

REVISTA del TÓRAX

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



El nacimiento de Venus (1482), Sandro Botticelli, Galeria Uffizi, Florencia



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Sarmiento 834 - Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires

Teléfono: 2914313423 - Mail Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

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

Índice

5. Editorial

Jorge Draghi

6. Información para pacientes

¿Porqué me vacunaré contra la gripe?

8. Artículos de opinión

Tuberculosis 2024: ¿hemos avanzado?

12. Artículos de Investigación Clínica

Estudio piloto de fase 2, para el tratamiento del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos no hospitalizados con Rilematuvir

17. Caso Clínico

19. Up Date

Algoritmo para evaluar disnea en guardia

Exacerbaciones agudas en el paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa

27. 26° Congreso STNBA

Programa Completo



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Sarmiento 834 - Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires

Teléfono: 2914313423 - Mail Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

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

REVISTA del
TÓRAX
de la Provincia de Buenos Aires

Comisión Directiva 2022-2024

Presidente

Jorge Draghi

Vicepresidente

Sebastián Gando

Secretario

Artemio García

Tesorero

Julio Sillio

Vocales

Sebastián Ferreiro

Carolina Cattáneo

Tulio Papucci

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Eduardo Giugno

SUBEDITORA

Gabriela Tabaj

EDITORES

Alberto López Aráoz

Andrés Echazarreta

Cristina Gaitán

Cristina Borrajo

Rosana Morales

Beatriz Martinez

Ariel Manti

Fernando Inza

Tulio Papucci

Carlos de la Vega

Virginia Dalesandro

Patricia Cobello

Pablo Tentoni

Claudia Salerno

Pedro Chedrese

Juan Ditondo



**SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMOLOGÍA DE LA
PROVINCIA DE BUENOS AIRES**

STNBA: Sarmiento 834 - Bahía Blanca - Provincia de Bs. As.

Horarios de atención: de Lunes a Viernes de 9 a 12 hs

Teléfono: 2914313423 -

Mail Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

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

Editorial



XXVI Congreso Provincial de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires
2 al 4 de mayo 2024. Biblioteca Rivadavia. Bahía Blanca

Estamos cursando la etapa final de la organización de nuestro Congreso y estamos muy satisfechos, no solo con la propuesta Científica que abarca una importante diversidad de temas sino también con la participación de Residentes de nuestra especialidad y expositores de diferentes áreas como Cardióloga/os, Otorrinolaringóloga/os, Gastroenteróloga/os, Cirujana/os del tórax, Enfermera/os, Kinesióloga/os y Técnica/os. Tomamos la decisión de incorporar dentro del espacio de Cursos Pre Congreso las Técnicas en Neumonología como un paso importante en el camino hacia la concreción de la Tecnicatura de la especialidad.

Hemos hecho un gran esfuerzo para costear traslados, alojamientos, descuentos en restaurantes y bares de la ciudad, no solo para disertantes y Comité Científico sino también para ganadores de la Jornada de Residentes realizada en la ciudad de La Plata durante el año 2023.

Agradezco al Comité Científico encabezado por el Dr. Eduardo Giugno secundado en la coordinación por Gabriela Tabaj, Andres Echazarreta, Ariel Manti, Cristina Gaitan, Carlos de la Vega (h), Alberto Lopez Araoz, Silvana Marquez, Verónica Outon, Virginia Dalessandro, Julio Silio, Domingo Palmero,

Daniel Schonfeld, Nahim Chedrese, y a las autoridades de Mesa y Consultores.

En esta oportunidad la organización operativa de este Congreso la asumimos Jorge Draghi, Artemio García y Julio Silio, la Secretaria Ejecutiva Claudia Tognozzi, el apoyo de nuestra Comisión Directiva acompañados por el Sr. Jorge Agesta cuyo profesionalismo fue de inestimable ayuda. Y sin olvidarnos de Muriel Cabrera y Paula Bambill en página y redes respectivamente.

