una señal similar a la de la grasa en secuencias ponderadas en T2.

Bibliografía

- 1.- NASSERI F, EFTEKHARI F. Clinical and Radiologic Review of the Normal and Abnormal Thymus: Pearls and Pitfalls 1. *RadioGraphics* 2010; 30: 413-28.
- 2.- NISHINO M, ASHIKU S, KOCHER O, THURER R L, BOISELLE P M, HATABU H. The Thymus: A Comprehensive Review 1. *RadioGraphics* 2006; 335-49.
- 3.- SONE S, HIGASHIHARA T, MORIMOTO S, YOKOTA K, IKEZOE J, MASAOKA A, et al. Normal Anatomy of the Thymus and Anterior Mediastinum by Pneumomediastinography. *AJR* 1980; 134: 81-9.
- 4.- FRANCIS I R, GLAZER G M, BOOKSTEIN F L, GROSS B H. The thymus: reexamination of age-related changes in size and shape. *AJR* 1985; 145: 249-54.
- 5.- BARON L, SAGEL S S, PETERSON R R. Computed Tomography of the Normal Thymus. *Radiology* 1982; 142: 121-5.

Correspondencia a:
Dr. Cristián García B.
Departamentos de Radiología y Pediatría.
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Email: cgarcia@med.puc.cl

Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis

FABIOLA ARIAS M.* y TANIA HERRERA M.**

New methods for the diagnosis of tuberculosis

Until 2007, the diagnosis of tuberculosis was only based on smear and culture. Since then multiple diagnostic tests based on molecular technologies have emerged, with the objective of get faster and more sensitive diagnoses, and also to measure the resistance profile of the patients. The World Health Organization has recommended some of these tests for programmatic use. This article describes the methods currently implemented in the Institute of Public Health of Chile and those that are being evaluated and recently recommended by the World Health Organization.

Key words: Tuberculosis; Diagnostic tests, Routine; Public Health; Chile; World Health Organization.

Resumen

Hasta antes de 2007, el diagnóstico de la tuberculosis se basaba en la baciloscopia y el cultivo. Desde entonces, y ante la necesidad de contar con diagnósticos más rápidos y más sensibles y que permitan conocer el perfil de resistencia de los enfermos, han surgido múltiples test diagnósticos basados en pruebas moleculares que ya están siendo recomendados para su uso programático por la Organización Mundial de la Salud. En este artículo se describen los métodos actualmente implementados en el Instituto de Salud Pública y aquellos que están siendo evaluados y recomendados recientemente por la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: Tuberculosis; pruebas diagnósticas; Salud pública; Chile; Organización Mundial de la Salud.

El año 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 10,4 millones el número de personas que enfermaron de tuberculosis (TB), de las cuales sólo se detectaron y notificaron 6,1 millones, existiendo una brecha de 4,3 millones de enfermos no notificados o no diagnosticados. Para ese mismo año se produjeron 1,8 millones de muertes por la enfermedad, de las cuales 400.000 corresponden a personas co-infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹.

Por otra parte, la tuberculosis multidrogo-resistente (TB-MDR), es decir aquella TB resistente al menos a isoniacida y rifampicina, sigue siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial. Se estiman en 480.000 los casos de TB-MDR y en 100.000 los de TB resistente

solo a rifampicina (TB-RR); de los primeros sólo 125.000 iniciaron tratamiento en el 2015¹.

Durante los últimos años se ha evidenciado una mejora en el diagnóstico de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR), avances que se han atribuido a la introducción de métodos rápidos de diagnóstico molecular. En 2015 a un 30% de los 3,4 millones de casos nuevos y previamente tratados con bacteriología positiva a nivel global se les realizó una prueba de susceptibilidad a fármacos antituberculosos, logrando una cobertura de 24% en casos nuevos y de 53% en casos previamente tratados¹.

La Estrategia Mundial contra la TB de la OMS incluye el diagnóstico precoz de la enfermedad y el empleo de pruebas universales de susceptibilidad a los fármacos, destacando el papel crítico de

* Jefa de la Sección Micobacterias, Instituto de Salud Pública de Chile.

** Directora del Programa de Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile.

los laboratorios en la era post-2015 para detectar rápida y precisamente la TB y la resistencia a fármacos². Para lograr estos objetivos la OMS inicialmente ha identificado el desarrollo y la evaluación de nuevas herramientas de diagnóstico, como parte esencial de los futuros esfuerzos en el control de la TB y, posteriormente, ha publicado una serie de directrices para facilitar la introducción de estos nuevos métodos, incluida la prueba de susceptibilidad universal, en los Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis.

Antes del año 2007 las recomendaciones para el diagnóstico de TB se basaban en la realización de la baciloscopia (BK) del esputo por tinción de Zielh Neelsen (ZN) o fluorescencia convencional y el cultivo en medio sólido de Lowestein-Jensen (LJ). La BK es la prueba más comúnmente utilizada en la mayoría de los entornos con recursos limitados para el diagnóstico de la TB; sin embargo, tiene varias limitaciones: demuestra bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), pero no diferencia el *M. tuberculosis* de otras micobacterias no tuberculosas (MNT), su sensibilidad es limitada, y no permite detectar la resistencia a los fármacos. El cultivo en medio sólido es mucho más sensible que la BK; permite la identificación de las diferentes micobacterias y practicar los estudios de susceptibilidad a fármacos antituberculosos³; sin embargo, tiene los inconvenientes de su mayor costo y demora en sus resultados.

