

REVISTA del TÓRAX

de la Provincia de Buenos Aires
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

► CARTA DEL CUERPO EDITORIAL

Dr. Alejandro José Videla y Dra Carolina Rosasco

ARTÍCULO CIENTÍFICO

► Evaluación de la composición corporal en pacientes con EPOC

Brosa M., Galliano M., Guida R., Peña N., Po M. J., Vilariño Falabella V.

CASUÍSTICA

► Espondilitis tuberculosa en paciente inmunocompetente.

Masdeu M., Torres R., Terradillos F., Aguilar Claire A., Meza A., Codinardo C.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

► Trastorno respiratorio del sueño en relación al embarazo.

Silio J.

► Novedades en el tratamiento farmacológico de las enfermedades pulmonares intersticiales fibroproliferativas no FPI.

Tabaj G.C.

ARTÍCULO DE OPINIÓN

► TBC: su protagonismo en el arte y en la cultura.

Salomone C.

► REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Calle 50 N° 374 La Plata - Provincia de Buenos Aires C.P. 1900

Teléfono: 0221-4225111 - Mail Secretaría STNBA: contactostnba@stnba.org.ar

Mail Revista del Tórax: revistadeltorax@stnba.org.ar

Índice

3. Carta del Cuerpo Editorial

Dr. Alejandro José Videla y Dra. Carolina Rosasco

5. Artículo Científico

Evaluación de la composición corporal en pacientes con EPOC.

11. Casuística

Espondilitis tuberculosa en paciente inmunocompetente.

15. Artículos de Revisión

Trastorno respiratorio del sueño en relación al embarazo.

Novedades en el tratamiento farmacológico de las enfermedades pulmonares intersticiales fibroproliferativas no FPI.

28. Artículo de Opinión

TBC: su protagonismo en el arte y en la cultura

36. Reglamento de Publicación

Editorial



Estimados socios y lectores de la Revista del Tórax:

Iniciamos la andadura de una nueva etapa de la historia de la Revista. Gracias al trabajo de los editores y de los Comités de Redacción previos, se ha logrado mantener la continuidad de la Revista, gracias al esfuerzo sostenido de los responsables de la publicación. Quienes estamos actualmente a cargo esperamos mantener su impronta.

Esperamos que la Revista convoque a muchos lectores y también a muchos autores, que encuentren en ella el espacio para compartir y difundir su trabajo, su estudio, su reflexión y sus opiniones. Las diversas opciones de publicación que ofrecemos permiten admitir tanto trabajos de investigación originales como revisiones, casos clínicos y artículos de debate. En ese sentido, aspiramos a recibir colaboraciones que desafíen los puntos de vista generalmente aceptadas y que permitan iniciar un diálogo enriquecedor.

Hemos incorporado algunas modificaciones en el diseño de la página web y en la presentación de los artículos con el fin de aumentar su visibilidad y sacar el mayor rédito posible de cada edición. De esta forma esperamos lograr que más personas conozcan la actividad de los miembros de la sociedad y de todos los autores de la comunidad interesada en las enfermedades respiratorias.

En tiempos en que existen numerosas alternativas de difusión de los conocimientos como las redes sociales, las publicaciones audiovisuales, etc., seguimos creyendo en la validez del formato de publicación de revista. Esperamos que en el futuro, con el apoyo de los lectores y autores podamos introducir reformas aun más ambiciosas en el contenido y las características de la Revista.

Agradecemos que nos acompañen en este derrotero.

Los editores
Dr. Alejandro José Videla y
Dra. Carolina Rosasco

REVISTA del
TÓRAX
de la Provincia de Buenos Aires

Comisión Directiva 2019-2021

Presidente

Dr. César Augusto Salomone

Vicepresidente

Dr. Jorge Draghi

Secretario

Dr. Sebastián Ferreiro

Tesorera

Dra. María Eugenia Franchi

1° Vocal Titular

Dra. Stella Callegari

2° Vocal Titular

Dra. Carolina Rosasco

Vocal Suplente

Dra. Bibiana Vazquez

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares: Dra. Analía Allemandi

Dr. Francisco Barone

Suplente

Dra. Carolina Cattaneo

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Dr. Alejandro José Videla

EDITORA ASOCIADA

Dra. Carolina Rosasco

EDITORES ASISTENTES

Dra. Gabriela Tabaj

COMITE EDITORIAL

Dra. Cristina Gaitán

Dra. Cristina Ortiz

Dra. Susana Nahabedian

Dra. Maria Alicia Martinez Cortizas

Dr. Julio Silio

Dr. Mariano Fernández Acquier

Dr. Sebastián Gando

Dr. Damian SilvaCattaneo



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Calle 50 N° 374 - La Plata - Provincia de Buenos Aires
C.P. 1900

Horario de atención Martes y Viernes de 8 a 12 Hs.

Lunes, Miércoles y Jueves de 13 a 17Hs

Teléfono: 0221-4225111 - Mail Secretaría STNBA:

contactostnba@stnba.org.ar

Mail Revista del Tórax: revistadeltorax@stnba.org.ar

Evaluación de la composición corporal en pacientes con EPOC

Brosa Mercedes, Galliano Mariana, Guida Roxana, Peña Noelia, Po María Jose Vilariño Falabella Verónica.

Hospital del Tórax "Dr. Antonio A. Cetrángolo" Unidad Nutrición

Introducción

Numerosos estudios establecen la importancia de la alimentación y nutrición en el tratamiento de la EPOC.

De la misma manera resulta interesante para comprender la terapéutica más acertada en cuanto al tratamiento nutricional de estos pacientes, conocer su composición corporal y no únicamente el peso de los mismos.

Estudios realizados con anterioridad indican que existe una variación en la composición corporal con el avance de los estadios en participantes con EPOC, siendo característico de las primeras etapas un aumento de la masa grasa corporal y una disminución de la masa muscular. Un paciente que es tratado únicamente con el dato de su peso podría verse afectado ya que se indicaría un plan "hipocalórico" y no se tendría en cuenta la disminución de la masa muscular que se ve agravada con el avance de la patología y según bibliografía se correlaciona con un peor pronóstico del a misma.^{1,2,3,4.}

Objetivo

Evaluar los diferentes parámetros de la composición corporal (masa muscular, agua extra e intracelular, proteínas, minerales, índice de masa corporal, masa grasa, ángulo de fase, índice Muscular Esquelético) en pacientes con diagnóstico de EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y establecer la relación entre dichos parámetros y el grado de dicha patología.

Material y métodos

Los participantes fueron evaluados mediante el equipo de InBody S10, a través de la cual se obtuvieron los datos de:

- BMI (Índice de Masa Corporal)
- BFM (masa grasa corporal)
- PBF (porcentaje de grasa corporal)
- FFM (masa libre de grasa)
- SMM (masa muscular esquelética)
- Proteínas (proteínas)
- Minerals (minerales)
- TWB (agua corporal total)
- ICW (agua intracelular corporal)
- ECW (Agua extracelular corporal)
- ECW / TBW (Tasa de Agua Extracelular / Agua Corporal Total)
- SMI (Índice Muscular Esquelético)
- Ph A (Ángulo de Fase)

Se utilizó una balanza "Omron HBF-514" para medir el peso y un tallímetro "Seca" de pared para la estatura de todos los participantes para completar las mediciones. Una vez finalizada la práctica de mediciones se procedió a analizar los datos obtenidos mediante filtros en el programa Excel de Microsoft Office.

Se clasificó a los pacientes según el grado de EPOC en "moderado" aquellos con un VEF1 50% y <80%, "severo" si el VEF1 30% y <50% y "muy severo" cuando los valores de VEF1 fueron < 30% (Clasificación establecida por la Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Por otra parte, se clasificaron los distintos parámetros

evaluados según la población de referencia de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en individuos sanos. A partir de la medición de las impedancias de los distintos tejidos corporales, el Software Lookin' Body calcula con correlación de 0,98 respecto a DEXA y de 0,99 respecto al Método del Agua Doblemente Marcada, los distintos parámetros de medición, exceptuando el Ángulo de Fase, que es medido directamente por el Analizador.

En detalle, a partir del Índice de Impedancia y del volumen de agua total, se considera que el 73% de la Masa Libre de Grasa es Agua. La Masa Grasa se obtiene de restar este último parámetro al peso del paciente. Las Proteínas y Minerales se calculan a partir de ecuaciones proporcionales con la Masa Libre de Grasa.

La ECW / TBW diagnostica Edema con valores mayores o iguales a 0,39. Respecto al diagnóstico de Sarcopenia, el punto de corte del SMI es de 7Kg/m² en hombres y de 5,7Kg/m² en mujeres. Por último, el Ph A diagnostica bajo grado de supervivencia en los pacientes que presentan valores menores o iguales a 4°.

Resultados

Se analizaron un total de 17 pacientes, de los cuales 7 presentaban un grado moderado de la patología, 6 un grado severo y 4 muy severo (Tabla 1 y Gráfico 1)

En cuanto al BMI, del total de pacientes (17), 8 presentaron valores aumentados y ninguno presentó valores por debajo del límite inferior (Tabla 1 y Gráfico 2)

ID	Sexo	Edad (años)	Talla (m)	Peso actual (Kg)	BMI	Diagnóstico Nutricional	Grado de Severidad EPOC
1	M	69	1.62	61.3	23.39	Normopeso	Muy severo
2	M	70	1.78	59.2	18.73	Normopeso	Muy severo
3	M	57	1.71	70.7	24.21	Normopeso	Moderado
4	M	63	1.76	74.6	24.14	Normopeso	Severo
5	M	46	1.7	61.1	21.14	Normopeso	Moderado
6	F	69	1.57	60.8	24.71	Normopeso	Severo
7	F	70	1.54	52.5	22.15	Normopeso	Moderado
8	F	54	1.58	46.7	18.75	Bajo Peso	Severo
9	F	64	1.66	70	25.45	Sobrepeso	Severo
10	M	71	1.81	90	27.5	Normopeso	Severo
11	F	75	1.5	54.9	24.4	Normopeso	Moderado
12	M	84	1.75	91.4	30.56	Obesidad	Moderado
13	F	50	1.55	71	29.58	Sobrepeso	Muy severo
14	M	58	1.62	74.2	28.32	Sobrepeso	Muy severo
15	M	57	1.79	91.1	28.4	Sobrepeso	Moderado
16	M	76	1.65	75.6	27.79	Normopeso	Severo
17	M	56	1.77	127.6	40.76	Obesidad	Moderado

Tabla 1: Población de Estudio

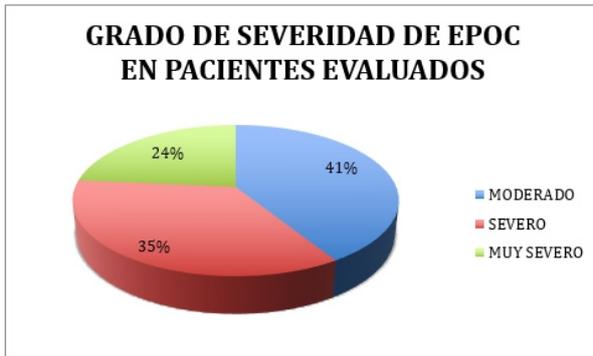


Gráfico 1: Grado de Severidad de EPOC de la población de Estudio



Gráfico 2: BMI de la población de estudio

Respecto al parámetro FFM, 3 pacientes lo presentaron disminuido.

Sin embargo, cuando se estudiaron parámetros que evaluaban los distintos compartimentos corporales, se pudo observar que la BFM se encontraba aumentada en más de la mitad de los pacientes (11), en los 3 grados de severidad de la EPOC, y disminuida en 2 (1 paciente con grado moderado y otro con grado severo). (Tabla 2 y Gráfico 3)

El PBF refleja un aumento marcado de este compartimiento, siendo 15 los participantes que lo presentan alterado, y de estos todos lo presentaban aumentado (7 participantes moderados, 4 severos y 4 muy severos).

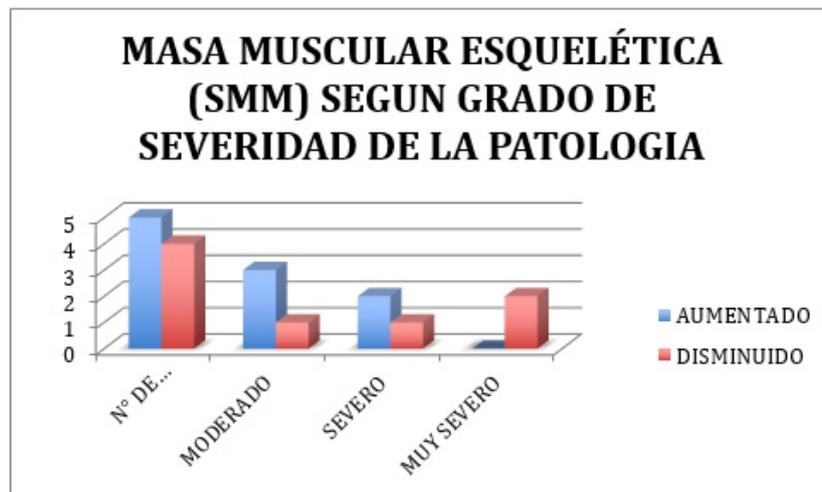


Gráfico 3: Relación del grado de severidad de EPOC y la reserva muscular

Para la FFM los valores fueron aumentados en 4 pacientes (con grados moderado 3 de ellos y 1 severo) y disminuidos en 2 pacientes (con grados moderado y severo).

La SMM se vio disminuida en todos los grados de severidad de esta patología, con un total de 4 pacientes afectados (2 muy severos, 1 severo y 1 moderado) y resultó aumentado en 5 participantes (3 moderados y 2 severos).

Cuando se evaluaron las proteínas, se encontraron un total de 5 pacientes con parámetros disminuidos (1 moderado, 2 severos y la mitad (2) de los muy severos). Mientras dicho parámetro se encontró aumentado en 4 participantes (3 moderados, 1 severo).