La ciudad de Bahía Blanca ha recibido la realización de este Congreso con gran expectativa y a través de su Intendente el Sr. Federico Susbielles ha puesto a nuestra disposición el trabajo de su Instituto Cultural y Secretaría de Turismo (participación, difusión, shows y recorridos turísticos), la Asociación de Hoteles, Bares y Restaurantes de la ciudad, Bahía Blanca Plaza Shopping (charlas a la comunidad) Diario La Nueva Provincia, Asociación de Trabajadores de la Sanidad Argentina filial Bahía Blanca, y el Consorcio del Puerto de Bahía Blanca y demás actores del ámbito de la Salud de la ciudad tanto públicos como privados.

Por eso esperamos ver a todos y todas en nuestra ciudad.....quedan ustedes invitados al XXVI Congreso de Nuestra Sociedad:

“ Soplan Buenos Aires , en Bahía Blanca”

Dr. Jorge Juan Alfredo Draghi
Presidente de la STNBA

¿Porqué me vacunaré contra la gripe?

Eduardo Giugno

Médico Neumonólogo

Las enfermedades infecciosas respiratorias son prevalentes y responsables de internaciones, consultas en emergencias y mortalidad en nuestro país. Una medida eficaz para prevenirlas es la vacunación, sobretodo la vacunación antigripal y neumocócica. Nos ocuparemos de la primera.

La gripe es una enfermedad respiratoria contagiosa causada por el virus de la influenza. Se transmite a través de la tos, estornudos, risa y al hablar o estar en contacto cercano.

Los síntomas principales son: fiebre, dolor de garganta, dolor corporal, congestión nasal, tos y expectoración. También puede producir neumonía o agravamiento de enfermedades cardíacas o respiratorias preexistentes.

Me vacunaré porque puede prevenir la gripe (no en todos los casos), pero si disminuye la gravedad del cuadro. La vacuna está compuesta por virus inactivos y hay que vacunarse anualmente, ya que los virus mutan en su estructura y la inmunidad que produce es menor al año.

Deben vacunarse:

- Personas mayores de 65 años
- Menores de 65 años con riesgo de complicaciones: niños y adultos con enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, pacientes oncológicos,

- inmunosuprimidos o pacientes trasplantados.
- Mujeres embarazadas
- Trabajadores de la salud y estudiantes de las ciencias médicas
- Trabajadores de los cuerpos y fuerzas de seguridad.
- No deben vacunarse los alérgicos al huevo a alguno de los componentes de la vacuna.

Tuberculosis 2024: ¿hemos avanzado?

Dr. Domingo Palmero

Instituto de Tisioneumonología Vaccarezza (UBA)

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta a los animales de sangre caliente, de aparición muy anterior a la del hombre (2-3 millones de años) y que coevoluciona con nuestra especie desde los primitivos homínidos¹. Con una incidencia mundial de 10,6 millones en 2022, fallecieron 1,3 millones de personas por una enfermedad para la cual existe un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz². En Argentina, la incidencia de la TB viene ascendiendo desde 2012, con un mayor pico luego de la pandemia COVID-19. En 2023 se notificaron 14.914 casos totales (tasa: 32/100.000 habitantes, 62,8% concentrados en el AMBA) y la mortalidad se mantiene estable 733 casos en 2023. Respecto del informe anterior, los casos totales aumentaron 18,6%³. Y, paradójicamente a esta situación epidemiológica nacional y mundial, vamos a referirnos a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB y TB drogorresistente (TB-DR) que, evidentemente no influyen en la pretendida "eliminación de la TB". ¿Porqué?

Vamos primero a los avances y luego a las disquisiciones sobre su escasa incidencia en la tendencia estable-creciente de la TB.

Desde Roberto Koch hasta la fecha se sigue usando la baciloscopia como herramienta diagnóstica básica por ser un método relativamente sencillo y económico, aunque es necesario personal entrenado y motivado para efectuarla (téngase en cuenta que observar 100

campos microscópicos lleva 20 minutos, más la preparación de laboratorio y, por supuesto, el ojo entrenado del observador). Una limitante de este método es su baja sensibilidad, se requieren de 5000 a 10.000 bacilos/mL de muestra para que tenga 50% de posibilidades de ser leída como positiva⁴. Téngase en cuenta que por el método de Ziehl Neelsen detectamos BAAR (bacilos ácido alcohol resistentes), que pueden tanto ser *Mycobacterium tuberculosis* como micobacterias no tuberculosas y, para un ojo no entrenado, existen varias bacterias que toman la coloración y pueden confundirse con el bacilo de Koch (*Nocardia*, por ejemplo).