El propósito de este artículo es describir los avances en los métodos diagnósticos para TB de la última década, sus características de sensibilidad y especificidad y las recomendaciones para su uso, de modo de tener el panorama actual de las posibilidades diagnósticas que pueden utilizarse en el Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis de Chile (PROCET).

Los nuevos métodos diagnósticos

En la Tabla 1 se muestran los nuevos métodos recomendados por la OMS antes y después del año 2007, que van desde el cambio de medios de cultivo sólidos por medios líquidos para diagnóstico y para el estudio de la susceptibilidad a fármacos; el empleo de la microscopía LED (*light-emitting diode*), y la utilización de las técnicas moleculares de diagnóstico.

De estas metodologías, las dos más importantes corresponden al Xpert MTB/Rif y a los ensayos con sondas en línea (LPA), las cuales se describen a continuación.

1. Xpert MTB/Rif.

El Xpert MTB/Rif es una prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real recomendada por la OMS desde el año 2010, que es capaz de detectar simultáneamente

Tabla 1. Directrices de la OMS para la introducción de nuevos métodos diagnósticos

Año de recomendación	Técnica recomendada	Tiempo de respuesta	Sensibilidad
Antes de 2007	BK por ZN	2 días	50-80%
	Cultivo sólido	30 a 60 días	80-86%
2007	Cultivo líquido	4 a 42 días	Más de 10% comparada a LJ
	PSD* líquido	4 a 14 días	Más de 10% comparado a LJ
	Inmunocromatografía	2 días	95%
2008	LPA* muestra directa	3 días	95,7% R, 95,8% H y 95,3 MDR
	LPA en cultivo	Dependiendo de las condiciones operacionales	100% R, 97,5% H y 96,9% MDR
2009	Microscopía Fluorescencia LED	1 día	Más de 10 % comparada con ZN
2010	XPERT MTB/Rif	< 2 h	BK positiva 88% BK negativa 68%
2015	LAM*	25 min	En población HIV+: 21-54% Si el recuento de CD4 < 100: 56%
2016	LPA s/	3 días	Indirecto FQ*
		Dependiendo de las condiciones operacionales	Directo FQ
			Indirecto todas los AMG*
			Directo todas los AMG
			TB-XDR
		83,1%	
		85,1%	
		76,91%	
		94,4%	
		75-80%	

BK: baciloscopia. ZN: tinción de Ziehl-Neelsen. *PSD: Prueba de susceptibilidad directa; *LPA: *Line Probe Assay*; *LAM: Lipoarabinomano; *FQ: Fluoroquinolonas; *AMG: Aminoglucósidos.

neamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina (TB-RR) en un plazo de 2 h.

Esta prueba es mucho más sensible que la BK para el diagnóstico de TB, pero su sensibilidad es menor que el cultivo, tanto en medio sólido como líquido. La sensibilidad del Xpert MTB/Rif en muestras pulmonares de adultos es de 88% para BK (+), 68% para BK (-) y 79% en pacientes VIH (+), con una especificidad de 99%. Para la detección de TB-RR su sensibilidad es de 95%, con una especificidad del 98%. En muestras pulmonares de niños su sensibilidad es de 66%, con la misma especificidad de 98%⁴.

A pesar de la buena sensibilidad y especificidad para detectar resistencia a rifampicina (R), se han observado discrepancias entre los resultados fenotípicos y moleculares, por lo que cuando se detecta una resistencia a R por el Xpert MTB/Rif, pero el método fenotípico señala sensibilidad, sólo la secuenciación del gen *rpoB* efectuada en laboratorios de referencia puede resolver la discordancia y confirmar o descartar una TB-RR⁴.

Se estima que cuando la prevalencia de la resistencia a la R es menor al 2% en una población, un test positivo tiene 50% de posibilidades de ser un error de laboratorio⁵. En la práctica, en los casos en que se detecta TB-RR con el Xpert MTB/RIF, para garantizar que no se trata de un falso positivo, por errores pre y post analíticos, se recomienda repetir el Xpert MTB/Rif en una segunda muestra distinta del paciente. Esto es especialmente necesario en pacientes que no están en grupos de riesgo de resistencia a rifampicina y en países con baja prevalencia de TB-RR como Chile⁶.

Las siguientes son las recomendaciones de la OMS para el uso de Xpert MTB/Rif en muestras pulmonares⁴:

- Xpert MTB/Rif se debe utilizar en lugar de BK, cultivo y PSD para el diagnóstico inicial de adultos con sospecha de TB-MDR o TB/HIV.
- Xpert MTB/Rif puede ser utilizado en lugar de BK y cultivo como prueba de diagnóstico inicial en adultos con sospecha de TB (de acuerdo a los recursos disponibles).
- Xpert MTB/Rif puede ser utilizado a continuación de la BK en adultos con sospecha de TB sin riesgo de TB-MDR o TB-VIH, especialmente cuando tienen BK negativas.