ID	Height	Gender	Age	Weight	TBW	ICW	ECW	Protein	BFM	FFM	SMM	BMI	PBF
1	162	M	69,0	61,3	33,2	19,6	13,6	8,5	16,3	45,0	23,5	23,4	26,5
2	178	M	70,0	59,2	34,6	20,8	13,8	8,9	12,4	46,8	25,1	18,7	21,0
3	171	M	57,0	70,7	47,4	28,9	18,5	12,4	6,6	64,1	35,6	24,2	9,3
4	176	M	63,0	74,6	44,3	26,8	17,5	11,7	14,2	60,4	33,0	24,1	19,1
5	170	M	46,0	61,1	34,5	21,0	13,5	9,0	14,2	46,9	25,3	21,1	23,3
6	157	F	69,0	60,8	29,4	18,0	11,4	7,7	20,7	40,1	21,4	24,7	34,0
7	154	F	70,0	52,5	27,7	17,0	10,7	7,3	14,6	37,9	20,2	22,1	27,8
8	158	F	54,0	46,7	27,6	16,9	10,7	7,2	9,0	37,7	20,0	18,7	19,3
9	166	F	64,0	70,0	27,6	17,3	10,3	7,6	32,4	37,6	20,5	25,4	46,2
10	181	M	71,0	90,0	51,1	31,4	19,7	13,6	20,4	69,6	38,9	27,5	22,6
11	150	F	75,0	54,9	27,3	16,9	10,4	7,2	17,6	37,3	20,0	24,4	32,0
12	173	M	84,0	91,4	47,0	29,2	17,8	12,5	27,3	64,1	36,0	30,5	29,8
13	155	F	50,0	71,0	27,4	17,0	10,4	7,3	33,8	37,2	20,2	29,6	47,6
14	162	M	58,0	74,2	34,5	21,3	13,2	9,1	27,5	46,7	25,7	28,3	37,1
15	179	M	57,0	91,1	46,1	28,6	17,5	12,3	28,0	63,1	35,3	28,4	30,7
16	165	M	76,0	75,6	40,7	25,6	15,1	11,0	19,9	55,7	31,3	27,8	26,3
17	177	M	56,0	127,6	56,8	35,5	21,3	15,4	50,1	77,5	44,2	40,7	39,2

Tabla 2: Parámetros de reserva muscular de la población de estudio

Para los minerales, los valores obtenidos fueron de un total de 6 pacientes con valores superiores al límite (4 moderados y 2 severos) y 2 por debajo (1 severo y 1 muy severo).

Se analizó ECW / TBW, que diagnostica Edema, que se encontró aumentado en 5 pacientes (2 muy severos, 1 severo y 2 moderados), localizándose en tronco y extremidades inferiores específicamente dependiendo del paciente.

El ICW resultó disminuido en 4 pacientes (1 moderado, 1 severo y 2 muy severos), y aumentada en 5 pacientes (3 moderados, 2 severos).

En 2 casos se observó disminución del SMI, indicador de presencia de Sarcopenia en estos pacientes, los cuales además presentaron Edema en tronco y miembros inferiores.(Tabla 3)

El Ángulo de Fase se encontró disminuido en 1 paciente con diagnóstico de EPOC muy severo (Tabla 3)

ID	ECW/TBW	ECW/TBW RA	ECW/TBW LA	ECW/TBW TR	ECW/TBW RL	ECW/TBW LL	VFA	RA Ph A	LA Ph A	TR Ph A	RL Ph A	LL Ph A	Body Ph A	SMI
1	0,410	0,386	0,386	0,409	0,414	0,421	71,0	3,8	3,7	8,0	2,8	1,9	3,7	7,2
2	0,399	0,382	0,377	0,394	0,404	0,411	57,0	4,3	4,3	7,7	3,8	3,3	4,3	6,8
3	0,391	0,395	0,377	0,389	0,396	0,396	32,7	4,0	5,1	12,3	4,3	4,5	4,4	9,2
4	0,395	0,384	0,385	0,394	0,400	0,400	64,5	4,7	4,6	10,2	4,1	4,0	4,7	8,4
5	0,392	0,378	0,383	0,391	0,397	0,398	66,1	4,8	4,4	8,3	4,3	4,1	4,7	6,8
6	0,389	0,378	0,377	0,386	0,395	0,397	88,3	4,6	4,6	9,1	4,7	4,5	4,8	6,6
7	0,385	0,380	0,381	0,384	0,383	0,391	55,2	4,7	4,5	8,7	5,2	4,7	5,0	6,2
8	0,388	0,376	0,375	0,386	0,391	0,397	36,9	4,9	4,9	9,4	4,9	4,5	5,1	6,1
9	0,375	0,373	0,373	0,371	0,375	0,382	148,5	4,9	4,7	5,1	5,9	5,2	5,2	6,5
10	0,386	0,383	0,384	0,382	0,390	0,392	81,2	4,9	5,0	7,9	5,6	5,4	5,3	9,6
11	0,381	0,377	0,378	0,379	0,383	0,386	69,0	5,0	4,7	9,1	5,9	5,7	5,4	6,4
12	0,379	0,383	0,383	0,376	0,379	0,385	104,1	4,8	5,0	7,4	6,7	6,2	5,6	9,2
13	0,380	0,368	0,368	0,378	0,384	0,387	176,2	5,6	5,6	9,1	5,9	5,4	5,8	6,5
14	0,383	0,372	0,372	0,382	0,389	0,389	124,6	6,0	6,3	7,2	5,2	5,3	5,8	8,0
15	0,379	0,377	0,380	0,379	0,374	0,383	117,6	5,6	5,1	7,9	6,5	5,8	6,0	8,4
16	0,372	0,373	0,374	0,370	0,371	0,378	69,8	6,0	6,0	9,7	7,3	6,9	6,6	8,7
17	0,376	0,373	0,374	0,374	0,378	0,381	198,3	6,4	6,5	9,9	7,1	6,8	6,8	10,9

Tabla 3: Parámetros de reserva grasa y líquidos de la población de estudio

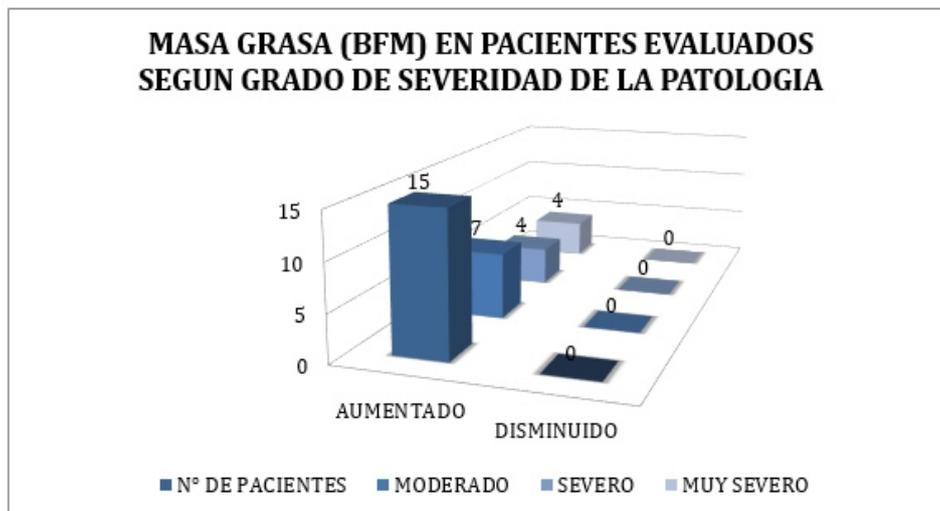


Tabla 3: Parámetros de reserva grasa y líquidos de la población de estudio

DISCUSIÓN

Existe escasa bibliografía donde se analice la Composición Corporal Total y por Segmento en la población de pacientes EPOC.^{5,6,7}

Uno de los primeros estudios realizados con este método de evaluación nutricional fue el llevado a cabo por Cortes Caballero et al. Dicho estudio utilizó bioimpedancia bicompartimental. Los resultados fueron similares a los del presente estudio. La mayoría de los pacientes tenían BMI normal o aumentado con leve disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa. El modelo bicompartimental no permite distinguir la características y distribución de cada compartimiento. El presente estudio utilizó un modelo multicompartimental permitiendo concluir que la mayor pérdida de masa muscular y el mayor grado de deterioro nutricional se localiza en tronco y miembros inferiores⁵.

El estudio de Blasio y colaboradores destacó que la bioimpedancia constituye una herramienta válida para identificar pacientes con EPOC con alteración del estado nutricional. En particular, destaca al ángulo de fase como un índice valorable de medición de cantidad y/o salud celular. En el presente estudio, se hallaron valores de ángulo de fase más alterados en los pacientes con EPOC en estadios de mayor severidad, permitiendo afirmar la premisa previamente avalada por la literatura que sostiene que la evolución de la patología se acompaña de mayor alteración de la composición corporal.⁶

En la investigación realizada por la Dra. Regüeiferod et al (99 pacientes fueron analizados), se ven reflejados los resultados del presente estudio, ya que la mayoría de los pacientes presentaban un BMI normal, no

encontrándose relación entre este parámetro y la gravedad de la enfermedad. Por otro lado la masa muscular esquelética sí resultó ser útil como pronóstico de la gravedad de la enfermedad presentando ambas una relación inversa (a mayor masa muscular esquelética, menor gravedad de la enfermedad).

Otro de los datos observados en este estudio es que el ángulo de fase se encuentra disminuido en los pacientes con mayor severidad, pudiendo ser utilizado como un marcador pronóstico de la morbimortalidad, resultado coincidente con los del presente estudio.⁷

CONCLUSIÓN

En todos los grados de severidad de la EPOC se pudo observar que el compartimiento de masa grasa se encontraba aumentado, aún en pacientes con BMI normal.

Por otro lado la masa muscular se vio disminuida en pacientes con BMI normal o aumentado. Ningún paciente de los analizados presentó un BMI disminuido.

El 17% de los pacientes presenta valores de FFM por debajo del límite de normalidad, relacionado esto a una Tasa de Metabolismo Basal baja.

Se evidenció una disminución de la SMM en el 24% de los pacientes, mayor en aquellos con grado muy severo de la enfermedad ya que los pacientes que entraban en esta categoría (2) presentaban este parámetro disminuido.

Respecto al ICW, el 24% de los pacientes presenta este parámetro disminuido, evidenciando un mayor deterioro del estado nutricional.

El 30% de los pacientes presentó Edema, siendo

prevalente en pacientes con EPOC severo y muy severo, predominando en miembros inferiores y tronco, predominantemente a expensas de la disminución del Agua Intracelular de los mismos.

El 12% de la población estudiada presentó Sarcopenia, es indicando pérdida de Masa Libre de Grasa, de fuerza, y disminución del rendimiento. Teniendo en cuenta que los pacientes sarcopénicos, presentaron también Edema en tronco y extremidades inferiores, se puede decir que es probable que exista relación entre estas dos formas posibles de presentación de la EPOC.

El Ángulo de Fase diagnostica el grado de supervivencia del individuo. En este caso, está disminuido en un 2% de la población, reflejando la posibilidad de una peor sobrevida relacionado con el estado nutricional.

En un análisis global, se puede decir que los pacientes con valores comprometidos de Ángulo de Fase y/o Índice Muscular Esquelético y/o Tasa de Agua Extracelular / Agua Corporal Total, se encuentran en estadios de la EPOC muy severos, severos o moderados, según el caso.

Detallando, los pacientes que presentan un estadio muy severo, tienen comprometido Ángulo de Fase, Edema en tronco y extremidades inferiores, e Índice Muscular Esquelético. El paciente que se encuentra en estadio severo, presenta Edema en tronco y extremidades inferiores. Por último, de los pacientes que se encuentran en estadio moderado, 1 de ellos presentó Edema únicamente en extremidades inferiores, y el otro lo presentó también en tronco, y a la vez su valor de Índice Muscular Esquelético se encontró disminuido.

Podemos concluir a partir de los resultados que los pacientes diagnosticados con EPOC deberían ser evaluados nutricionalmente mediante métodos más complejos que el BMI, dado que el mismo subestima la posible desnutrición proteica que presentan estos pacientes, el posible aumento de su masa grasa corporal y la posible retención de líquidos/edema.

Consideramos que conocer estos parámetros es indispensable para realizar un correcto abordaje nutricional, que según los estudios, es un pilar muy importante para el tratamiento de dicha patología.

BIBLIOGRAFIA

- 1) National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Disponible en URL: www.goldcopd.com.
- 2) Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 1504-1520.
- 3) Sanders KJ, Kneppers AE, van de Boel C, Langen RC, Schols AM. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016; 7: 5-22.
- 4) Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight Loss Is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and critical care medicine*; vol:157 1998.
- 5) Cortes Caballero A, Cejudo P, López Martín C, Calero C, Marquez-Martín E, Ortega F, et al. Valoración de la masa magra por bioimpedancia en pacientes con EPOC. *Rev Esp Patol Torac* 27 (3): 143-150; 2015.
- 6) De Blasio F; Berlingieri G; et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *International Journal of COPD* 11: 2419-2426; 2016.
- 7) Justa Carmen Columbié Regüeiferos, Ernestina del Campo Mulet, et al. Características clínicas y bioeléctricas determinadas por bioimpedancia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *MEDISAN* 2017; 21(6):703.

Espondilitis tuberculosa en paciente inmunocompetente

Autores: Masdeu M, Torres R, Terradillos F, Aguilar Claire A, Meza A, Codinardo C

Hospital Pirovano

martin_masdeu@hotmail.com

Introducción

El caso presentado a continuación resulta de interés por describir una localización extrapulmonar de la enfermedad tuberculosa en donde la presentación insidiosa suele ser la regla¹. Se trata de la espondilitis tuberculosa o Mal de Pott, entidad que si bien aumentó su incidencia desde el inicio de la epidemia de VIH, el tratamiento antirretroviral volvió a reducir su frecuencia en forma significativa¹⁻³. Se discutirá el diagnóstico imagenológico y microbiológico, como así también el tratamiento médico e indicaciones de abordaje quirúrgico.