Desde fines del siglo XX, la biología molecular ofrece métodos de diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad, como la PCR pero que requerían un laboratorio o especializado; es decir estaban lejanos del punto de atención del paciente (PAP). Recién con la aparición de los métodos moleculares rápidos a finales de 2010 se concretó la posibilidad de diagnosticar la TB y la existencia de sensibilidad o resistencia a rifampicina rápidamente y con una operatoria sencilla a nivel del PAP⁵. El primer método fue el GeneXpert MTBRIF®, que efectúa el procedimiento en 2 horas, obteniendo detección del *M. tuberculosis complex* a partir de concentraciones tan bajas en la muestra como 130 bacilos/mL (compárese con la sensibilidad de la baciloscopia). La versión Ultra del método aumentó la sensibilidad a menos de 30 bacilos/mL, igualando la capacidad de detección del cultivo, con la diferencia de la velocidad de obtención de resultados (2 horas vs un mínimo de 30 días para cultivos automatizados en medio líquido)⁶. Con los años han surgido nuevos métodos rápidos que detectan resistencia a rifampicina e isoniacida (INH) y han llenado la brecha de la detección de la TB monorresistente a INH⁶. En la actualidad, se recomienda el testeo de todos los pacientes que inician tratamiento para un perfil de resistencia mínimo (rifampicina o rifampicina más isoniacida, según el método molecular rápido empleado). Esta estrategia de testeo universal permitiría un diagnóstico más precoz de la TB (por la alta capacidad de detección) y de la TB-DR, el tratamiento inmediato y la disminución de la transmisión de la enfermedad⁶.

Entonces: hemos pasado de un método de detección rápido pero poco sensible e inespecífico como la baciloscopia a métodos moleculares disponibles a nivel del PAP, rápidos, sensibles y específicos. El

inconveniente inicial es el costo, pero si tomamos en cuenta el retardo temporal que significa diagnosticar por baciloscopia (es decir, dada la alta carga bacilar necesaria para que sea positiva significa que diagnosticamos casos avanzados, con sus implicancias clínicas y epidemiológicas) es altamente costo-beneficioso. Estas técnicas moleculares, que son el estándar diagnóstico en países desarrollados, se incorporan lentamente en los que no lo son y que albergan a la mayoría de los casos de TB en el mundo. Pero tenemos más novedades aún en el diagnóstico de la TB y es la "reemergencia" de un viejo método como es la mini-radiografía (Abreugrafía), muy en boga en 1950-1970. Con una diferencia: en los 50's se hacía masivamente, dada la alta incidencia de TB; en la actualidad va dirigido al diagnóstico de la TB subclínica^{7,8,9} (asintomática, pero detectable radiológicamente y por los métodos moleculares rápidos) en poblaciones de mayor riesgo (denominados grupos priorizados) de padecer TB, que son 17 grupos y se detallan en la figura 16,8. Las tecnologías actuales han modernizado notablemente la detección a través de la radiografía digital y la incorporación de la lectura de imágenes mediante inteligencia artificial (IA) que ofrece, en cuanto a detectar imágenes sospechosas de TB, una precisión similar a la lectura por el radiólogo¹⁰. Resumiendo, estamos llegando a una metodología diagnóstica rápida basada en la búsqueda de casos en poblaciones de riesgo o priorizadas, que podría sintetizarse en una instalación (ya sea fija o móvil) en el que en un primer compartimento se haga una encuesta dirigida buscando información clínica, si esta es compatible con TB, la persona pasaría a un segundo compartimento con un equipo de rayos digital y lectura por IA y, si la imagen es sospechosa de TB, en un tercer compartimento se efectuaría un método molecular rápido. En caso de positividad, se referiría al paciente al sitio de tratamiento más cercano a su domicilio⁶. Un diagnóstico precoz de TB en pacientes asintomáticos disminuiría el riesgo de infecciosidad, contribuyendo al control de la enfermedad.