Para las muestras extra pulmonares en adultos la OMS recomienda:

- Xpert MTB/Rif debería ser utilizado en lugar de BK y cultivo como prueba de diagnóstico

inicial, en líquido céfalo-raquídeo, en pacientes sospechosos de meningitis tuberculosa.

- Xpert MTB/Rif puede ser utilizado en reemplazo de BK, cultivo y/o histopatología para muestras de ganglios linfáticos y otros tejidos de pacientes en los que se sospeche una TB extra pulmonar.

En el caso de los niños, la OMS recomienda:

- Xpert MTB/Rif se puede utilizar en lugar de BK, cultivo y PSD como prueba de diagnóstico inicial en niños con sospecha de TB-MDR o TB/HIV.
- Xpert MTB/Rif puede ser utilizado en lugar de BK y cultivo como prueba de diagnóstico inicial en todos los niños en los que se sospeche TB pulmonar.

2. Ensayos con Sondas en Línea (LPA)

Los ensayos con sondas en línea o LPA (*Line Probe Assays*) son pruebas moleculares que utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa (tecnología *DNA Strip*) que contienen regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia en estudio. Esta tecnología se realiza extrayendo el ADN de las muestras en estudio, para luego realizar una amplificación por PCR múltiple de punto final seguido de una hibridación reversa del ADN amplificado a las sondas de ADN específico unido a las tiras de nitrocelulosa y por último se realiza la evaluación de las tiras para determinar la identificación de especie y si se detectan genes que confieren resistencia.

En el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) se emplean varias pruebas LPA, las que se describen a continuación:

Genotype®MDR TB plus (v 1.0 y 2.0)

Esta prueba utiliza tiras reactivas que contienen regiones moleculares parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ellas, detectando así mutaciones de resistencia a la rifampicina (*rpoB*) y las principales mutaciones presentes en la resistencia a isoniácida (*katG* e *inhA*).

Está basada en una PCR múltiple de punto final que genera variados productos de amplificación los cuales, mediante una hibridación reversa, reconocen en forma de bandas sobre la tira las mutaciones génicas más frecuentemente asociadas a la resistencia a isoniácida y rifampicina.

Realizada a partir de muestra directa de esputo tiene una sensibilidad de 95,7% para rifampicina, 95,8% para isoniácida y 95,3% para TB-MDR. La misma prueba molecular a partir de cultivos tiene una sensibilidad de 100% para detectar resistencia a rifampicina, 97,5% para isoniácida y 96,9% para TB-MDR⁷.

Genoscholar TB-NTM+MDR

Es un LPA, que no está implementado aún en el Instituto de Salud Pública, detecta resistencia a rifampicina e isoniacida identificando no solo al Complejo *M. tuberculosis* sino también a otras micobacterias como *M. avium*, *M. Intracellulare* y *M. Kansasii*. Se puede utilizar en muestras directas de esputo o en cultivos positivos, con una sensibilidad de 98,9% para rifampicina y 61,6% para isoniacida, y una especificidad de 97,3% y 100% respectivamente⁸.

Genotype MTBDR s/

Esta prueba es un LPA que utiliza la misma tecnología que *Genotype®MDRTB plus* con la diferencia que detecta las mutaciones más frecuentemente asociadas a resistencia a aminoglicósidos (AMG) y fluoroquinolonas (FQ), las dos familias de fármacos de segunda línea cuya resistencia determina la presencia de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR). La sensibilidad global para detectar la TB-XDR es cercana al 80% y se puede realizar desde muestra directa y cultivo positivos.¹⁰

Las siguientes son las últimas recomendaciones de la OMS para el uso de LPA^{9,10}:

- Se recomienda el uso de los dos nuevos kits de LPA comerciales (*Genoscholar NMT+MDRTB* y *Genotype MTBDRplus v 2.0*). Ambos fueron comparados con *Genotype MTBDRplus v 1.0*, recomendado ya en 2008. Los resultados fueron equivalentes en los tres LPA disponibles en el mercado para la detección de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina e isoniacida.
- Estas pruebas diagnósticas se recomiendan como exámenes de inicio para detectar resistencia a rifampicina e isoniacida para muestras BK positivas o en cultivos aislados de *M. tuberculosis*, pudiéndose utilizar cualquiera de los tres LPA comerciales.
- Para pacientes con TB-RR o TB-MDR confirmada (pulmonar o extrapulmonar) LPA *sl* puede ser empleado como prueba inicial, directa (en muestras de esputo BK (+) o BK (-) o indirecta (en cultivos de muestras pulmonares o extrapulmonares) para detectar resistencia a FQ e inyectables de segunda línea (AMG).

Otros métodos diagnósticos

1. Determinación de LAM

Alere Determine™ TB LAM Ag ofrece detectar el antígeno LAM (lipoarabinomano) en muestras de orina para ayudar al diagnóstico de TB

más rápidamente que con los métodos tradicionales en personas VIH(+). Su sensibilidad global en población VIH (+) es de 21 a 54%, pero aumenta a 56% si el recuento de CD4 es < 100, con una especificidad de 95%¹¹.

El año 2015 la OMS publicó las directrices para la utilización de esta metodología, donde se indica que LF-LAM **no debe** utilizarse para el diagnóstico de la tuberculosis, excepto en personas con infección por VIH con recuentos de CD4 bajos o que estén gravemente enfermos¹².