Exposición del caso

Motivo de consulta

Mujer de 32 años que consulta por dolor lumbar progresivo con irradiación a miembros inferiores de 4 meses de evolución. Uso habitual de antiinflamatorios y dificultad para la marcha en días previos a la consulta. Se encontraba asintomática respiratoria, sin referir registros febriles, sudoración ni disminución de peso. No había presentado traumatismos en la región lumbar ni sintomatología urinaria.

Antecedentes

No antecedentes personales de relevancia. Hermano

conviviente tratado por tuberculosis pulmonar el año previo.

Examen físico

Se encontraba febril, sin adenomegalias palpables y la auscultación respiratoria con murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos. Presentaba contractura muscular lumbar dolorosa, disminución de fuerza en miembros inferiores e hiporreflexia patelar bilateral.

Pruebas complementarias

Laboratorio: hemograma normal, VSG 62, HIV negativo

PPD: positiva 12 mm

Radiografía columna lumbar: impresiona estrechamiento de espacio intervertebral L3-L4 con imágenes radiolúcidas en ambos cuerpos vertebrales.

RNM columna lumbar: colección con señal de partes blandas heterogénea en T2, de localización epidural por detrás de L3-L4, sin compromiso aparente del disco intervertebral interpuesto, generando estrechamiento del canal raquídeo en contacto con las raíces de la cola de caballo. Se extiende por el neuroforamen derecho hacia el espacio paravertebral, contactando con el músculo psoas homolateral (Fig 1).

Tomografía de tórax sin contraste: no se observan imágenes cavitarias, infiltrados alveolares consolidativos ni en vidrio esmerilado, como así tampoco opacidades de ocupación bronquiolar en árbol en brote.

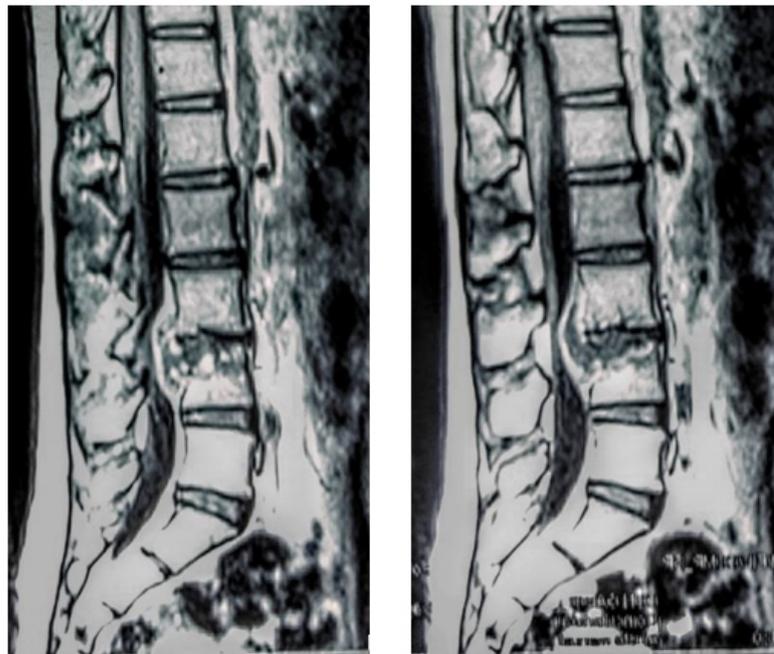


Figura 1: RNM columna vertebral

Diagnósticos diferenciales

Una presentación subaguda de dolor lumbar junto a eritrosedimentación elevada y antecedentes epidemiológicos familiares para tuberculosis, obligan a incluir a la espondilodiscitis tuberculosa como uno de los diagnósticos a descartar en primer término¹⁻³.

Otros microorganismos como bacterias gramnegativas y cocos grampositivos también pueden colonizar los cuerpos vertebrales por vía hematogena, siendo el *Staphylococcus aureus* el agente más frecuente de espondilodiscitis piógena. Los bacilos gramnegativos adquieren importancia en pacientes de edad avanzada con patologías crónicas, sobre todo infecciones del

tracto urinario. Se ha reportado que hasta un 10% de los casos de brucelosis pueden desarrollar afectación vertebral⁴⁻⁶.

Diagnóstico final y evolución

Por presentar compromiso neurológico a nivel de raíces nerviosas de cola de caballo se adoptó conducta quirúrgica para descompresión nerviosa consistente en laminectomía, debridamiento y aspiración de material. El material fue remitido a cultivo de gérmenes comunes, tinción de Ziehl Neelsen, cultivo para Koch y anatomía patológica.

La tinción para BAAR fue positiva, al igual que el cultivo final para complejo *Mycobacterium Tuberculosis*, siendo sensible a fármacos de primera línea. La anatomía patológica reveló la presencia de granulomas y tejido necrótico caseoso rodeado de linfocitos y células gigantes de Langhans.

Confirmado de esta forma el diagnóstico de espondilitis tuberculosa, se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, con adecuada adherencia y tolerancia. Utilizó corsé para estabilización de la columna lumbar, presentando mejoría sintomática significativa en forma progresiva, cumpliendo en total 9 meses de tratamiento.

Discusión

La tuberculosis ósea abarca del 10 al 35% de los casos de tuberculosis extrapulmonar, atribuyéndose a la enfermedad de Pott el 50% de los mismos, siendo más frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida. Durante la infección primaria por *M. Tuberculosis*, la carga bacilar en sangre puede sembrar el tejido óseo. En la mayor parte de los casos, estos pequeños focos bacilares son limitados por los procesos inmunes adaptativos locales, jugando los linfocitos CD4 / CD8 e interferón gamma un rol fundamental para que la infección sea subclínica. La probabilidad de progresión a enfermedad clínica aumenta cuando el sistema inmune local fracasa, como sucede en la desnutrición, edad avanzada, infección por VIH o enfermedad renal avanzada¹⁻⁶.

Afecta preferentemente a las vértebras dorsales bajas y lumbares altas, involucrando dos placas vertebrales contiguas y el disco interpuesto. La inflamación suele iniciarse en la región anterior de las articulaciones intervertebrales, extendiéndose por detrás del ligamento anterior para comprometer al cuerpo vertebral adyacente, siendo infrecuente la afectación de cuerpos vertebrales no contiguos. Una vez que dos vértebras contiguas se encuentran involucradas, se compromete el disco intervertebral, que al ser avascular (recibe irrigación por contigüidad desde los cuerpos vertebrales), sufre isquemia, con el consecuente estrechamiento intervertebral y posterior colapso. De esta forma se produce la destrucción progresiva de los cuerpos vertebrales y el disco, respetando la pared posterior de los mismos, generando el derrumbe en flexión y la cifosis angular típica del mal de Pott¹⁻⁶. A diferencia de la presentación típica descrita, en el caso presentado la destrucción ósea afecta a la región posterior de los cuerpos vertebrales. Si la enfermedad no es tratada, progresa la destrucción ósea vertebral y el proceso infeccioso puede diseminarse por los

ligamentos e inserciones musculares paravertebrales en forma de abscesos dentro de las vainas musculares con riesgo de fistulización⁷.

La sintomatología inespecífica y subaguda conducen a la demora diagnóstica en la mayoría de los casos, requiriendo un elevado grado de sospecha clínica. El dolor local progresivo exacerbado por la percusión de las apófisis espinosas de las vértebras afectadas, la contractura de los músculos paravertebrales y la radiolucidez de las vértebras adyacentes afectadas con pérdida de altura intervertebral, obligan a considerar la etiología tuberculosa¹⁻⁷. Los síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso están presentes en menos del 40% de los casos².

Las imágenes, preferentemente la RNM, suelen confirmar con certeza el compromiso destructivo vertebral y discal, valorar el compromiso medular y detectar la angulación en flexión, la cual sin tratamiento llega a ser de ángulo agudo con fusión de las vértebras afectadas⁸. El riesgo de compresión medular con paraplejía es mayor cuando se compromete la columna torácica media donde el canal medular es de menor diámetro. Ocasionalmente, una paraplejía de inicio tardío puede ocurrir debido a la presencia de osteofitosis y otros cambios degenerativos en el sitio de la infección. La presencia de signos neurológicos distales por compresión medular obliga a la liberación quirúrgica como ha sucedido en el caso planteado.

En el diagnóstico etiológico se destaca la punción biopsia dirigida por tomografía computada, con positividad para BAAR y el cultivo confirmatorio para bacilo de Koch, o eventualmente como se ha descrito en el desarrollo del caso, la baciloscopía y cultivo del material óseo e inflamatorio obtenido durante la cirugía de descompresión medular^{9,10}. Un trabajo retrospectivo español revisó la experiencia con la enfermedad de Pott durante 7 años, destacándose que en el 75% de los casos el diagnóstico se realizó mediante PAAF guiada por tomografía computada, con un 20-50% de las muestras positivas para BAAR, cultivo positivo en 61-70% e histología granulomatosa en 64% de ellas². En otro estudio se realizó punción aspiración con aguja fina guiada por tomografía en 38 pacientes, confirmándose el diagnóstico por baciloscopía directa y/o cultivo en 34 de ellos, revelando el estudio citológico células epiteliales agrupadas, células gigantes de Langhans multinucleadas dispersas y necrosis¹¹. La utilización de métodos de amplificación de ácidos nucleicos como el GeneXPert para la detección de *Mycobacterium Tuberculosis* y resistencia a rifampicina (avalado para muestras respiratorias), podría ser útil en determinados casos de tuberculosis extrapulmonar, pero no existe por

el momento evidencia firme para su utilización en estos casos¹².

El tratamiento médico se basa en los fármacos antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), siendo la duración óptima del mismo motivo de controversia. En pacientes con tuberculosis sensible, una duración de 9 meses es suficiente en la mayoría de los casos. El tiempo de tratamiento en pacientes portadores del virus HIV es el mismo, resaltando la importancia de la sensibilidad antibiótica y las pautas para diferir el inicio de tratamiento antirretroviral según el recuento de CD4 a los fines de evitar el desarrollo del síndrome de reconstitución inmune. Extender el tratamiento a 12 meses se justifica en la enfermedad avanzada con necesidad de cirugía ortopédica extensa, particularmente en aquellos en los cuales es difícil valorar la respuesta. Se postula que en la tuberculosis osteoarticular, en caso de no incluir rifampicina, el tratamiento debe extenderse a 18 meses para igualar la efectividad del esquema convencional. En numerosos trabajos no se comprobó beneficio adicional del debridamiento quirúrgico combinado al tratamiento farmacológico. Sin embargo, la cirugía deberá ser considerada en determinadas situaciones: pobre respuesta al tratamiento con evidencia de progresión de la enfermedad, déficit neurológico con necesidad de descompresión medular, inestabilidad de la columna vertebral, cifosis superior a 40° al momento de presentación y en los casos complicados por abscesos^{1-6,13}.

La tuberculosis vertebral con evidencia de meningitis deberá ser abordada como meningitis tuberculosa, considerando que el uso de corticoides sistémicos durante 8 semanas en estos casos presenta probado beneficio en la reducción de la mortalidad¹³.

Conclusiones

La espondilitis tuberculosa o mal de Pott es una entidad que requiere un alto nivel de sospecha por sus síntomas inespecíficos y subagudos. La demora diagnóstica es el principal factor pronóstico que influye sobre las secuelas locales y mortalidad. En nuestro medio, un dolor lumbar persistente con evidencia radiológica de afectación vertebral, obliga a incluir a la patología tuberculosa dentro de los diagnósticos diferenciales. La adherencia farmacológica del paciente, la inclusión de rifampicina en el esquema terapéutico y la valoración neuroquirúrgica conjunta, son los pilares fundamentales para el tratamiento exitoso de esta patología.

Bibliografía:

1. Sancineto AE y col. Tuberculosis, diagnóstico y tratamiento; 1ra edición; 2009: 120-128.
2. García Lechuz JM, Julve R, Alcalá L et al. Espondilodiscitis tuberculosa o enfermedad de Pott: experiencia en un hospital general. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(1): 5-9.
3. Ramírez Huaranga MA, Arenal López R, Anino Fernández J et al. Mal de Pott: una causa infrecuente de dolor dorsolumbar en nuestros días. *Reumatol Clin.* 2016; 12(2): 109-111.
4. Jung NY, Jee WH, Ha KY et al. Discrimination of tuberculous spondylitis from pyogenic spondylitis on MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 182(6): 1405.
5. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V et al. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 Suppl 2: 58-72.
6. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev.* 2001; 24(1): 8-13.
7. Kamara E, Mehta S, Brust JC et al. Effect of delayed diagnosis on severity of Pott's disease. *Int Orthop.* 2012; 36(2): 245-254.
8. Shanley DJ. Tuberculosis of the spine: imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164(3): 659.
9. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, et al. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J.* 2013; 22 Suppl 4: 579.
10. Merino P, Candel FJ, Gestoso I et al. Microbiological diagnosis of spinal tuberculosis. *Int Orthop.* 2012; 36(2): 233-238.
11. Mondal A. Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76(2): 181.
12. Patward SA, Joshi S. Laboratory diagnosis of spinal tuberculosis: past and present. *ArgoSpine News&Journal.* 2011; 23: 120.
13. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. 2016;63(7):853-67.

Trastorno respiratorio en el sueño en relación al embarazo

Dr. Julio S. Silio

INTRODUCCIÓN:

Actualmente se considera a los TRVS (Trastornos Respiratorios Vinculados al Sueño), como un problema de salud pública, dado que produce múltiples consecuencias en la salud, con serias repercusiones sociales y económicas ⁽¹⁾. Dentro de los TRVS, su enfermedad paradigmática, el SAHOS (Síndrome de Apnea Hipopnea en el Sueño) se encuentra definida como: "la presencia de episodios recurrentes de apneas o hipopneas secundarios al colapso de la faringe durante el sueño, que generan desaturaciones y microdespertares. Estos eventos producen respuestas inflamatorias, cardiovasculares, neurocognitivas y metabólicas, que incrementan la morbimortalidad de los pacientes"(AAMR Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, 2013)⁽²⁾. Si bien el SAHOS puede acontecer en todas las edades, desde el neonato al anciano, describiremos la temporalidad de la mujer en la etapa fértil y el embarazo. Puede ser preexistente al embarazo o comenzar durante el embarazo, a su vez, puede tener diferentes graduaciones: leve, moderado o severo. Así también, pueden manifestarse con variantes fenotípicas asociadas al SAHOS como son: el SARVAS (Síndrome de Resistencia de Vía Aérea Superior) o el SAHOS con Hipoventilación Alveolar. El origen de la obstrucción está dado por la concurrencia de factores: genéticos, traumáticos, metabólicos y antropomórficos.