Figura 1: Grupos priorizados para la búsqueda de tuberculosis⁶

1. Contactos estrechos de casos de TB
2. Personas viviendo con VIH (PVV)
3. Personas privadas de libertad (PPL)
4. Agentes penitenciarios
5. Diabetes
6. Silicosis
7. Inmunodepresión farmacológica
8. Niños y adolescentes
9. Adultos mayores

10. Trabajadores de la salud
11. Antes tratados
12. Personas con lesiones fibróticas ("seculares") en la Rx
13. Sin techo ("homeless")
14. Comunidades urbanas y rurales en la pobreza y/o de difícil acceso
15. Comunidades aborígenes
16. Migrantes
17. Refugiados

Respecto del tratamiento de la TB pansensible, poco se ha avanzado desde los estudios de Fox, Mitchinson y Grosset en los 70's, que marcaron el comienzo del tratamiento "acortado de 6 meses" de la TB con nuestras conocidas cuatro drogas (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) y que se ha usado por más de 50 años sin hallar un esquema que sea no inferior. Pero, el resurgimiento del interés por la rifapentina (una rifamicina de larga vida media) ha dado origen a un régimen modificado de 4 meses consistente en una fase inicial con isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida, seguida por una fase de continuación de 2 meses con isoniacida, rifapentina y moxifloxacina; la rifapentina se utiliza en dosis de 1200 mg/d, el resto de los fármacos en sus dosis usuales¹¹.

Rápidamente, OMS recomendó este régimen más corto que el tradicional de 6 meses, pero solamente para formas de TB pulmonar pansensible, en mayores de 12 años, con más de 40 kg de peso corporal y si el paciente es VIH positivo, con CD4 > 100/uL¹². En la medida que la rifapentina se incorpore al vademécum del Programa Nacional de Tuberculosis, es un interesante esquema, dado que cuanto más breve es un tratamiento, menor es la tasa de pacientes perdidos al seguimiento. Recordemos el tratamiento de la infección latente con 12 tomas de isoniacida y rifampicina (una por semana), que se viene recomendando desde hace más de 10 años¹³.

Un estudio muy interesante es el TRUNCATE, que ensayo cuatro regímenes combinando fármacos antiguos, nuevos y repropuestos. Entre ellos, el régimen que combinó bedaquilina, linezolid, isoniacida, pirazinamida y etambutol, logró que 85,7% de los aproximadamente 100 pacientes estudiados, alcanzaran el criterio de curación a las 8 semanas¹⁴. Tal vez sea el inicio de un nuevo tratamiento "super acortado" de la TB pansensible, de solamente dos meses.

Respecto de la TB-DR las novedades son más importantes. En poco más de dos décadas, hemos pasado de un tratamiento de la TB multidrogorresistente (TB-MDR) de 18-24 meses, utilizando inyectables con su inherente toxicidad, a tratamientos de 6-9 meses en base a fármacos orales nuevos y repropuestos. La piedra angular de estos nuevos y altamente efectivos tratamientos es la bedaquilina, potente fármaco bactericida con una larga vida media terminal (superior a los 5 meses); los regímenes que la contienen se mostraron superiores a los estándares de tratamiento¹⁵. Como todo antibacteriano, su uso inadecuado va asociado a la aparición de resistencia que emerge lentamente en la medida que se amplía el uso de tratamientos con bedaquilina. El mecanismo más común es la selección de mutantes resistentes del gen Rv0678, que es una bomba de eflujo que se activa cuando la mutación está presente y expulsa el fármaco del protoplasma micobacteriano; estas mutaciones suelen presentar resistencia cruzada con la clofazimina¹⁶.