Tecnologías en evaluación

Actualmente hay un gran desarrollo de nuevas metodologías para el diagnóstico rápido de TB y TB-MDR que, aunque aún no son recomendadas por la OMS, están siendo evaluadas por su potencial utilidad clínica. Algunas de ellas ya están disponibles en el mercado.

1. LPA para pirazinamida

Es una técnica de LPA desde cultivos positivos de *M. tuberculosis*, que detecta el gen *pncA*, responsable de la resistencia a la pirazinamida. Ofrece una sensibilidad de 89,7% y una especificidad de 96%.

2. LPA *Genoscholar INH TB*

Este LPA detecta la resistencia a isoniacida desde muestras directas o cultivos positivos con una sensibilidad del 90,6% y una especificidad de 100%. La mayoría de las mutaciones más frecuentes se encuentran en genes *katG* y *inhA*, pero muchas mutaciones son reportadas en otros genes. Esta metodología cuenta con 43 sondas para *katG* lo que permite detectar otras mutaciones de este gen, además de la incorporación del gen *mabA* por lo que permite mejorar la sensibilidad para demostrar resistencia a isoniacida¹³.

3. *GeneXpert Omni*

Este test utiliza la tecnología Xpert en un equipo portable para un solo cartucho, un dispositivo móvil y baterías recargables. Está indicado para ser empleado en lugares alejados, sin acceso a hospitales y laboratorios, o en centros de salud.

4. *XPRT ULTRA*

Este test utiliza la tecnología Xpert pero con mayor sensibilidad para detectar TB en muestras con BK negativa que el actualmente recomendado. El Xpert MTB/RIF tiene un límite de detección de 130 ufc/mL, en cambio en el *Xpert MTB/RIF Ultra* se han realizado ajustes para lograr

bajar el límite de detección a 10 ufc/mL, un nivel que es similar o mejor que el del cultivo líquido. Se espera llegar a una sensibilidad mayor al 90%, con una especificidad de 100% en pacientes BK negativos con cultivos positivos.

5. *XPert XDR*

Este test detecta genes de resistencia para isoniácida, fluoroquinolonas y aminoglicósidos. Estaría recomendado para pacientes que tengan un resultado positivo de TB-RR con el *Xpert MTB/RIF* o *Xpert MTB/RIF ultra*.

6. *Secuenciación del genoma completo (WGS)*

Técnica que compara el genoma del bacilo con bases de datos que contienen todos los marcadores de resistencia conocidos. En teoría, al identificar cualquier mutación de resistencia podría realizarse un tratamiento más adecuado del paciente.

El atractivo de WGS para *M. tuberculosis* (y otros patógenos) radica en la cantidad de datos proporcionados; con una prueba, un organismo puede ser identificado, detectar mutaciones de resistencia y la cepa se puede colocar en el contexto de la epidemiología local.

La sensibilidad de WGS para predecir la resistencia es más alta para isoniácida y rifampicina en 92,8% y 96,2% respectivamente. En cambio, la sensibilidad de WGS para la resistencia a pirazinamida es de sólo 70,9%. La especificidad del WGS es mayor para isoniácida y rifampicina (100% y 98,1% respectivamente) pero para otras drogas como el etambutol, es tan baja como 81,7%.

El mayor problema de esta técnica es que se pierde la rapidez en el diagnóstico si se aplica desde el cultivo positivo, ya que a esas alturas el paciente ya ha iniciado un tratamiento. Además es complejo determinar qué pacientes realmente se beneficiarían con su uso, por lo que es difícil que en la actualidad WGS suplante a la BK o a la amplificación de ácidos nucleicos¹⁴.

Conclusión

Existe un avance importante en los últimos diez años en las tecnologías disponibles para el diagnóstico de la tuberculosis y en la evaluación de la resistencia. Los lineamientos ofrecidos por la OMS permitirán a los programas nacionales de tuberculosis incorporar los nuevos métodos, dando mayor oportunidad de diagnóstico y tratamientos más eficaces para combatir esta enfermedad.

Bibliografía

- 1.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2016. Geneva. 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2015. Geneva. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_main_text.pdf.
- 3.- FARGA V, CAMINERO J. Tuberculosis. Editorial Mediterráneo. 3ª edición. 2011.
- 4.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, WHO Policy update. Geneva. 2004. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1.
- 5.- VALLEJO P, RODRÍGUEZ J, SEARLE A, FARGA V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir 2015, 31: 127-31. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcher/v31n2/art10.pdf>
- 6.- Global Laboratory Initiative – Xpert MTB/RIF Training Package. Disponible en: http://www.stoptb.org/wg/gli/TrainingPackage_Xpert_MTB_RIF.asp
- 7.- ASENCIOS L, GALARZA M, QUISPE N, VÁSQUEZ L, LEO E, VALENCIA E, et al. Prueba molecular Genotype R MTBDR plus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2012; 29 (1): 92-8.
- 8.- MITARAI S, KATO S, OGATA H, AONO A, CHIKAMATSU K, MISUNO K, et al. Comprehensive Multi-center Evaluation of a New Line Probe Assay Kit for Identification of Mycobacterium Species and Detection of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2012; 50, 884-90.
- 9.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250586/1/9789241511261-eng.pdf>.
- 10.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246131/1/9789241510561-eng.pdf?ua=1>.
- 11.- PETER J, HARIPESAD A, MOTTAY L, KRAUS S, MELDAU R, DHEDA K. The clinical utility of urine lipoarabinomannan and the novel point-of-care lateral flow strip test (Determine™ TB) for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients with HIV-related advanced immunosuppression. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: A5313.
- 12.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active