Las manifestaciones más frecuentes en la mujer adulta son

la "Roncopatía Habitual", que caracteriza a todos los fenotipos clínicos, con la presencia de apneas, ahogos nocturnos, xerostomía, reflujo, nicturia, cefalea, cansancio, insomnio reactivo (por esfuerzo respiratorio) y, con menor frecuencia, somnolencia diurna (por fragmentación del sueño). En la mujer adulta el SAHOS se relaciona con entidades comórbidas como: hipertensión (en menor medida hipotensión), diabetes, trastorno del humor, depresión, síndrome metabólico, hipotiroidismo y fibromialgia^(2,3,15). El abordaje del SAHOS, en el embarazo, siempre debe ser multidisciplinario, convocando la integración del gineco-obstetra, con el neumonólogo, nutricionista, anestesiista y neonatólogo^(1,2,3,4,5,6).

PREVALENCIA DEL SAHOS EN EL EMBARAZO.

Existen varias causas para que esta entidad nosológica tenga un alto subdiagnóstico, principalmente, por el bajo nivel de sospecha e investigación de la "Roncopatía Habitual", habiendo evidencia firme de la asociación de este signo cardinal con la fisiopatológica y comorbilidad en el embarazo⁽²²⁾. También, en la bibliografía aparecen muchos estudios donde se aplican tests, que son muy eficaces para identificar SAHOS en varones sintomáticos severos, como el test de Epworth (somnolencia) o el Test de Berlín (screening), pero resultan poco aplicables en mujeres, dada la baja frecuencia de somnolencia, y el predominio de sueño superficial y consecuente menor desaturación nocturna, que los hombres. Así como también, en muchos estudios antiguos se han privilegiado enfoques neurológicos y no parámetros respiratorios⁽¹⁾. Si bien la primera descripción del SAHOS y Embarazo fue en 1978 por Johel y Cohen⁽¹⁷⁾, a lo largo de estas décadas, ha ocurrido un cambio de paradigma del diagnóstico a partir de los estudios del Dr. Duran quien demostró, en 2001, que el 70 % de los pacientes SAHOS no experimentaban somnolencia diurna, lo cual ha sido reconocido lentamente por la comunidad científica, entre ellos, uno de los referentes del SAHOS, Guilleminault en el año 2009⁽⁶⁾. En el pasado, estudiar el TRVS resultaba muy difícil, porque realizar una Polisomnografía Completa resultaba muy costosa, incómoda y molesta, se tenían largas colas de espera para realizar los estudios, y esto concurría con la negativa de la paciente a salir del ámbito familiar, así como la percepción errónea de que el síndrome pudiera estar poco presente en el embarazo y la presunción de que, si estuviera, se resolvería con el parto, por considerárselo como un problema autolimitado. Desde hace más de una década se ha implementado, a nivel mundial, la posibilidad de realizar Poligrafías Respiratorias Nocturnas con Oximetrías o estudios simplificados de sueño (PR), mejorando la accesibilidad

y rapidez del diagnóstico de los TRVS. El embarazo es una situación favorecedora para desarrollar SAHOS, sobre todo, porque concurren dos factores muy importantes: un grupo de población de mujeres que, por razones culturales-profesionales o socio-económicas, retarda la edad de concepción, y por otro lado, existe la concurrencia de una epidemia de sobrepeso y obesidad en la población general. Aunque las estadísticas son variables e inciertas, en muchos estudios, coinciden en rangos altos cercanos al 20 % de posibilidad de TRVS en los embarazos. En un estudio se observó que ocurría en un 10,5% en el primer trimestre aumentando al 26,7 % en el 3er trimestre, existiendo correlación estadística con la edad aumentada y el Índice de Masa Corporal (IMC)⁽¹⁻⁶⁾.

FISIOPATOLOGIA DEL TRASTORNO RESPIRATORIO EN EL EMBARAZO CAMBIOS FISIOLÓGICOS GENERADOS DURANTE EL EMBARAZO:

Durante el embarazo se generan una serie de modificaciones fisiológicas que alteran la respiración, tanto en vigilia como en el sueño. La fisiología del embarazo favorece el desarrollo de TRVS debido al aumento de la producción de estrógenos y progesteronas⁽⁷⁾. Los estrógenos aumentan la hiperemia rostral, nasal, faríngea y bronquial, lo que facilita la obstrucción respiratoria por congestión y por reactividad de la mucosa. Por otro lado, el aumento de peso origina aumentos del diámetro del cuello por depósito de grasa, generando una disminución del diámetro faríngeo. Los diafragmas elevados, por el aumento del peso y crecimiento intrauterino, lleva a la desventaja diafragmática respiratoria asociada a la restricción de los volúmenes pulmonares, con la consecuente reducción de la reserva respiratoria de hasta un 20 %. Esta reducción volumétrica de la ventilación se hace particularmente vulnerable en el sueño, sobre todo con los cambios de posición en decúbito dorsal y en la presencia del sueño profundo (REM y No REM Etapa III). En el embarazo normal la función respiratoria se ve compensada por: un aumento del drive respiratorio con aumento de la frecuencia ventilatoria dado por estímulo de la progesterona y, en el último trimestre del embarazo la posición obligada en decúbito lateral para dormir, por la presencia del aumento del abdomen, previene la resistencia al flujo de aire durante el sueño. Se observa también que en este último trimestre existe una reducción fisiológica del sueño profundo. El desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina durante el embarazo, aumenta el suministro de oxígeno a la placenta, compensando las posibles bajas reservas de oxígeno maternas ante los posibles períodos de hipoxia

intermitente⁽⁷⁾.

FACTORES PREDISONENTES PARA EL COLAPSO DE LA VÍA AÉREA:

Si bien existe factores morfológicos variable , podemos pensar en la presencia de los TRVS en la mujer embarazada cuando concurre obesidad o sobrepeso, con cuello corto y ancho, puede predisponer a la obstrucción de la vía aérea superior debido al crecimiento de partes blandas y o implantación de fauces baja. En el biotipo delgado, con cuello largo, predisponen el colapso de la vía aérea, la malformación craneofacial tipo micrognatia o retrognatia u obstrucción nasal traumática o congénita. Los TRVS también puede estar asociados, con la presencia de trastornos endocrinológicos como el hipotiroidismo^(1,2,3,6).

FACTORES PRECIPITANTES QUE FAVORECEN LA RESISTENCIA DE LA VÍA AÉREA:

Los factores precipitantes pueden estar dados por acentuación o exacerbación de los cambios fisiológicos, del aumento excesivo de peso o la concurrencia de entidades precipitantes como las infecciones respiratorias altas o bajas, la presencia de rinitis obstructiva vasomotora o atópica, la ingesta de alcohol, fumar o el consumo de sedantes. El incremento del peso, favorece el aumento de las estructuras blandas cervicales. También el aumento del líquido intersticial, dado por: el aumento de la volemia, la retención hidrosalina, la estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona y la producción de péptido natriurético auricular. Todo esto, lleva al aumento de la volemia, de los edemas y de la redistribución rostral del líquido intersticial, que se da al adoptar el decúbito nocturno. De estos últimos mecanismos también resulta la nicturia con despertares frecuentes que, sumados a los despertares por la obstrucción respiratoria, fragmenta el sueño de la mujer embarazada. Por otro lado, mediada por mecanismos hormonales, la rinitis obstructiva y la hiperreactividad bronquial, por resistencia al flujo, desmejora la función respiratoria. La presencia de reflujo gastroesofágico, la mayoría de las veces, ocurre por mecanismos de desequilibrios de presiones transdiafragmáticas, la presión intratorácica negativa del esfuerzo respiratorio durante el sueño y la posición en decúbito del dormir, favoreciendo la presencia de ácido gástrico en las vías respiratorias, lo que podría favorecer la obstrucción de la vía aérea superior por edematización, así como, precipitar tos crónica o favorecer la hiperreactividad bronquial^(1,2,3,6).

SAHOS EN LA MUJER EN RELACION A LA FUNCION REPRODUCTIVA

- EN REACCIÓN A LA ETAPA FERTIL
 - SAHOS PREEXISTENTE ALEMBARAZO
 - SAHOS Preexistente desde la Infancia
 - SAHOS Preexistente desde la Adolescencia con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)
 - SAHOS AGUDO, TEMPRANO O DE COMIENZO EN EL EMBARAZO
 - SAHOS POST EMBARAZO O PERSISTENTE POST EMBARAZO
- EN LA RELACIÓN A LA ETAPA DE LA MENOPAUSIA
 - SAHOS PREEXISTENTE A LA MENOPAUSIA CON O SIN DISMENORREA O AMENORREA PRECOZ
 - SAHOS CONCURRENTE O DE COMIENZO EN LA MENOPUSIA

El SAHOS puede ser preexistente al embarazo o concurrente al mismo y también relacionado con la menopausia, de esta última, no hablaremos en esta oportunidad. Para poder centrarnos en el SAHOS relacionado con el embarazo, describiremos las presentaciones clínicas más frecuentes^(1,6). Podemos encontrar el "SAHOS Preexistente", generalmente, en mujeres delgadas que refieren roncopatía habitual desde la infancia, al momento del examen presentan alteraciones morfológicas craneofaciales visibles, como: micrognatia o retrognatia. También pueden referir o haber sospecha médica de haber padecido en la infancia enfermedad de Pierre Robin, la que se manifiesta, en la edad adulta, con la presencia de retro-micrognatia asociada, a veces, con "peptum excavatum". Estas pacientes generalmente transitan su juventud con síntomas de SAHOS poco severo, con manifestaciones de hipotensión o hipertensión y cefaleas frecuentes. Con diagnóstico presuntivo o confirmado de SAHOS, afrontan el embarazo, pudiendo aumentar su sintomatología y morbilidad. De acuerdo al tiempo transcurrido de la exposición de la noxa hipóxico-inflamatoria, la hiperestimulación del sistema nervioso autónomo, la resistencia a la insulina, de su susceptibilidad genéticas y de la presencia de factores tóxico-ambientales, podrían haber desarrollado, en forma previa y crónica, algún grado de alteración en la distensibilidad vascular como la hipertensión episódica o persistente, también la presencia de dislipemia, aterogénesis o diabetes preexistente que favorezca la morbilidad al afrontar el embarazo. En el caso del "SAHOS Preexistente con Síndrome de Ovario Poliquístico", el cuadro comienza o se manifiesta desde la adolescencia, donde cambia su biotipo a obesidad o sobrepeso, y tiene como diagnóstico el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), una de las enfermedades más frecuentes en la mujer durante el estado de fertilidad. Su

prevalencia ocurre hasta en un 10 % de ellas, se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes elementos: oligo o anovulación, signos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, y en ausencia de otras etiologías como el síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita y tumores de secreción androgénica⁽⁶⁾.

Presenta hiperinsulinemia con resistencia a la insulina, alteración en la producción adrenal y ovárica de los andrógenos y anomalías de la función hipofisaria. Esto produce desorganización en la liberación de las gonadotropinas, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Existe una gran relación entre las dos patologías, por un lado la alta prevalencia del SAHOS en pacientes con SOP, dado que los mecanismos estresógenos e hipóxicos participarían en la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Y a su vez, el SOP comparte mecanismos de la fisiopatología de las mujeres con SAHOS que no tienen SOP⁽¹⁷⁾.

El "SAHOS Agudo, Temprano o de Comienzo en el embarazo" puede sobrevenir en pacientes que sin tener manifestaciones previas de TRVS, y sí factores predisponentes como alteraciones craneofaciales y, o fauces de implantación profunda con clasificación de Mallapanti III y IV. La obstrucción o aumento de la resistencia del flujo aéreo de la vía superior ocurriría con los cambios fisiológicos del embarazo, como el aumento de peso, aumento del edema intersticial las obstrucciones de nariz o faringe. Así como también la exposición a tóxicos (Humo ambiental del Tabaco o Alcohol) y/o consumo de sedantes. Todos ellos pueden precipitar la manifestación del SAHOS Agudo, Temprano o de Comienzo en el Embarazo^(1,3,6).

COMORBILIDAD DEL SAHOS EN EMBARAZO

Durante muchos años los obstetras lograron reducir la tasa de complicaciones periparto, haciendo reducir de peso a las pacientes embarazadas, pero nunca se pudo aclarar del todo el mecanismo real por el que se realizan estas prevenciones. En la actualidad concurren dos factores de riesgo para desarrollar TRVS en el embarazo, uno es que un grupo de mujeres deciden tener embarazos en edades más tardías y otra la concurrencia de un aumento de peso generalizado. El SAHOS es considerado un síndrome inflamatorio dado la liberación de mediadores de la inflamación acompañando el fenómeno de hipoxia y reoxigenación intermitente que ocurre con cada evento respiratorio en el sueño. La hipoxia "perse" produce noxa en el feto y el útero por reducción de la oferta de oxígeno, así como determina mecanismos compensadores o de respuesta a la injuria (neovascularización, factores de crecimiento

tisular aumentados, etc.). La fisiología del desarrollo placentario incluye fenómenos de invasión con neovascularización e infiltración del útero materno con tejido fetal. Esta fisiología puede ser alterada por la injuria hipóxica, la investigación muestra que la fisiopatología de la eclampsia presenta grandes similitudes con la respuesta inflamatoria de los adultos con SAHOS⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Numerosos informes de casos describieron resultados adversos en el embarazo de mujeres con SAHOS⁽¹⁸⁾, por ejemplo, anomalías en la frecuencia cardíaca fetal asociadas con episodios apnéicos maternos, retardo de crecimiento fetal, muerte fetal, hipertensión pulmonar, diabetes mellitus gestacional y preeclampsia. Franklin y col. sugirieron que el ronquido habitual es un factor de riesgo para el retraso del crecimiento fetal. En su estudio de 502 mujeres embarazadas, la incidencia de hipertensión gestacional, preeclampsia y el retardo del crecimiento fetal, fueron significativamente mayores en mujeres embarazadas con ronquidos habituales en comparación con las no roncadoras. En un estudio reciente, Sahin⁽¹⁹⁾ informó que 3 de cada 4 mujeres embarazadas diagnosticadas con SAHOS tuvieron bebés con puntajes medios de Apgar y peso al nacer menores que los de mujeres sin SAHOS. En otro estudio Youssef demostró que la apnea del sueño es un factor de riesgo para la diabetes gestacional. En este estudio se analizaron los datos de hospitalización de todas las mujeres embarazadas de total de 3.979.840 partos, controlando por la raza, el género y el sobrepeso. Se observó que la apnea del sueño confería el doble de probabilidad de tener diabetes gestacional y 4 veces la probabilidad de tener hipertensión inducida por el embarazo⁽¹⁹⁾.