Otro nuevo fármaco de gran interés para estos regímenes acortados de tratamiento de la TB-MDR es el pretomanid, fármaco bactericida que también presenta resistencia cruzada con la clofazimina¹⁷. En base a la evidencia publicada, OMS recomendó el tratamiento denominado BPaLMoxi (bedaquilina, pretomanid, linezolid, moxifloxacina) con una duración de 6 a 9 meses y sobre el cual, la experiencia disponible muestra su alta eficacia¹⁸. En las Guías OMS, también se recomienda como tratamiento para la TB monorresistente a isoniacida un régimen de 6 meses con rifampicina, pirazinamida, etambutol y levofloxacina¹⁸.

Como conclusiones de este breve relato, podemos inferir que nos encontramos frente a importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB tanto sensible como drogorresistente. Destacamos la búsqueda de casos en población priorizada, que es una estrategia revitalizada por los equipos de rayos digitales y la IA que apunta a la TB subclínica. Los métodos moleculares rápidos han logrado superar la brecha de la demora diagnóstica que nos imponían los métodos fenotípicos. Hay evidencias que apoyan el uso de tratamientos más cortos y sin inyectables tanto en TB pansensible como TB-DR. Un aspecto para destacar es el concepto que el diagnóstico y tratamiento de la TB debe realizarse en el PAP, dentro del marco de la atención primaria de la salud, dejando los hospitales de

referencia para asesoramiento a distancia y tratamiento de casos difíciles.

En contra de todos estos avances, está el agravamiento sindémico de la endemia TB por la pandemia COVID-19, el aumento de las poblaciones vulnerables relacionado con factores económicos y sociales y la difícil implementación de las nuevas estrategias relacionada con el costo inicial que, una vez superado, será recuperado con creces a través del diagnóstico rápido y el tratamiento específico acortado de la TB.

Bibliografía

- Gutiérrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathog. 2005; 1(1): e5.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín N° 7. Tuberculosis y lepra en la Argentina. 2024. <https://www.argentina.gob.ar/salud/boletin-epidemiologico-nacional>
- Toman K. Tuberculosis: detección de casos y quimioterapia. Preguntas y respuestas. OPS Washington DC. Publicación Científica 392; 1980.
- García Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra DR, Palmero D, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. Pulmonology. 2018;24(2):73-85.
- WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Miller C, Lonroth K, Sotgiu G, Migliori GB. The long and winding road of chest radiography for tuberculosis detection. Eur Resp J. 2017; DOI: 10.1183/13993003.00364-2017.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Mukherjee S, Perveen S, Negi A, Sharma R. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnosics. Tuberculosis (Edinb). 2023;140:102340.
- Kazemzadeh S, Yu J, Jamshy S, Pilgrim R, Nabulsi Z, Chen C, et al. Deep Learning Detection of Active Pulmonary Tuberculosis at Chest Radiography Matched the Clinical Performance of Radiologist. Publicación en línea. <https://doi.org/10.1148/radiol.212213>
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384:1705-18
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2023; 388: 873-87.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Resp J. 2017; 49: 1700387.
- Nguyen TVA, Anthony RM, Bañuls AL, Nguyen T, Vu DH, Alffenaar JWC. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. Clin Infect Dis. 2018; 66 (10):1625-30.
- Nguyen TVA, Nguyen QH, Tien Nguyen TN, Anthony RM, Vu DH, Alffenaar JWC. Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice. Int J Antimicrob Agents. 2023; 62(4):106953.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Estudio piloto de fase 2, para el tratamiento del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos no hospitalizados con Rilematuvir

Anna C Nilsson,¹ John Pullman,² Piotr Napora,³ Kleber Luz,⁴ Anil Gupta,⁵ **Jorge Draghi,**⁶ Ana Karla Guzmán Romero,⁷ Naresh Aggarwal,⁸ Galina Petrova,⁹ Juliana Ianus,^{10*} Leen Vijgen,¹¹ Jane Scott,^{12*} Rekha Sinha,¹⁰ Sarah Rusch,¹¹ Dymphy Huntjens,^{11*} Kristi Bertzos,¹³ Marita Stevens¹¹ para el Grupo de Estudio ROSE .

1Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, SUS Malmö, Universidad de Lund, Suecia; 2 Mercury Street Medical, 300 W Mercury Street, Butte, MT 59701, EE. UU.; 3Centrum Bada Klinicznych, 4 Jana Długosza, 51-162 Wrocław, Polonia; Universidad Federal de Rio Grande do Norte, Campus Universitário - Lagoa Nova, Natal - RN, 59078-970, Brasil; Albion Finch Medical Centre, 1620 Albion Road, Suite 106, Etobicoke, ON, M9V 4B4, Canadá; Centro de Investigación Clínica Aplicada, Hospital Regional Español, Estomba 571, B8000 Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina; 7RM Pharma Specialists, Amores 734, Col del Valle Centro, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México, CDMX, México; 8Aggarwal and Associates Limited, 490 Bramalea Road, Brampton, ON, L6T 0G1, Canadá; 9Universidad de Trakia, 6015 Студентски град, Stara Zagora, Bulgaria; 10Janssen Pharmaceuticals, 1125 Trenton Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, EE. UU.; 11Janssen Investigación y Desarrollo, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Bélgica; 12Janssen Global Services, 50-100 Holmers Farm Way, High Wycombe, Buckinghamshire, HP12 4EG, Reino Unido; 13Janssen Global Services, 200 Tournament Drive, Horsham, PA, EE. UU.

Abstracts**Objetivos**

El virus respiratorio sincitial (VRS) puede causar una carga de salud sustancial en adultos de alto riesgo. Se evaluó el efecto antiviral, los resultados clínicos y la seguridad de un inhibidor de la fusión del VRS de molécula pequeña, rilematovir, en adultos infectados por el VRS no hospitalizados.

Métodos

En este estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (NCT03379675), se aleatorizó a pacientes ambulatorios adultos positivos para VRS 5 días desde el inicio de los síntomas 1:1:1 para recibir rilematovir 500 mg, 80 mg o placebo una vez al día durante 7 días. El efecto antiviral se evaluó mediante las estimaciones de la carga viral (VL) del ARN del VRS y de Kaplan-Meier (KM) del tiempo hasta la LV indetectable. El curso clínico se evaluó mediante estimaciones de KM de la mediana de tiempo hasta la resolución (TTR) de los síntomas clave del VRS evaluados a través de los resultados informados por los pacientes.

Resultados

Los pacientes positivos para VRS (n = 72) fueron aleatorizados, 66 tenían infección confirmada por VRS y recibieron rilematovir 500 mg (n = 23), 80 mg (n = 21) o placebo (n = 22). El cambio medio desde el inicio en la VL DE ARN del VRS fue similar entre los pacientes tratados con 500 mg u 80 mg de rilematovir o placebo. La estimación de la media del tiempo transcurrido hasta la primera LV indetectable confirmada fue de 5,9, 8,0 y 7,0 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente. En los pacientes con inicio de síntomas 3 días, estos fueron 5,7, 8,1 y 7,9 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo respectivamente. La estimación de la media de TTR de los síntomas clave del VRS fue de 7,1, 7,6 y 9,6 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente; y en pacientes con inicio de síntomas 3 días (mediana 8,0, 7,6 y 11,8 días, respectivamente).

Conclusión

El uso de rilematovir sugiere un posible beneficio clínico en adultos infectados por VRS.

Registro de prueba

Este estudio está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT0337967)

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un patógeno contagioso de la temporada de invierno que causa 64 millones de infecciones respiratorias agudas cada año en niños y adultos.¹ El impacto de la infección por VRS en

adultos es cada vez más reconocido, y se estima que ocurre anualmente en el 3-7% de los adultos mayores (de 65 años) y en el 4-10% de los adultos de alto riesgo.² Si bien las pruebas de VRS en el ámbito hospitalario son adecuadas, siguen siendo limitadas entre los pacientes ambulatorios, lo que indica la carga de enfermedad subestimada en esta población.³ En los EE.UU., se estima que >177 000 hospitalizaciones y 14 000 muertes son atribuibles al VRS en adultos >65 años anualmente,² lo que resulta en una alta carga económica.⁴ La gravedad de la infección entre los adultos aumenta con la edad, y el riesgo relativo de un resultado grave (hospitalización, neumonía) aumenta significativamente en los adultos infectados por el VRS 75 años.⁵