- tuberculosis in people living with HIV. Policy update. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf?ua=1&ua=1.
- 13.- GLI MEETING STAKEHOLDERS ROUNDTABLE ON DST DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES. Diagnosis for choosing the appropriate remedy, Genoscholar. Nipro Corporation, 2015. Disponible en: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M7/5.%20NIPRO.pdf>.
- 14.- WITNEY A, COSGROVE C, ARNOLD A, HINDS J, STOKER N, BUTCHER P. Clinical use of whole genome sequencing for *Mycobacterium tuberculosis*. BMC Medicine. 2016; 14:46. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0598-2>.

Correspondencia a:
 Fabiola Arias M.
 Jefa Sección Micobacterias
 Instituto de Salud Pública
 Avda. Marathon 1000, Ñuñoa
 Santiago de Chile
 Email: farias@ispch.cl

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

Discurso Inaugural 49º Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias. Viña del Mar, 9 de noviembre de 2016

En primer lugar quiero saludar a nuestros invitados internacionales Dra. Marina Blanco en representación de SEPAR, Dr. Gustavo Zabert Presidente Electo ALAT, Dr. Angel Salvatierra y José Manuel Porcel de España, Dr. Renato Stein de Brasil y Dr. Ignacio Tapia de Estados Unidos, a los Directores y miembros de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, señoras y señores.

Quiero dar a todos ustedes la más cordial bienvenida al 49º Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias.

Ayer comenzamos con el Curso Pre-congreso organizado por la Filial V Región que fue de alta calidad académica y contó con una buena asistencia. En el día de hoy, hace pocas horas, hemos comenzado nuestro congreso anual, la principal actividad científica de la Sociedad. Debo destacar la labor que han realizado nuestros coordinadores de congreso encabezados por el Dr. Hernán Cabello, los Dres Patricia Schönfeldt, Mario Calvo, David Lazo y Fernando Delcalzi, quienes han planificado y dado estructura a un atractivo programa científico con los diversos temas de nuestra especialidad. También, debo agradecer a cada uno de nuestros invitados extranjeros que se han dado un espacio en su agenda para visitar nuestro país y compartir sus conocimientos y por supuesto a nuestros invitados nacionales.

El año 2016 no ha sido fácil para la directiva actual, pero sin duda ha sido una oportunidad de cambio. En efecto, hemos podido consolidar las transformaciones que comenzaron con la directiva pasada. En particular, se han realizado cambios en el personal administrativo, se han reducido los costos fijos de acuerdo a nuestros ingresos entre otros ajustes. No obstante, esto no ha significado ninguna merma para la sociedad,

por el contrario, se ha continuado trabajando en todas las actividades programadas sin sobresaltos. En cuanto al estado financiero de la sociedad, y según el balance de septiembre de 2016 que se dará a conocer en la reunión de socios por nuestro tesorero Dr. Hugo Valenzuela, se ha logrado revertir los resultados negativos de los últimos años. Estas son muy buenas noticias para nuestra sociedad que nos permiten seguir creciendo con más tranquilidad y dirigir nuestras esfuerzos a los objetivos o pilares fundamentales de nuestra institución que son : 1) la investigación científica, 2) la educación y 3) la participación.

Con respecto a nuestro congreso de este año, hemos observado un aumento sustantivo (50%) en el número de comunicaciones libres que se presentarán durante el Congreso. A pesar de las restricciones presupuestarias, hemos mantenido los premios a los mejores trabajos presentados in extenso.

Aquí, quiero detenerme un momento y destacar el enorme trabajo que ha realizado la comisión científica de nuestra sociedad la cual está integrada por los Drs. Patricia Díaz, Manuel Oyarzún, María T. Vicencio, Gonzalo Valdivia, Carlos Casar y Matías Florenzano, a ustedes, les pido un merecido aplauso para todos ellos y solicito a la presidenta de esta comisión, Dra. Patricia Díaz que pase adelante para entregarle un reconocimiento por liderar esta comisión.

Uno de los objetivos de nuestra sociedad según los estatutos vigentes es apoyar, patrocinar y participar en investigaciones y estudios en general relacionados con las enfermedades respiratorias. En este período la sociedad ha continuado apoyando y buscando los recursos económicos necesarios para financiar proyectos de investigación y del conocimiento. Entre ellos podemos mencionar las “Guías Clínicas de Tratamiento del Tabaquismo de Chile” liderada por la Dra. María Paz Corvalán que están avanzando y esperamos que se publiquen el año 2017; la “Guía Chilena

de Fibrosis Pulmonar Idiopática” liderada por el Dr. Matías Florenzano; la “Actualización del Consenso de Neumonías Comunitarias” a cargo del Dr. Mauricio Ruiz. En los proyectos de investigación destaca el estudio: “*Prevalence and impact of alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD outpatients in Chile*” liderado por el Dr. Manuel Barros, un estudio de enorme importancia que esta *ad-portas* de iniciarse, como también, el estudio “EPOCHile” liderado por la Dra. Karen Czischke. La *encuesta de fibrosis pulmonar* liderada por el Dr. Álvaro Undurraga y el estudio sobre Fibrosis quística, dirigido por la Dra. María Lina Boza.