La postulación sobre la asociación de TRVS con hipertensión gestacional se basa en el hecho de que el SAHOS es un factor de riesgo independiente para la hipertensión entre la población general. Yinon ha especulado que la hipoxia materna intermitente inducida por TRVS podría causar isquemia placentaria, desencadenando estrés oxidativo y activación endotelial, donde el estrés oxidativo y la disfunción endotelial están implicados en la patogénesis de la hipertensión inducida por el embarazo⁽²¹⁾. La ausencia de disminución nocturna de la presión sistólica (patrón "Non Dipper") se observa tanto en la preeclampsia como en el SAHOS, por lo que Dekker sugiere un vínculo común entre los dos⁽¹⁹⁾. Debido a que la hipoxemia materna puede afectar adversamente el crecimiento y desarrollo fetal, el TRVS con hipoxemia e hipertensión puede dar lugar a retardo de crecimiento intrauterino. En un estudio de casos y controles de Feinsilver se

mostró que las mujeres preeclámplicas tenían un índice de perturbación respiratoria significativamente mayor y un índice de función endotelial inferior, en comparación con el grupo control, lo que sugiere que ambos, el TRVS y la disfunción endotelial son más probables de encontrar en mujeres embarazadas con preeclampsia. Las mujeres preeclámplicas con SAHOS presentan respuesta aumentada de la presión sanguínea a los eventos respiratorios obstructivos durante el sueño.⁽⁹⁻¹⁹⁻²⁰⁾

La mayoría de las complicaciones del embarazo puede mejorar con el parto pero, se observa en la clínica, que algunas pacientes luego de finalizado, continúan con SAHOS en el postparto y, en algunos casos, por muchos años después con hipertensión, diabetes tipo II y obesidad secundaria asociados con los TRVS, reconociéndose un nexo de continuidad. Como neumonólogos debemos pensar en TRVS-SAHOS en el embarazo, cuando una paciente nos es referida para evaluación y presenta roncopatía previa o de desarrollo en el embarazo, tiene reflujo gastroesofágico, se encuentra cursando neumonía de la comunidad, manifiesta tos crónica o se diagnostica broncoespasmo. El obstetra debe sospechar SAHOS en el embarazo cuando la paciente presente antecedentes o desarrollo de hipertensión, diabetes o eclampsia y que refiera espontáneamente o mediante el interrogatorio "dirigido", la roncopatía habitual con un aumento de la nicturia, la presencia de reflujo gastroesofágico, la ocurrencia de insomnio reactivo, el aumento del cansancio o la presencia de somnolencia^(1,3,6).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SAHOS EN EL EMBARAZO

PREVIO AL EMBARAZO

Investigar, en toda paciente que piensa embarazarse o comienza el embarazo, si presenta roncopatía habitual, si ésta ocurre intermitentemente o si hay factores que lo precipitan, como la ingesta copiosa o el consumo de alcohol. Implementar la interconsulta con el Neumólogo para realizar la investigación de un posible trastorno respiratorio y/o respiratorio en el sueño, mediante la evaluación por espirometría y poligrafía respiratoria en el sueño, así como la implementación de medidas preventivas o terapéuticas. Realizar el control estricto del peso, la reducción de peso puede ser muy efectiva para mejorar o curar el SAHOS preexistente^(1,6,16)

Intentar solucionar la Roncopatía Habitual o el SAHOS preexistente, controlando las causas modificables de obstrucción en la vía aérea como, por ejemplo, la cirugía de la obstrucción amigdalina o nasal preexistente,

optimizar la permeabilidad nasal mediante desinflamatorios nasales, y, si lo requiriera el tratamiento específico, con Prótesis de Adelantamiento Mandibular PAM o el tratamiento CPAP (Presión Positiva continua en la Vía Aérea) nasal^(1,12,20).

DURANTE EL EMBARAZO

Implementar el diagnóstico precoz mediante un estudio poligráfico respiratorio con oximetría nocturna. El tratamiento debe ser personalizado, tratar con terapia posicional evitando el decúbito dorsal porque éste aumenta la frecuencia e intensidad de las obstrucciones en la vía aérea durante el sueño. Se recomienda:

- el decúbito lateral izquierdo, sobre todo en el último trimestre del embarazo, porque evita la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido, con alteración del retorno venoso cardíaco.
- Elevar el torso y la cabecera de la cama para contrarrestar con la fuerza de la gravedad, la desventaja diafragmática.
- Evitar aumentar el número de almohadas porque esta maniobra puede generar hiperflexión de la cabeza agravando la obstrucción.
- Es muy importante el manejo de la retención hidrosalina con dieta hiposódica.
- Tratar intensamente la rinitis obstructiva del embarazo, controlar el broncoespasmo, así como el tratamiento efectivo del reflujo gastroesofágico con medidas dietéticas, higiénicas y farmacológicas.

En relación con el tratamiento específico con PAM o con CPAP nasal, se recomienda optimizar los tiempos de implementación de la terapéutica. En embarazadas preeclámplicas, el uso de CPAP controló la limitación al flujo aéreo, la hipoxemia y mostró mejoras en las lecturas de la presión arterial^(1,12,20).

PERIPARTO:

Recomendar al obstetra el control estricto del peso, así como considerar la posibilidad de aparición de complicaciones durante el periparto, considerar la implementación de la maduración respiratoria fetal. Tener en cuenta, en el caso de cesáreas, las prevenciones pre y postquirúrgicas en relación al SAHOS, recordando que el SAHOS está asociado a Intubación dificultosa, extubación con apneas posteriores, mayor sensibilidad a los anestésicos mio-relajantes y a los analgésicos opioides^(1,6).

POSTPARTO:

Se debe realizar el control estricto de la saturometría en

el postparto inmediato. El control atento por la posibilidad de aparición de trastorno de salud mental, como la depresión asociada⁽¹⁵⁾. Se recomendará el descenso de peso intentando la estabilidad. En caso de continuar con síntomas o signos de SAHOS, recomendar el control periódico con el neumonólogo para realizar control clínico y poligráfico en un tiempo prudencial. En caso de nuevos embarazos habiendo desarrollado SAHOS, se recomienda prever la consulta y asesoramiento del neumonólogo antes de nuevos embarazos⁽¹⁸⁾. Prevenir acerca de la posibilidad de reincidencia del SAHOS en nuevos embarazos y en otra etapa vulnerable como es la Menopausia⁽⁶⁾.

CONCLUSION:

La roncopatía habitual y el SAHOS son entidades nosológicas muy frecuentes, pueden estar presente antes del comienzo del embarazo o desarrollarse durante el embarazo⁽²²⁾. Es una patología, frecuentemente, subdiagnosticada y subtratada, a menudo presenta síntomas y signos que son tratados sintomáticamente. Debe ser pensada y diagnosticada, se recomienda preguntar, siempre, a la paciente: "¿Ud. ronca habitualmente?" en el interrogatorio de la consulta médica inicial y en las de control durante el embarazo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Mosovich J, Silio J, Capitulo 2 Importancia Sanitaria del SAHOS. Equipos y Estrategias de diagnóstico en adultos. Libro Digital Juan Mosovich-Julio Silio. EPUB "El Ronquido y la Apnea del Sueño" Ediciones Liliun 2016.
- 2) Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Silio J, Avila J. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Medicina (B Aires). 2013;73(4):349-62.
- 3) Durán J, González Mongado N. Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre apneas-hipopneas del sueño. Arch. Bronconeumol.2005;41 Supl 4.
- 4) Bixler E, Vgontzas A, Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med, 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
- 5) [Pien G, Pack A, Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. Thorax. 2013 Nov 21.](#)
- 6) Silio J, Franceschini C. Síndrome de Apnea Hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Capitulo 17, Libro "Ventilación Mecánica No Invasiva" 2da Edición, Armando Arata-Carlos M. Franceschini Ediciones Journal 2015.
- 7) Lee J, Eklund E, Serum Progesterone Levels in Pregnant Women with Obstructive Sleep Apnea: A Case Control Study. J Womens Health. 2017 Mar; 26 (3):259-265.
- 8) Wheaton A, Perry G, Sleep disordered breathing and depression among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2008. Sleep. 2012;35(4):461–467.
- 9) Reutrakul S, Zaidi N, Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2013, Oct;98 (10):4195-202.
- 10) Pengo M, Rossi G, Obstructive sleep apnea, gestational hypertension and preeclampsia: a review of the literature. Curr Opin Pulm Med. 2014 Nov; 20 (6): 588-94.
- 11) Bourjeily G, Ankner G, Sleep-disordered breathing in pregnancy. Clin Chest Med 2011, Mar; 32 (1): 175-89.
- 12) Guilleminault C, Palombini L, Pre-eclampsia and nasal CPAP: part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risk-factors for pre-eclampsia: preliminary findings. Sleep Med 2007, Dec;9(1):9-14.
- 13) Silio J, Brussino J, Pelendir G, Franceschini C; Prótesis de avance mandibular y otros dispositivos intraorales en trastornos respiratorios vinculados al sueño. Capitulo 23, Libro Trastornos respiratorios del sueño y ventilación mecánica no invasiva. Carlos M. Franceschini- Claudio Rabec, Ediciones Journal 2015.

- 14) O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Pregnancy-onset habitual snoring, gestational hypertension, and pre-eclampsia: prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):487 e1-9.
- 15) O'Brien L, Owusu J, Habitual snoring and depressive symptoms during pregnancy. *BMC PregnancyChildbirth*, 2013 May 16;13:113.
- 16) Vicentini D, Venesio C, Inza F, Silio J, Revista del Tórax de la Provincia de Buenos Aires. Síndrome de Apnea Hipopnea Obstrucciona en el Sueño, Algoritmos en Neumonología de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires. Publicada en la Revista del Tórax de la Prov. de Bs.As. Año 15 ,Número 28, Pag 65 a 67, 2015.
- 17) Joel-Cohen SJ, Fetal response to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 1978; 8: 77–81.
- 18) Chatterjee B, Suri J, Impact of sleep-disordered breathing on metabolic dysfunctions in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med.*2014 Dec; 15 (12): 1547-53.
- 19) Chakradhar V, Saiprakash B, Sleep-Disordered Breathing During Pregnancy, *JABFM Journal of the American Board of Family Medicine*, March 2009, Vol 22 (2); 158-168.
- 20) Edwards N, Blyton D, Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J RespirCrit Care Med* 2000; 162: 252–7.
- 21) Yinon D, Lowenstein L, Preeclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *EurRespir J.* 2006;27:328–333.
- 22)Frederick I, Qiu C, The prevalence and correlates of habitual snoring during pregnancy. *SleepBreath* 2013 May;17(2):541-7.

Novedades en el tratamiento farmacológico de las enfermedades pulmonares intersticiales fibroproliferativas no FPI

Gabriela C. Tabaj

Jefa de Sala de Docencia e Investigación & Coordinadora del Consultorio de Enfermedades Intersticiales Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo de numerosas entidades que comparten ciertas manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales y cuyo sitio de afectación principal es la membrana alveolo-intersticial. De ellas, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la que cursa con un peor pronóstico. La FPI es progresiva por definición, afecta predominante varones, a partir de la séptima década de la vida, con una fuerte relación con el humo de tabaco¹. Pero además, existe una proporción de pacientes con otras formas de EPI que sin tener una FPI, desarrollan un "fenotipo fibroproliferativo progresivo" con un comportamiento clínico similar al de la FPI, compartiendo ciertos mecanismos patogénicos, mutaciones genéticas y factores de riesgo con la FPI. En este grupo de pacientes podemos encontrar algunos con enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoidea, esclerosis sistémica y miopatías, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis, neumonía intersticial no específica idiopática y algunas con EPI inclasificables. Se desconoce a la fecha la proporción de pacientes que desarrollan este fenotipo progresivo pero se estima que puede llegar al 40%².