En la actualidad, las terapias contra el VRS solo tratan los síntomas de la enfermedad, que incluyen oxígeno suplementario, líquidos intravenosos y broncodilatadores.⁶ No hay vacunas ni antivirales aprobados para la prevención o el tratamiento de la infección por VRS en adultos, aunque la ribavirina se ha utilizado en adultos inmunocomprometidos infectados por VRS con resultados variables.⁷ La falta de intervenciones autorizadas contra el VRS presenta una necesidad insatisfecha de antivirales específicos para el VRS en fase de investigación, con varios inhibidores de moléculas pequeñas en desarrollo.⁸⁻¹¹ Hasta la fecha, ningún fármaco ha demostrado eficacia clínica.

El rilematovir (JNJ-53718678) es un inhibidor de molécula pequeña específico del VRS que se une a la glicoproteína de fusión en su conformación previa a la fusión, bloqueando la fusión de la membrana viral y la membrana plasmática de la célula huésped, lo que previene la infección viral de las células epiteliales del huésped.¹² Rilematovir mostró actividad antiviral y seguridad en un estudio de fase 2a controlado con placebo en adultos sanos de 18 a 45 años de edad que se sometieron a una provocación con VRS (NCT02387606).¹³

Se ha informado de una ventana de 3 días entre el inicio de los síntomas clínicos después de la infección por VRS y la carga viral máxima (VL) en individuos inmunocompetentes, lo que sugiere que el tratamiento antiviral contra el VRS requiere un inicio temprano para tener éxito.^{14,15} En el tratamiento de la enfermedad, la VL del VRS no se establece como un marcador sustituto de la eficacia clínica, ni ofrece una ventaja sobre los criterios de valoración clínicos debido a los cambios en

ambos que ocurren durante el mismo curso de tiempo. Sin embargo, los cambios en la VL del VRS pueden ser informativos para los estudios tempranos de fase 2 de rango de dosis.¹⁶

Los objetivos clínicos del tratamiento del VRS incluyen la mejoría de los síntomas y la reducción de la progresión a la enfermedad grave y las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Al igual que con la influenza, una herramienta validada de resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés), como el cuestionario de resultados informados por el paciente (RI-PRO, por sus siglas en inglés) y el cuestionario de intensidad e impacto de la infección respiratoria (RiiQTM, por sus siglas en inglés), que permita la evaluación integral de los síntomas del VRS, sería beneficiosa para la investigación clínica.¹⁷

Este estudio de fase 2a (NCT03379675) fue el primero en evaluar el efecto antiviral, los resultados clínicos (a través de medidas PRO) y la seguridad de rilmantovir en adultos no hospitalizados diagnosticados con infección por VRS dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en adultos no hospitalizados diagnosticados de infección por VRS en 28 centros. El protocolo del estudio fue revisado por un comité de ética independiente o una junta de revisión institucional en cada centro.

Pacientes

Los pacientes elegibles fueron pacientes ambulatorios de 18 años con enfermedad respiratoria aguda y un diagnóstico de VRS por reacción rápida en cadena de la polimerasa (PCR) dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Los pacientes con comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, insuficiencia renal crónica) también fueron elegibles para la inscripción en el estudio. Tanto las personas con comorbilidades como los adultos mayores de 65 años se definieron como de alto riesgo de progresión de la enfermedad, y en adelante se denominaron adultos de alto riesgo) (Supplemental Materials (solo en la web) p 2–3).

Procedimientos

El estudio comprendió una visita de cribado/basal, un

periodo de tratamiento entre los días 1 y 8 y un periodo de seguimiento entre los días 9 y 28 [± 3] (figura 1).