Esperamos que todo este trabajo se transforme en artículos que se publiquen tanto en nuestra revista, como en revistas internacionales. Un ejemplo de ello, es el “Consenso Chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma severo en el niño”, un trabajo en conjunto con SOCHINEP liderado por la Dra. Ana María Herrera y que fue publicado recientemente en la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias y en la Revista de Neumología Pediátrica.

Históricamente, la sociedad ha tenido un rol educativo, el cual, según los estatutos, es promover el conocimiento y el perfeccionamiento de sus asociados y de la comunidad. Durante este año se han realizado diferentes acciones en este sentido. Las jornadas de Otoño, las jornadas de infecciones respiratorias con participación junto a otras dos sociedades, las jornadas de primavera, las actividades en el día Mundial sin fumar, en el día Mundial del asma, y próximamente el día mundial de la EPOC. Por otra parte, las Filiales como integrantes de nuestra sociedad también han participado con diversas actividades como: el curso de la V Región, las Jornadas Dr. Patricio González en Osorno y la Jornadas de Patología Respiratoria en Puerto Montt. Todas ellas exitosas. También, desde el punto de vista de la educación a la comunidad, varios miembros de la SER han dado su opinión en los medios de prensa nacionales y locales sobre algún tópico respiratorio que haga noticia.

En cuanto a la participación, nos interesa que nuestros socios estén informados de lo que sucede en la SER, por ello las actas del directorio están disponibles permanentemente en el sitio de la SERChile, para todos los socios activos. También seguiremos promoviendo la participación de nuestros asociados en las comisiones, estoy convencido que es la unidad fundamental y el motor para el desarrollo de nuestra disciplina. En este período se han creado dos comisiones y una tercera está en proceso de generarse. Hacemos un

llamado a integrarse a estas comisiones y participar activamente (entregar la encuesta). Estamos seguros que cada uno de ustedes tiene algo que decir y aportar a la sociedad.

También apoyamos a las Filiales en sus actividades y esperamos que sean un motor en su región, continuaremos realizando reuniones informativas y de planificación con cada una de ellas.

La Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias ha mantenido los convenios de colaboración e intercambio de conocimientos con la SEPAR, también con la ALAT y la Sociedad de Respiratorio Europea (ERS). También, recientemente la directiva ha aprobado un convenio con la Sociedad Mexicana de Neumología. Pensamos que esta internacionalización de la SERChile le da más oportunidades a nuestros asociados de acceder a información *online*, y a entrenamiento o perfeccionamiento en otras latitudes.

En el marco legal que rige a la sociedad, la comisión de estatutos está trabajando fuertemente para actualizar los antiguos estatutos del año 1998, que aún nos rigen, a unos que correspondan a las realidades del siglo 21 y esperamos haber finiquitado este proceso en el 1er semestre del 2017. Esperamos que estos estatutos, le den mayores posibilidades de participación a nuestros asociados.

A nivel nacional, la sociedad ha continuado participado activamente con el Ministerio de Salud en diferentes áreas, actualmente se está trabajando en las normativas del programa de las enfermedades respiratorias del adulto, que está próximo a finalizar. También hemos colaborado con el Ministerio del Medio Ambiente, buscando soluciones contra la grave contaminación ambiental que afecta a varias ciudades de Chile.

Finalmente, debo mencionar que recientemente la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), realizó el 10° Congreso ALAT 2016. Esta es la primera vez que este importante evento científico se realiza en la ciudad de Santiago de Chile, el cual fue todo un éxito y que congregó más de 2.000 asistentes. La Sociedad Chilena Enfermedades Respiratorias tuvo una importante participación en este Congreso. Desde un principio solicitó una mayor participación de los neumólogos pediatras, la creación del departamento de cuidados respiratorios que desde su inicio ha sido liderado por nuestro socio el kinesiólogo Sr. Osvaldo Cabrera como director y una mayor participación en el programa científico, la que finalmente alcanzó a un total de 77 (28%) conferencistas de Chile. De un total de 530 comunicaciones libres, 63 fueron chilenas y 9 de los 50 mejores trabajos fueron chilenos.

Durante el acto inaugural de este Congreso, la ALAT rindió un merecido homenaje a dos figuras de la Medicina Chilena: La Dra. Carmen Lisboa Basualto, miembro honoraria de nuestra sociedad, y el Dr. Victorino Farga Cuesta, Maestro de nuestra especialidad.

Como ustedes pueden ver, la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias está muy activa, con muchos proyectos, entre ellos celebrar el año 2017, el *quincuagésimo congreso nacional de enfermedades respiratorias*, equivalente a “las bodas de oro de los congresos respiratorios”. Pero sin duda, su participación es vital para lograr esto y más, y que nuestra sociedad sea más grande.