Racional

El pulmón tiene un repertorio limitado en lo que se refiere a reparación y reacciona de manera similar ante diferentes estímulos. Estas maneras alteradas de reparación son lo que denominamos "patentes" y las EPD

se asocian con diversas patentes de inflamación y reparación. Clásicamente las EPD se pueden clasificar en tres grupos, según se haya o no identificado la causa subyacente: a) EPD de causa conocida (vinculables a exposición de partículas orgánicas, inorgánicas, fármacos, enfermedades del tejido conectivo), b) EPD asociadas a entidades nosológicas bien establecidas pero de etiología aún no del todo definida (sarcoidosis, linfangio-leiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans) y c) neumonías intersticiales idiopáticas (NII).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de EPD fibroproliferativa de etiología desconocida, que ocurre en adultos, limitada a los pulmones y que cursa con la patente histopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU). La NIU se caracteriza por heterogeneidad temporal, presencia de focos de fibroblastos, depósito de colágeno y panal de abejas microscópico. Tanto en la tomografía computada (TC) como en la biopsia, la afectación predomina a nivel subpleural y bibasal. En todos los casos, se deben excluir enfermedades sistémicas, autoinmunes, así como exposición a partículas inhaladas y fármacos. La FPI se caracteriza por una pérdida irreversible de la función pulmonar y la mediana de supervivencia al diagnóstico es de 2-5 años¹. Pero independientemente de la etiología, existe una proporción de pacientes con otras formas de EPD que sin tener una FPI desarrollan un "fenotipo fibrosante progresivo" con un comportamiento clínico similar al de la FPI. Estos pacientes también comparten mecanismos patogénicos con la FPI. En este grupo de pacientes podemos encontrar algunos con enfermedad del tejido conectivo (ETC) como artritis reumatoidea (AR), esclerosis sistémica progresiva (SSc), miopatías inflamatorias idiopáticas, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHSc), neumonía intersticial no específica idiopática (NSIPi) y algunas con EPD inclasificables. Se desconoce a la fecha la proporción de pacientes que desarrollan este fenotipo progresivo pero se estima que puede llegar al 40% de todas las EPD². Independientemente del desencadenante, las EPD fibrosantes muestran puntos en común en los mecanismos involucrados en su patogénesis y progresión. La injuria epitelial o vascular repetida es la responsable de la destrucción celular y, con un mecanismo de reparación alterado, los fibroblastos proliferan, migran desde los diferentes sitios de injuria, se activan transformándose en miofibroblastos y secretan cantidades de matriz extracelular. Esto, y la reducción de la degradación de la matriz, resulta en un aumento de la rigidez tisular y pérdida de la función del

tejido alveolar. Los macrófagos y linfocitos son reclutados hacia el sitio de injuria y liberan mediadores pro-fibróticos que van a su vez a promover la activación de los fibroblastos. En un círculo vicioso, la rigidez del tejido activa y estimula cada vez más a los fibroblastos perpetuando el proceso de fibrosis. Al avanzar la fibrosis el volumen pulmonar se reduce comprometiendo el intercambio gaseoso resultando en disnea progresiva y fallo respiratorio.

De esta manera surge la idea de, independientemente de la causa desencadenante de la injuria, es clave diferenciar el comportamiento de la EPI: y en un primer paso separar aquellas entidades con una patente de respuesta inflamatoria de aquellas con un comportamiento fibroproliferativo (FP-EPD)^{2,3}.

La naturaleza progresiva de las FP-EPD se ve reflejada en la declinación de las pruebas de función pulmonar, el empeoramiento de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida. En estudios clínicos, la progresión de la enfermedad se evalúa mediante la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Al igual que sucede en la FPI, el curso evolutivo de las FP-EPI es variable pero por definición progresivo. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad crónica, si bien algunos pacientes experimentan una recuperación parcial, generalmente evolucionan con formas crónicas fibroproliferativas⁴. Estas formas progresivas pueden presentar empeoramiento rápido de la enfermedad particularmente si no se ha identificado ni removido el agente desencadenante.

Las EPI fibroproliferativas se asocian con una elevada mortalidad. En pacientes con FPI sin tratamiento antifibroproliferativo, la mediana de supervivencia al diagnóstico es de 3 a 4 años¹ y en el caso de la esclerosis sistémica progresiva, la EPI es una de las principales causas de muerte⁵. La EPI también es un predictor de mortalidad en AR, especialmente en aquellos casos con patente de neumonía intersticial usual^{6,7}.

En pacientes con enfermedad intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF), la tasa de mortalidad impresiona estar entre la de la FPI y la de los pacientes con ETC-EPI. Las patentes fibrosantes cursan con peor pronóstico⁸. La NSIPf presenta mejor pronóstico con una supervivencia a 5 años es del 75%. En lo que se refiere a pronóstico, valores bajos en la CVF son predictores de mortalidad en pacientes con FPI y también con PF-EPIs (AR-ILD, SSc-ILD, NHSc y NSIPfi). Tener en cuenta que pequeños descensos anuales en la CVF pueden a lo largo del tiempo significar grandes pérdidas (especialmente en

EPI de inicio a edades relativamente tempranas). Con respecto a las imágenes, a mayor extensión de los cambios fibróticos, mayor mortalidad. Esto se ha demostrado tanto en FPI como en RA-ILD, SSc-ILD, NHSc, sarcoidosis y enfermedades inclasificables. Además, ciertos elementos específicos como panal de abejas y bronquiectasias de tracción se han asociado con peor pronóstico. En lo que se refiere a mutaciones genéticas, se han investigado mutaciones genéticas y longitud de telómeros como predictores de progresión en PF-EPD⁹. En pacientes con FPI, rs35705950, el alelo menor de un polimorfismo nucleótido simple (SNP) en el gen MUC5B se ha relacionado con mejor supervivencia; mientras que rs5743890, el alelo menor de un SNP del TOLLIP (toll interacting protein), se asocia con mayor mortalidad. Sin embargo, en pacientes con NHSc estos alelos no mostraron relación con supervivencia. En IPAF, MUC5B rs35705950 se relacionó con peor supervivencia y no se encontró asociación con TOLLIP. MUC5B rs35705950 se asoció con desarrollo de RA-EPD⁹. En FPI se han identificado mutaciones en diversos genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros (TERT y TERC), además los pacientes con acortamiento telomérico presenta menos supervivencia¹⁰. El acortamiento telomérico se ha asociado con peor supervivencia en pacientes con IPAF y NHSc.

Hasta hace muy poco, no se contaba con ningún tipo de evidencia sobre el tratamiento de este tipo de pacientes con EPI fibrosantes progresivas; pero recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios: el INBUILD y el uILD.

Estudio INBUILD¹¹

Se trata de un estudio Fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para identificar la eficacia del nintedanib en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibroproliferativas no fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con fenotipo progresor.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EPI no FPI que presentaran elementos radiológicos de enfermedad intersticial fibroproliferativa (alteraciones reticulares con bronquiectasias de tracción, con o sin panal de abejas) con una extensión mayor del 10% en la tomografía computada de alta resolución (TCAR), confirmado por un revisor central. La CVF debía ser mayor o igual de 45% del valor predictivo y la DLCO entre 30% y 80% del valor predictivo.

Además, debía cumplir con al menos uno de los siguientes criterios para definir progresión de la EPD en los 24 meses previos a la aleatorización: descenso relativo en el valor predictivo de la CVF expresada en porcentaje 10%, descenso relativo en el valor predictivo de la CVF expresada en porcentaje entre 5 y 10% con empeoramiento de los síntomas, descenso relativo en el valor predictivo de la FVC expresada en porcentaje entre 5 y 10% con aumento en la extensión de la fibrosis en la TCAR o empeoramiento de los síntomas respiratorios y aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de FPI, VEF1/CVF < 0,7, alteraciones de la función hepática, riesgo de sangrado e hipertensión arterial pulmonar significativa. También se excluyeron pacientes que se estuviesen recibiendo azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, esteroides a dosis mayores de 20 mg diarios de prednisona, ciclofosfamida o rituximab.

Como criterio de valoración o desenlace primario se tuvo en cuenta la tasa anual de descenso de la CVF (ml/año) evaluada a lo largo de 52 semanas y se analizaron dos poblaciones co-primarias: la población total y la población con patente tomográfica característica de neumonía intersticial usual (NIU).

Los criterios de valoración o desenlaces secundarios fueron el cambio absoluto respecto del nivel basal en el puntaje total del cuestionario K-BILD en la semana 52, el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte dentro del lapso de 52 semanas y el tiempo hasta la muerte dentro del lapso de 52 semanas.

Se aleatorizaron 663 pacientes en 153 centros ubicados en 15 países: Alemania, Argentina, Bélgica, Canadá, Chile, China, Corea del Sur, EE. UU., España, Francia, Italia, Japón, Polonia, Reino Unido y Rusia. Las características basales de los pacientes eran similares en las dos ramas, nintedanib y placebo y el 62% de los pacientes presentaban patente de NIU en la TCAR. Con respecto a los diagnósticos, el 25.6% de los pacientes presentaba neumonitis por hipersensibilidad crónica, el 25.6% enfermedad del tejido conectivo (el 13.34% artritis reumatoidea) y el 18.8% neumonía intersticial no específica idiopática.

Resultados: en la población global, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -80.8 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -187.8 mL/año en la rama placebo (diferencia de 107.0 mL/año [95% CI, 65.4 a 148.5]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción

relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 57% versus placebo. En la población co-primaria de pacientes con patente tomográfica típica de NIU, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -82.9 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -211.1 mL/año en la rama placebo (diferencia de 128.2 mL/año [95% CI, 70.8 to 185.6]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 61% versus placebo. En la población complementaria de pacientes con otras patentes fibrosantes no NIU en la TCAR, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -79.0 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -154.2 mL/año en la rama placebo (diferencia de 75.3 mL/año [95% CI, 15.5 a 135.0]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 49% versus placebo. Con respecto al cuestionario de calidad de vida K-BILD no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas. En referencia a las exacerbaciones agudas o muerte, si bien se encontró un menor número en el grupo tratado con nintedanib que con placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a seguridad, globalmente, el perfil de eventos adversos del nintedanib en el estudio INBUILD fue similar al de los estudios INPULSIS y SENSICIS. Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales particularmente diarrea, náusea y vómitos que, en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. Si bien el 66.9% de los pacientes de la rama tratada con nintedanib refirió algún episodio de diarrea, en el 5.7% de los casos este evento adverso motivó la suspensión definitiva del nintedanib. Además, el tratamiento con nintedanib se asoció con elevación de las enzimas hepáticas en un 13% pero en general fue de naturaleza benigna. No surgieron alertas nuevas de seguridad con el uso de nintedanib.

Estudio uILD¹²

Se trata de un estudio Fase II, multicéntrico, diseñado para evaluar seguridad y eficacia del tratamiento con pirfenidona versus placebo en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial clasificable fibroproliferativa progresiva a las 24 semanas. Se incluyeron pacientes de 70 centros en diferentes países como Australia, Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, Alemania, Grecia, Irlanda, Israel, Italia, Polonia, Portugal, España y Reino Unido.

Podían ser incluidos aquellos pacientes entre 18 y 85

años de edad, con enfermedad intersticial pulmonar clasificable con capacidad vital forzada (CVF) 45%, capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) 30%, compromiso fibrosante en la tomografía computada de tórax mayor del 10% y progresión documentada en los 6 meses previos.

Entre el 15 de Mayo de 2017 y el 5 de junio de 2018, se aleatorizaron 253 pacientes (127 recibieron pirfenidona a dosis de 2403 mg diarios y 126 placebo). El desenlace primario fue el cambio medio en la capacidad vital forzada en mililitros a las 24 semanas medido diariamente mediante un espirómetro domiciliario.

Como desenlaces secundarios se plantearon los cambios en la CVF medida con un espirómetro en el consultorio, proporción de pacientes con un descenso absoluto o relativo mayor de 5% y de 10% en la declinación de la CVF, cambios en la DLCO medida en porcentaje del predictivo y cambios en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos en cada visita médica; cambios en los cuestionarios de calidad de vida USCSD-SOBQ, SGQR; proporción de pacientes no hospitalizados, exacerbaciones agudas y supervivencia libre de progresión.

Las características basales de la población eran similares entre el grupo tratado con pirfenidona y el grupo placebo. La mayoría de los pacientes de los dos grupos presentaban diagnóstico de enfermedad intersticial clasificable sin elementos sugestivos de otra forma de enfermedad intersticial. El 55% de los pacientes incluidos eran varones con una edad media de 69.5 años. La mediana de dosis de pirfenidona fue de 2281.62 mg diarios.

El análisis del desenlace primario, como estaba pre-especificado en el plan de análisis estadístico, fue imposible de realizarse debido a dos cuestiones con las espirometrías domiciliarias grabadas en los espirómetros: las lecturas grabadas se afectaron por cuestiones de confiabilidad técnica y la aplicación del modelo de regresión lineal no era adecuada en pacientes con un pequeño número de lecturas recolectadas en un periodo de tiempo breve. Los valores obtenidos eran fisiológicamente implausibles (valores diarios de CVF domiciliaria menores a 0,5 litros o mayores de 6 litros) o incrementos predictivos en la CVF de 33 litros en 24 semanas. Estos "outliers" imposibilitaron la aplicación del modelo estadístico planificado para los datos del desenlace primario, debido a que no se cumplían los supuestos estadísticos para aplicar el test de T de Student (datos continuos con observaciones independientes en cada muestra y

distribución normal con igual varianza). A la semana 24 el cambio medio predictivo desde baseline era de -17.9 ml (rango de -5799 a 16 411) en el grupo pirfenidona y 116.6 mL (-7256 a 33 794) en el grupo placebo. A la semana 24, el cambio medio predictivo en la CVF desde baseline medido a través de espirometría domiciliaria diaria era de -87.7 mL (Q1-Q3 -338.1 a 148.6) en el grupo tratado con pirfenidona y -157.1 mL (-370.9 a 70.1) en el grupo placebo.