Muchas gracias.

Dr. Francisco Arancibia Hernández
*Presidente, Sociedad Chilena de
 Enfermedades Respiratorias*

36^{as} Jornadas de Otoño 2017: “Infecciones respiratorias agudas en niños y adultos”

Estas tradicionales jornadas de nuestra Sociedad se realizarán los días 7 y 8 de abril de 2017 en el Centro de Conferencias Rosa Agustina, Olmué, V Región. Sus coordinadores son el Dr. Mauricio Ruiz en Medicina respiratoria y el Dr. Carlos Ubilla en Pediatría.

En estas jornadas contaremos con la participación de nuestro invitado internacional Dr. Julio A. Ramírez, Profesor de Medicina y Jefe de la División de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Louisville, Kentucky, EE. UU. A él se unirán como conferencistas de las jornadas, destacados especialistas nacionales que compartirán sus experiencias y conocimientos con los especialistas que asistan a estas jornadas.

Los principales temas a tratar son los siguientes:

- Manejo de la neumonía comunitaria.
- Respuesta inflamatoria en neumonía grave.
- Importancia de los virus en la neumonía.
- Principios del tratamiento empírico de la neumonía.
- Vacunas neumocócicas: esquema secuenciales.
- Virus respiratorio sincicial en Chile.
- Coqueluche: Vacunación en la embarazada.

También habrá espacio para la reunión de comisiones de la SER y para la tradicional conferencia histórico-cultural.

Las inscripciones están abiertas en la Secretaría de la SER.

Calendario de actividades ser 2017

Además de las 36^{as} Jornadas de otoño la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias ha planificado para 2017 las siguientes actividades:

18° Curso patología respiratorias - Filial Sur Puerto Montt

Director/coordinador: Dr. Mauricio Riquelme O.

Fecha: 5 y 6 de mayo de 2017

Lugar: Hospital de Castro, Chiloé, X Región.

4° Curso problemas frecuentes en enfermedades respiratorias - Filial V Región

Directora: Dra. Mirtha Reyes

Fecha: 12 y 13 de mayo de 2017

Lugar: Hotel Enjoy, Viña del Mar, V Región.

Mes del pulmón

Fecha: 31 de mayo-30 de junio de 2017

Semana del: Tabaco y Cáncer pulmonar; Asma bronquial; Infecciones Respiratorias; EPOC. A cargo de las respectivas Comisiones de la SER.

25° Jornadas de Invierno 2017 “Enfermedades respiratorias frecuentes en edades extremas de la vida”

Coordinador: Dr. Ricardo Sepúlveda

Fecha: 16 y 17 de junio de 2017

Lugar: Hotel Intercontinental, Vitacura, Santiago.

XVI Curso Dr. Patricio González VIII Jornada de Enfermedades Respiratorias Pediátricas Dr. Alfonso Montecinos - Filial Sur

Director: Dr. Edgardo Grob

Fecha: 18 de agosto de 2017

Lugar: Hotel Sonesta-Osorno, X Región

Día mundial de la fibrosis pulmonar

Fecha: 5 de septiembre de 2017.

4^{as} Jornadas de Primavera “Alergia e inmunología respiratoria”

Coordinadoras: Dra. Rosa María Feijoo y

Dra. María Evelyn Chala

Fecha: 29 de septiembre de 2017

Lugar: Hotel Intercontinental. Vitacura, Santiago.

50° Curso Precongreso Chileno de Enfermedades Respiratorias

Fecha: 14 de noviembre de 2017

Lugar: Puerto Montt, X Región.

50° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias

Coordinadores:

Dr. Hernán Cabello (C. general)

Matías Florenzano (C. Medicina Respiratoria)

Ana María Herrera (C. Pediatría)

David Lazo (C. Cirugía)

Patricia Schönfeldt (C. Ramas).

Fecha: 15 al 18 de noviembre de 2017.

Lugar: Hotel Patagónico-Puerto Varas.

X Región.

Día Mundial De La EPOC

Fecha. 24 de noviembre de 2017.

Comisión EPOC.

Curso "Patología pleural"

Filial VIII Región

Lugar: Concepción.

Curso para becados de neumología adultos "Bases fisiopatológicas para la neumología clínica"

Fecha: Marzo a Octubre.

Lugar: Auditorium Sociedad Médica de Santiago. Providencia.

Dr. Manuel Oyarzún G. nuevo editor del Boletín de la Academia Chilena de Medicina

El Presidente de la Academia de Medicina, Dr. Humberto Reyes B., ha emitido el siguiente comunicado a los miembros de esa Academia.

Pongo en su conocimiento que el académico Profesor Dr. Alejandro Goic G. solicitó, por motivos personales, ser relevado de la responsabilidad de editar el Boletín Anual de nuestra Academia. El Académico Dr. Goic ha cumplido esta misión desde el año 2005 con una abnegación y eficiencia dignas de destacar, permitiendo que esta publicación aparezca periódica y oportunamente con un formato y contenido que reflejan las actividades de la Academia y los documentos elaborados por nuestra comunidad. Estoy seguro que interpreto a todos y cada uno de nosotros, al expresarles nuestro agradecimiento por su permanente e inestimable colaboración.