Los supuestos estadísticos para aplicar el test de T de Student se cumplieron en los desenlaces secundarios. A la semana 24, de los pacientes con mediciones basales y al menos dos mediciones ulteriores, (118 pacientes en la rama pirfenidona y 119 en la rama placebo), la declinación media de la CVF fue menor en los pacientes tratados con pirfenidona que en el grupo placebo (-17,8 mL vs -113,0 mL; diferencia entre grupos de 95,3 mL [95% CI 35,9 a 154,6], $p=0.002$). Un menor número de pacientes en la rama tratada con pirfenidona que en la rama placebo presentó una declinación absoluta en el porcentaje del valor predictivo de la CVF mayor del 5% (47 [37%] de 127 pacientes en el grupo pirfenidona vs 74 [59%] de 126 pacientes en el grupo placebo; odds ratio [OR] 0,42 [95% CI 0,25 a 0,69], $p=0.001$) y una declinación absoluta mayor del 10% en el valor predictivo de la CVF (18 [14%] vs 34 [27%]; OR 0,44 [0,23 a 0,84], $p=0,011$). Una declinación relativa en el porcentaje del valor predictivo de la CVF mayor del 5% fue reportada menos frecuentemente en pacientes tratados con pirfenidona que con placebo (66 [52%] de 127 pacientes en el grupo pirfenidona vs 84 [67%] de 126 pacientes en el grupo placebo; OR 0,55 [0,33 a 0,91], $p=0,018$). Del total de pacientes con DLCO y prueba de la marcha disponibles a la semana 24, el cambio medio en el porcentaje del valor predictivo de la DLCO desde baseline era de -0,7% (SD 7,1) para la rama pirfenidona ($n=97$) y -2,5% (8,8) para la rama placebo ($n=110$). La media del cambio en la distancia recorrida en la PM6M desde baseline fue de -2,0 m (SD 68,1) para el grupo pirfenidona ($n=99$) y -26,7 m (79,3) para el grupo placebo ($n=108$; tabla 3). Con respecto a los cuestionarios (UCSD-SOBQ, puntaje en el cuestionario de tos de Leicester, escala análoga visual de tos y puntaje del SGRQ), no se encontraron diferencias significativas entre las dos ramas. Probablemente debido al modesto número de eventos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las exacerbaciones agudas, hospitalizaciones y

tiempo hasta la muerte por causas respiratorias. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

En relación a los eventos adversos, se reportaron en 120 (94%) de 127 pacientes en la rama tratada con pirfenidona y en 101 (81%) de 124 pacientes de la rama placebo. Eventos adversos serios se reportaron en 18 (14%) pacientes en la rama pirfenidona y en 20 (16%) pacientes en la rama placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron los gastrointestinales (60 [47%] en la rama pirfenidona y 32 [26%] en la rama placebo), fatiga (16 [13%] vs 12 [10%]), y rash (13 [10%] vs nueve [7%]).

Conclusiones: aunque el modelo estadístico planificado para este estudio no pudo ser aplicado para el análisis de los datos del desenlace primario, el análisis de los desenlaces secundarios clave sugieren que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial clasificable fibrosante progresiva podrían beneficiarse del tratamiento con pirfenidona. En este estudio el tratamiento con pirfenidona mostró un perfil de seguridad y tolerancia aceptable. Estos hallazgos apoyan el desarrollo de investigaciones futuras en relación al tratamiento con pirfenidona en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial progresiva fibrosante clasificable.

Conclusiones

Una proporción no despreciable de pacientes con enfermedades intersticiales fibroproliferativas desarrolla un fenotipo progresivo con un comportamiento similar al de la FPI, con muchos de los mecanismos patogénicos responsables de la perpetuación de la fibrosis pulmonar.

La historia natural de las EPDs fibrosantes progresivas está caracterizada por un deterioro de la función pulmonar, empeoramiento de la disnea y alta mortalidad. Tanto la extensión de la fibrosis como la declinación de la función pulmonar son predictores de mortalidad, pero a la fecha es imposible predecir el comportamiento de cada paciente individual.

Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios con resultados promisorios, esto abre las puertas para la generación de mayor volumen de evidencia en lo que se refiere al tratamiento de estas complejas entidades.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
2. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100
3. Wells A, Brown K, Flaherty K, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800692 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>].
4. Salisbury M, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *CHEST* 2019; 155: 699–711
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809–1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
6. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, et al Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):542–9.
7. Solomon J , Chung J , Cosgrove G et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 588–596.
8. Kim HC, Lee JH, Chae EJ, et al. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respirology*. 2019 Aug 6. doi: 10.1111/resp.13665. [Epub ahead of print].
9. Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602314 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02314-2016>].
10. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, et al. [Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival](#). *PLoS One*. 2017 Dec 27;12(12):e0189467. doi: 10.1371/journal.pone.0189467. eCollection 2017.
11. Flaherty K, Wells A, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
12. Maher T, Corte T, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019 Published Online September 29, 2019 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).

TBC: su protagonismo en el arte y la cultura

Dr. César Augusto Salomone

Jefe de Neumonología HGA.P.Piñero – GCABA. Argentina.

Director de la Carrera de médico especialista en neumonología. Facultad de Medicina -UBA-

Presidente de la STNBA 2019-2021

Contacto: cesar_salomone@yahoo.com.ar

Introducción

La Tuberculosis (TBC) es una enfermedad antiquísima que ha causado, causa y -lamentablemente considero- continuará ocasionando estragos en la humanidad, el advenimiento de métodos diagnóstico y fármacos eficaces en los años 60 ha resuelto una gran parte del problema, sin embargo continúa siendo un severo trastorno de salud para nuestra sociedad, principalmente en países donde los recursos económicos son limitados o utilizados inadecuadamente, se la ha llamado "la enfermedad de la pobreza" porque afecta fundamentalmente a la población de menores recursos socio-cultural-económicos y siendo esto muy evidente en la actualidad.

La TBC ha sido una enfermedad -y lo sigue siendo aunque muchos lo nieguen- tan extendida en la humanidad que muchos personalidades de la historia lo han plasmado a través de su arte, no pretendo en este escueto artículo recorrer toda la historia de la TBC y su relación con la cultura porque sería muy pedante de mí, pero sí intentaré dar una noción de lo que significó esta enfermedad durante el desarrollo de la humanidad, afectando a personajes tan diversos de la historia, tanto en el arte, la música, la política, literatura, religión, así me aparece una primera reflexión: el bacilo de Koch no distingue ricos o pobres, sabios o ignorantes, quedando esto demostrado a cuantos ilustres de la historia la han padecido y murieron por dicha enfermedad.

En Argentina, la enfermedad se ha involucrado también en nuestra cultura, así lo exponen diversas obras literarias, teatrales y nuestra música insigne: el tango, donde algunas de sus letras describen -generalmente en mujeres- el

padecimiento de dicha enfermedad, sin mencionarla.

La TBC es una enfermedad infecciosa causada por micobacterias (fundamentalmente *Mycobacterium tuberculosis* -MTBC-) con gran variedad de cuadros clínicos dependiendo del órgano al que afecte, es la infección más difundida y la más mortífera en la humanidad, está en la tierra desde antes que lo haya habitado el hombre, si este está desde hace 20.000 o 30.000 años, es posible que el micobacterio descubierto en 1882 por Roberto Koch, lo esté desde mucho antes y probable que tenga una sobrevivencia de 200.000 años, se lo considera un bacilo "joven" si lo comparamos con la *Escherichiacoli*, al que se le adjudican 2 millones de años.

Es considerada una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene constancia, se estima una antigüedad entre 15.000 y 20.000 años, aceptándose que el MTBC evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*⁽²⁾. La TBC a través de la historia se la ha conocido con

diferentes nombres: consunción, tisis, mal del rey, peste blanca o plaga blanca, según las diferentes culturas sosha (india), phythisis (griega), consumptione (latina) o chakyoncay, (inca), ahora bien todas las denominaciones enunciadas contienen un común denominador, todas hacen referencia a "secar" o "consumir", debido al aspecto debilitado y caquético de los afectados.

Su alta tasa de mortalidad entre adultos de mediana edad y el surgimiento del romanticismo, como movimiento filosófico y cultural que primaba el sentimiento sobre la razón, se aliaron para idealizar a esta enfermedad como "la enfermedad de los artistas". El término tisis/consunción aparece por primera vez en la literatura griega, alrededor del 460 a. C. Hipócrates (fig.1), el padre de la Medicina, la expresión Plaga blanca se acuñó en la Europa del siglo XVII donde la muerte por TBC era considerada casi inevitable, la alta densidad de población así como las pobres condiciones sanitarias que caracterizaban a las ciudades europeas y norteamericanas, eran el ambiente ideal para la propagación de la enfermedad.



Fig.1 Hipócrates

La incidencia de la TBC va aumentando progresivamente durante la Edad Media y el Renacimiento, desplazando a la lepra, hasta alcanzar su máxima extensión bien entrado el siglo XVIII y hasta finales del XIX, en el contexto de los desplazamientos masivos de campesinos hacia las ciudades en busca de trabajo. La Revolución industrial (Fig2) supone al mismo tiempo un

problema (hacinamiento, pobreza, jornadas de trabajo interminables, viviendas en condiciones de humedad y ventilación muy propicias a la propagación de gérmenes) y una solución: es el momento del despegue de la medicina científica



Fig.2 Revolución Industrial

La tuberculosis en la cultura

Como ya he enunciado, la TBC ha generado verdaderos estragos en la sociedad Europea durante varios años, no respetando estratos sociales, la padecían ricos y pobres, analfabetos como estudiosos, de hecho muchos personajes del arte, de las ciencias y de la política la padecieron y murieron a causa de ella, esto ha sido tan visible en la sociedad de ese entonces, que muchos artistas y figuras de la cultura la han plasmado según el caso en obras literarias, ópera, pinturas, etc. y más vecino a nuestro tiempo en el cine.

Intentaré en forma muy sucinta, mostrar algunos claros ejemplos de ello, no pretendo enunciar a todos los casos, porque sobrepasa el objetivo de este artículo, sí enunciaré los más trascendentes según mi buen saber y entender.

Ópera y teatro

"La Traviata": compuesta por el genial Giuseppe Fortunino Francesco Verdi (1813- 1901) que en castellano podría traducirse como "La extraviada", su protagonista Violetta Valéry en el III acto fallece a consecuencia de Tisis (TBC), la obra fue estrenada, en el Teatro La Fenice de Venecia, el 6 de marzo de 1853.

Giacomo Puccini (1858-1924) autor de La Bohème, también la protagonista, la modista "Mimi", la heroína de la ópera muere aquejada de tisis.

Un hecho que ha sucedido de una manera inverosímil o como una aventura difícilmente creíble, sin embargo, las crónicas lo dan como verídico, lo protagoniza el gran dramaturgo francés Molière (Jean-BaptistePoquelin), enfermo de tuberculosis muere tras sufrir en el escenario una hemoptisis masiva, mientras representa una de sus obras "El enfermo imaginario", basada en su propia experiencia vital. Tras su fallecimiento se extiende la superstición entre el gremio de actores que salir a escena vestido de amarillo (como lo estaba Molière) trae mala suerte.

Literatura

En la literatura de los Siglos XIX y XX han existido muchos autores de diferentes latitudes del mundo, en donde su argumento o protagonistas padecen la Tisis, Margarita Gautier, en La dama de las camelias, de Alejandro Dumas hijo, es el prototipo de languidez femenina atribuida a la tisis. Este personaje, así como Violetta de La Traviata, están inspirados en Marie Duplessis (de nombre real AlphonsinePlessis), amante de Dumas y enferma de tuberculosis. Su tumba se halla en el Cementerio de Montmartre, en París. La montaña mágica, de Thomas Mann, (Lübeck, Imperio

alemán 1875-Zúrich, 1955 escritor alemán nacionalizado estadounidense) relata las vivencias de un paciente ingresado en un sanatorio para tuberculosos. Axel Munthe, escritor sueco que padece la enfermedad escribe La historia de San Michele(1929), una autobiografía en la que relata su vivencia de la enfermedad y sus estancias en la isla de Capri por motivos de salud.

"TheFacts in the Case of M. Valdemar", también conocido como "El extraño caso del señor Valdemar" o "Los hechos en el caso del señor Valdemar" es un cuento del escritor estadounidense Edgar Allan Poe publicado por primera vez en 1845 donde se relata la historia de un paciente terminal (el Señor Valdemar) con tuberculosis que es hipnotizado en el instante previo a su muerte. Camilo José Cela Trulock (La Coruña 1916-Madrid, 2002) Nobel de literatura en 1989 describe en su segunda novela, "Pabellón de reposo" (1943), sus vivencias durante el tiempo que vivió en un sanatorio para tuberculosos a los 20 años.

En la novela "Los Miserables" de Víctor Hugo, Fantine muere de tuberculosis debido a las condiciones en las que se vio obligada a prostituirse.

En la novela de John le Carré "El jardinero fiel", así como en la película homónima de Fernando Meirelles, se desarrolla una trama alrededor de las pruebas para un fármaco antituberculoso realizadas por una multinacional farmacéutica en África y despliega el tema de una posible pandemia mundial de tuberculosis debida a la aparición de cepas muy resistentes a los tratamientos antibióticos conocidos hasta el momento, es una película que en lo personal creo que todo médico debería ver.

Pintura

Sandro Botticelli (Florencia, 1445-1510), fue un pintor del Quattrocento italiano, retrata en pleno renacimiento el ideal de mujer pálida, lánguida, casi etérea, en varios de sus cuadros reproduce los rasgos de Simonetta Cattaneo (1453 - 1476) llamada Simonetta Vespucci después de su matrimonio, fue una musa y modelo de los artistas del Renacimiento italiano. «La bella Simonetta», como se la conoce, el artista la retrató en varias ocasiones, la más famosa "El nacimiento de Venus"(Fig3 y 4)



Fig.3 El Nacimiento de Venus



Fig.4 Obsérvese las "Facies hectica" (Tuberculosis) Hipócrates la caracterizaba como: palidez de la piel, delgadez, pómulos enrojecidos

Simonetta, fallece a los 23 años de tisis.

Existe un cuadro que representa a la perfección la relación entre el arte y la tuberculosis: Baroness Burdett-Coutts' garden party at HollyLodge, Highgate es un óleo realizado en el año 1882.(Fig5). Este cuadro fue pintado por tres artistas, Alfred Preston Tilt, Archibald Preston Tilt y Arthur Preston Tilt. Estos tres hermanos británicos fallecerían todos por esta enfermedad poco tiempo después de finalizar esta obra.

Lo más llamativo es que el cuadro representa un aperitivo de jardín organizado con motivo del Congreso Médico Internacional de Highgate de 1881, al que asistirían varios de los médicos que colaboraron en la identificación del bacilo de la tuberculosis.



Fig.5 Baroness Burdett-Coutts' garden party at Holly Lodge, Highgate

En Sudamérica, no podemos obviar a Cristóbal Rojas Poleo (1850-1890) pintor venezolano, curiosamente en su obra se observa una serie de personajes lúgubres, melancólicos, enfermos de tuberculosis y otras enfermedades típicas de la época en que vivió en París y que posiblemente con los cuales compartía en lo personal algunas de esas desdichas ya que al final de su corta vida el mismo muere de tuberculosis, a modo de ejemplo se menciona "La miseria" (1886) (Fig6), óleo sobre tela.



Fig.6 "La Miseria" 1886 de Cristóbal Rojas El autor, aquejado de tuberculosis, refleja el aspecto social de la enfermedad, y su relación con las condiciones de vida durante los últimos años del siglo XIX

Arturo Michelena, (1863-1898) también venezolano y coetáneo de Cristóbal Rojas, también expresa en algunas de sus obras personajes enfermos, el también fallece de tisis.(Fig. 7)



Fig.7 "El niño enfermo" Arturo Michelena, 1886

Cine

"Duelo de titanes" (1957), película estadounidense, donde WyattEarp es interpretado por Burt Lancaster, salva de un linchamiento a DocHolliday (Kirk Douglas), alcohólico y tuberculoso.

En el film "Moulin Rouge" Nicole Kidman la protagonista padece Tisis.

"La historia del Arte está llena de nombres ilustres que vivieron y murieron de Tisis, músicos geniales como Mozart, Chopin, Bellini y Weber; novelistas como Dostowiesky, Pierre Louis y Alfredo de Mussett; escultores como nuestro Julio Antonio; filósofos como Balmes; poetas como Maragall, Verdaguery y Bécquer; pintores como Wateau y Rosales.

En el séptimo arte podemos enunciar a la actriz Vivien Leigh estadounidense que interpretó a la inolvidable "Scarlett O'Hara" en la película "Lo que el viento se llevó". Sucumbió a la tuberculosis el 7 de julio del 1967.

Hasta tal punto la tuberculosis influyó sobre su actividad creadora, que muchas de las grandes obras que ellos nos legaron, fueron realizadas en momentos de exacerbación lesional, cuando un nuevo brote avivaba el fuego que iba consumiendo su organismo y la intoxicación tuberculosa actuaba con más violencia". Y cita el ejemplo de Weber, el gran músico alemán, que concluyó su obra más famosa Oberón cuando la tuberculosis había causado en él grandes estragos, de hecho, murió poco después de su estreno.

Los políticos no han estado exento de la enfermedad, Napoleón II, el aguilucho, hijo de Napoleón el Grande, este príncipe muere muy joven de tuberculosis, en América, el General Simón Bolívar también fallece de TBC, María Luisa Gabriela de Saboya, Reina Consorte de España y primera esposa de Felipe V fallece a los 25 años en 1714, a causa de una Tuberculosis ganglionar, Eleanor Roosevelt, Primera dama estadounidense, esposa del ex - presidente Franklin Delano Roosevelt y activista derechos civiles, murió el 7 de noviembre de 1962 a los 78 años.

En la cultura iberoamericana y Argentina

Excede el propósito de este artículo enunciar todos los involucrados en el mundo iberoamericano, sin embargo ya he mencionado a Simón Bolívar, personajes importante si los hay en la historia de América, también merece un comentario la señora Isabel Flores de Oliva más conocida como Santa Rosa de Lima O. P. (Lima, Virreinato del Perú, 20 de abril de 1586 - Ibídem, 24 de agosto de 1617) fue una mística cristiana terciaria dominica canonizada por el papa Clemente X en 1671, Santa Rosa de Lima fue la primera en recibir el reconocimiento canónico de la Iglesia católica y proclamada excelsa patrona de Lima, Además, es patrona de institutos educativos, policiales y armados: las Fuerzas Armadas de la Argentina entre otros, en virtud de la enfermedad que le produjo la muerte, es santa patrona de los tuberculosos.

En el lecho de muerte, Gonzalo de la Maza hizo retratar el rostro de Rosa. A su efecto llamó al pintor italiano Angelino Medoro, quien realizó el primer testimonio de su apariencia física (Fig.8)



Fig.8 Retrato póstumo de Santa Rosa, lienzo del artista italiano Angelino Medoro. Fue pintado pocas horas después del fallecimiento de la santa limeña, el 24 de agosto de 1617

La Tuberculosis ha sido una de las enfermedades que tal vez haya infundido más que ninguna otra la musa inspiradora tanto de literatos, artistas en todos sus facetas como he expresado anteriormente en la Europa del Siglo XVIII y XIX, y Latinoamérica no ha estado ajena a esto como tampoco la Argentina, la pregunta es ¿porque?, me lo he preguntado varias veces e intentado encontrar la respuesta leyendo varios artículos y adhiero al concepto de Adrián Carlos Alfredo Carbonetti, las características particulares de esta enfermedad, de tipo crónica, sin tratamiento efectivo, el aislamiento, el verse imposibilitado de poder valerse por sí mismo la persona, el hecho de ir "muriendo de a poco o paulatinamente", esa adinamia, el rechazo social –en la actualidad lo vemos con los pacientes que atendemos a diario en el hospital, donde la vergüenza sale de sus ojos- la miseria y la pobreza asociada en muchos casos (porque en realidad la historia enuncia a los "famosos" que la padecieron), todo este sufrimiento lo han plasmado en su arte, creo en lo personal como una forma de expresar el dolor ajeno y propio.

En Argentina, podemos encontrar obras literarias, tangos en donde la TBC es parte o el todo en su argumento. Evaristo Carriego (1883-1912), diría Borges de él: Carriego fue el hombre que descubrió las posibilidades literarias de los decaídos y miserables suburbios de la ciudad: el Palermo de mi infancia. Su carrera siguió la misma evolución del tango: arrollador, audaz y valeroso al principio, luego convertido en sentimental. Su vida breve: muere a los 29 años, el 13 de octubre de 1912, tísico.

Florencio Sánchez, (1875-1910) el gran dramaturgo Uruguayo, con larga trayectoria en Argentina, tuvo como temas preferidos para sus obras de teatro la vida proletaria, la familia, el conventillo, los inmigrantes, representó diversos tipos sociales en ambas orillas del Río de la Plata, mostrando miserias y esperanzas del mundo del trabajo a través de la vida cotidiana de sus personajes. Los derechos de la salud se estrenó el 4 de diciembre de 1907, en Buenos Aires, la

historia se ubica en dicho año, la protagonista, Luisa está infectada de tuberculosis.

Florencio Sánchez enfermo de tuberculosis, muere a las 3 de la madrugada del 7 de noviembre de 1910 en el Hospital de Caridad «Fate Bene Fratelli» de Milán (Italia).

Boquitas pintadas, obra del escritor argentino Manuel Puig, publicada en 1969, llevada al cine por el director Leopoldo Torre Nilsson en 1974, cuenta la historia del donjuan Juan Carlos Etchepare, vinculado, fundamentalmente con tres mujeres, en un momento de la trama Juan Carlos debe internarse en Córdoba porque ha contraído tuberculosis, comienza una formidable exposición de las relaciones humanas y el valor de los lazos afectivos.

En el tango, particularmente, la tuberculosis es un tema recurrente, casi siempre relacionado con la pobreza y las malas condiciones de trabajo de las mujeres jóvenes. Cátulo Castillo lo plasma de manera magistral en "Caminito del taller", estrenado en 1926 por otro talento: Carlos Gardel, algunos fragmentos de la letra dicen:

¡Pobre costurerita! Ayer cuando pasaste
envuelta en una racha de tos seca y tenaz,
como una hoja al viento, la impresión me dejaste
de que aquella tu marcha no se acaba más.

Caminito al conchabo, caminito a la muerte,
bajo el fardo de ropas que llevás a coser,
quién sabe si otro día quizá pueda verte,
pobre costurerita, camino del taller.

Alberico Spatola, compone "El Bacilo", Tango Criollo (Fig.9)



Fig.9 El Bacilo

"Griseta", este tango abunda en referencias a figuras románticas de la literatura francesa de la época y su protagonista, que llegó de París a Buenos Aires, vive en un barrio pobre y pasa sus días de champán y cocaína en un cabaré hasta que muere joven y tuberculosa. Se estrenó en 1924 con música de Enrique Delfino y letra de José González Castillo, he aquí un fragmento.

Francesita,
que trajiste, pizpireta,
sentimental y coqueta
la poesía del quartier,
¿quién diría
que tu poema de griseta
sólo una estrofa tendría:
la silenciosa agonía
de Margarita Gauthier?

Luis Rubinstein plasma su verso en 1943, con el tango "Ya sale el tren", donde expresa claramente el desenlace final de la amada a consecuencia de la "tos", seguramente por tuberculosis.

Ya sale el tren...
El humo pinta el cielo,
Y en el andén
Agito mi pañuelo.

Ruedas que rechinan
Con la angustia del adiós.
Y ella, mi muñeca
Que se ahoga con su tos.
Se va en el tren
Mi pobre novia enferma...
Mi corazón
Se muere en el andén

Existe muchas muestras en la música y literatura de nuestro país y Latinoamérica donde la tuberculosis se halla presente, he querido evidenciar de una manera muy escueta algunos ejemplos, se desvirtuaría la razón de este artículo, sin embargo considero importante que el lector tome conocimiento de como esta enfermedad ha ejercido un rol relevante en la sociedad desde tiempo muy lejanos y como artistas de diferentes géneros y latitudes buscaron la forma de plasmarlo.

Bibliografía

1-Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma 2004; 4 (1) : 46-48 .La Tuberculosis a través de la historia José Neyra Ramírez.

2-Rothschild B, Martin L, Lev G, Bercovier H, Bar-Gal G, Greenblatt C, Donoghue H, Spigelman M, Brittain D, Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present, Clin Infect Dis, volumen 33, pgs. 305-11 (2001)

3-Herzog H. History of tuberculosis. Respiration. 1998; 65 (1): 5-16.

4- Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Vol. 98 (Supl.I) Enero 2003.

5- La tuberculosis en la historia. María José Báguena Cervellera. Profesora titular de Historia de la Ciencia Universitat de Valencia. An. R. Acad. Med. Comunitat Valenciana.

6-Tuberculosis y Literatura - María Elena González-Iglesias /María Garrido-Carballo/Rosa María Prol-Cid/Josefa Rodríguez-Araujo 2006

7-Tuberculose – Aspectos históricos, realidades, seu romanticismo e transculturacao. José Rosemberg -Boletim de Pneumologia Sanitária Vol. 7, N° 2 – jul/dez – 1999

8-CARBONETTI, Adrián Carlos Alfredo. La tuberculosis en la literatura argentina: tres ejemplos a través de la novela el cuento y la poesía. Hist. cienc. saude-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 479-492, Feb. 2000

9-Jiménez, Wilfredo: La pasión de Florencio Sánchez. Buenos Aires: Losange, 1955

10-Báguena Cervellera, María José. La Tuberculosis y su historia.

11-Todotango.com

12- Gonzalez Montaner, L.J - Tuberculosis



REGLAMENTO DE PUBLICACION

Misión

Una de las misiones de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires (STNBA) es promover la comunicación y la colaboración entre individuos y organizaciones que se dedican a la Neumonología y sus ramas afines.

La revista Tórax es un mecanismo para cumplir este objetivo promoviendo la enseñanza, investigación y divulgación de conceptos y conocimientos relacionados con la especialidad, publicando artículos científicos y distribuyéndolos entre los profesionales e Instituciones interesadas.

El número mínimo de publicaciones será de 2 (dos) al año, pudiendo agregarse una publicación más en el año en que se realice el Congreso de la Sociedad, conteniendo los resúmenes de los Trabajos Científicos presentados en el mismo.

Los resúmenes publicados en éste número especial podrán volver a ser considerados para su publicación en forma completa a solicitud del/los Autor/es o a instancias del Comité Editor en los números posteriores.

Las políticas editoriales son establecidas por el Editor en Jefe y el Editor Asistente con la colaboración del Comité Editorial.

Dichas políticas estarán sujetas a la revisión por la Comisión Directiva de la STNBA.

Tipo de Artículos

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

Artículos científicos. Estos son artículos emanados de investigaciones originales y que no han sido previamente publicados, en forma parcial o total, en otra revista científica. La presentación de la información en reuniones científicas, congresos, seminarios técnicos o en la prensa, no impide que sean considerados para su publicación en la revista. Los artículos científicos estarán

limitados a una extensión de 20 (veinte) páginas a doble espacio, incluyendo tablas y figuras, debiendo indicarse si se cumplieron los aspectos bioéticos que correspondan Ej. Cumplimiento del consentimiento informado.

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

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

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

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

Imágenes en Neumonología. Se publicarán Imágenes radiológicas, topográficas, ecográficas, etc. Que

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

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

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

Presentación de los Artículos

a- Los artículos deberán ser enviados solamente a revistadeltorax@stnba.org.ar como archivo adjunto.

b- Deberán ser escritos exclusivamente en idioma español, letra Arial 12 a doble espacio.

c- Deberán contener nombre, apellido, dirección y teléfono del/los autor/es así como una dirección de correo electrónica de contacto.

d- En el cuerpo del e-mail constará el tipo de artículo, el título completo, los autores y la Institución de referencia.

e- Los artículos enviados serán devueltos por el Comité Editor tantas veces sea necesario para las correcciones pertinentes.

f- El Comité Editor comunicará por vía electrónica a la dirección de e-mail de referencia la aceptación o no del artículo para su publicación en un término no mayor a 15 (quince días) de haberlo recibido para su consideración.

g- Las decisiones del Comité Editor son inapelables.

h- Las abreviaturas, siglas y símbolos sólo emplearán abreviaturas estandarizadas.

i- La Bibliografía debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Las referencias se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparezcan en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el

tercero será seguido de la expresión et al. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus (la lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en bastardilla. En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices.

1-American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7

2-West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Thorax 2000; 55:987-99.

j- Las Tablas y gráficos, deben ser comprensibles por sí mismos, tener un título explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias irán al pie. Deberán ser realizadas con la herramienta TABLA y no con líneas divisorias, en particular cuando se emplean columnas.

k- Las Figuras (dibujos o fotografías) han de permitir una reproducción adecuada y contar con una leyenda explicativa.