Se ha solicitado al académico Dr. Manuel Oyarzún G. que asuma la función de Editor del Boletín Anual de la Academia Chilena de Medicina, encargo que aceptó entusiastamente y asumió en diciembre de 2016. Extendemos nuestro agradecimiento por su colaboración y esperamos que todos los que deban participar en la elaboración de documentos le presten la oportuna cooperación que se requiere para editar esta publicación, recordándoles que sus documentos son incorporados simultáneamente a la página *web* de la Academia, contribuyendo a su mayor visibilidad por los lectores interesados.

Guía de Requisitos para los Manuscritos*

Extractada de las «Normas de Publicación para los autores»

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

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax: _____ E-mail: _____

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

Normas de Publicación para los Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

MÉTODO

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

RESULTADOS

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

COMENTARIOS

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

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

AGRADECIMIENTOS

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

REFERENCIAS

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

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

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

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

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

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

TABLAS

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

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

FIGURAS E ILUSTRACIONES

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

Cada figura debe ser identificada en el dorso con un

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

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

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

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

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

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

ABREVIATURAS

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

REVISIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

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

SUSCRIPCIONES

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

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

ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA RESPIRATORIA

<p>ANOVA : Análisis de varianza ACTH : Hormonas adrenocorticotrópica ADP, AMP, ATP : Adenosín di, mono y trifosfato ATPS : Temperatura ambiental, PB y saturado de humedad BCG : Bacilo de Calmette-Guérin BTPS : Temperatura corporal, PB y saturado de humedad CaO₂ : Contenido arterial de O₂ CVF : Capacidad vital forzada cpm : Cuentas por minuto cps : Cuentas por segundo CPT : Capacidad pulmonar total CRF : Capacidad residual funcional C\bar{v}O₂ : Contenido O₂ en sangre venosa mixta DLCO : Capacidad de difusión de CO DNA, RNA: Ácidos desoxiribonucleico, ribonucleico DS : Desviación estándar ECG : Electrocardiograma EEG : Electroencefalograma ELISA : Enzimo inmuno análisis ES : Error estándar FR : Frecuencia respiratoria F : Análisis de varianza FEF₂₅₋₇₅ : Flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de CV FEM : Flujo espiratorio máximo FIM : Flujo inspiratorio máximo FIO₂ : Fracción inspirada de O₂ Hb : Hemoglobina Hto : Hematocrito LCFA : Limitación crónica del flujo aéreo ln, log : Logaritmo natural, base 10 n : Número de observaciones NS : No significativo p : Probabilidad PB : Presión barométrica PAO₂ : Presión alveolar de O₂ PaO₂ : Presión arterial de O₂ P(A-a)O₂ : Diferencia alvéolo-arterial de O₂</p>	<p>PACO₂ : Presión alveolar de CO₂ PaCO₂ : Presión arterial de CO₂ PaP : Presión media de arteria pulmonar P\bar{d}i : Presión transdiafragmática PEF : Flujo espiratorio máximo Pel : Presión elástica Pes : Presión esofágica Ppl : Presión pleural PIM : Presión inspiratoria máxima QR : Cuociente respiratorio r : Coeficiente de correlación RIA : Radio inmuno análisis Rva : Resistencia de la vía aérea Rx : Radiografía SaO₂ : Saturación arterial de O₂ SDRÁ : Síndrome de distrés respiratorio del adulto t : Prueba de Student TBC : Tuberculosis TAC : Tomografía axial computarizada Ti : Duración de la inspiración Ttot : Duración total del ciclo respiratorio ufc : Unidades formadoras de colonias uv : ultravioleta V : Volumen V' : Flujo aéreo Vt : Volumen corriente V'A : Ventilación alveolar V\dot{E} : Ventilación minuto VRI : Volumen de reserva inspiratoria VRE : Volumen de reserva espiratoria VR : Volumen residual VEF₁ : Volumen espiratorio forzado en el primer segundo VMV : Ventilación máxima voluntaria V'/Q' : Relación ventilación-perfusión V'O₂ : Consumo de O₂ VCO₂ : Producción de CO₂ \bar{x} : Promedio</p>
--	--

SIMBOLO DE UNIDADES DE MEDICION

Unidades		Prefijos
A : Ampère	m : Metro	
Å : Angström	M : Molar	d : Deci- (10 ⁻¹)
atm : Atmósfera (760 mmHg)	min : Minuto	c : Centi- (10 ⁻²)
b : Bar	mmHg : mm de mercurio	m : Mili- (10 ⁻³)
Ci : Curie	N : Newton	µ : Micro- (10 ⁻⁶)
cmH ₂ O : cm de agua	° : Grado	n : Nano- (10 ⁻⁹)
Eq : Equivalente	°C : Grado centígrado	p : Pico- (10 ⁻¹²)
g : Gramo	°K : Grado Kelvin	f : Fento- (10 ⁻¹⁵)
h : Hora	Pa : Pascal	h : Hecto- (10 ²)
Hz : Hertz	rpm : Revoluciones por minuto	k : Kilo- (10 ³)
J : Joule	s : Segundo	M : Mega- (10 ⁶)
L : Litro	UI : Unidades internacionales	G : Giga- (10 ⁹)
	W : Watt	