El VRN RNA VL en las secreciones nasales se midió en un laboratorio central (Viroclinics-DDL, Países Bajos) mediante un ensayo cuantitativo de RT-PCR en muestras de hisopo de cornete medio, recogidas en el cribado, todos los días de tratamiento y en los días 14 y 21. Además, para los pacientes que seguían sintomáticos en el día 8, se recogieron hisopos diarios entre el día 9 y el día 13 hasta que el sujeto se volvió asintomático o hasta el día 13.

Los síntomas clave del VRS (definidos como: nariz congestionada, dolor de garganta, dificultad para respirar, opresión en el pecho, tos, mucosidad con tos y fatiga) se evaluaron a través de cuestionarios PRO (RI-PRO de 32 ítems o escala de síntomas RiiQ TM de 13 ítems) completados en el momento de la selección/línea de base, dos veces al día desde el día 1 hasta el día 14 y una vez al día desde el día 15 hasta el día 21 (Materiales complementarios (solo web) p 5). En las visitas programadas, los pacientes se sometieron a un examen físico, un electrocardiograma (ECG) por triplicado de 12 derivaciones y a la evaluación de los signos vitales y los parámetros de laboratorio.

La secuenciación de nueva generación (Illumina, EE.UU.) del gen F del VRS se realizó en muestras de hisopos de cornete medio basales y seleccionadas después de la línea de base (Viroclinics-DDL, Países Bajos). Los análisis de secuenciación de las cepas de VRS-A y VRS-B se centraron en las 20 posiciones de la proteína F de interés para los inhibidores de la fusión del VRS (posiciones 127, 138, 140, 141, 143, 144, 323, 338, 392, 394, 398, 399, 400, 401, 474, 486, 487, 488, 489 y 517) 18,19 (Supplementary Materials (solo web) p 7).

Resultados

Los criterios de valoración secundarios incluyeron: curso clínico de la infección por VRS evaluado por la duración y la gravedad de los síntomas de la infección por VRS, tiempo hasta la resolución (TTR) de los síntomas clave del VRS (según lo informado a través de la escala de síntomas RIPRO o RiiQTM) en la población de eficacia primaria (ITT-i) y tiempo para volver a la actividad habitual; seguridad y tolerabilidad.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron un total de 72 pacientes, con 24 pacientes aleatorizados a cada grupo (población de seguridad). La población de eficacia primaria comprendió 66 pacientes cuya infección por VRS fue confirmada mediante análisis de PCR: infectados por intención de tratar (población ITT-i) (Supplemental Materials (solo web) Figura A1, p 10). Las características basales fueron, en general, similares entre los grupos (población ITT-i: Tabla 1).

Eficacia clínica

Las estimaciones de KM para la mediana (IC del 90%) TTR de los síntomas clave del VRS fueron más cortas con rilematovir 500 mg (7,1 [5,03; 11,43] días) y 80 mg (7,6 [5,93; 8,32] días) que con placebo (9,6 [5,95; 14,00] días). En los pacientes con inicio de síntomas 3 días, el TTR fue de 8,0, 7,6 y 11,8 días en los grupos de rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente (figura 4B). Por el contrario, las estimaciones de la KM para la mediana de TTR de los síntomas clave del VRS en pacientes con >3 días desde el inicio de los síntomas fueron de 5,1 y 8,5 días para rilematovir 500 mg y 80 mg, respectivamente, y de 5,0 días para placebo. Los adultos de alto riesgo tenían estimaciones de la GC para la mediana de TTR de 15,0 días (rilematovir 500 mg) y 8,2 días (rilematovir 80 mg), mientras que estas estimaciones de la GC no pudieron calcularse para placebo debido al número limitado de pacientes. En adultos sin riesgo alto, el TTR de los síntomas clave del VRS fue de 5,3, 7,4 y 8,9 días en los pacientes que recibieron rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente.

Los AATE fueron notificados por 27 (56,3%) pacientes en el conjunto de análisis de seguridad que habían recibido al menos una dosis de 500 mg (9/24; 37,5%) u 80 mg (18/24; 75,0%) de rilematovir, o placebo (15/24; 62,5%) (Supplemental Materials (solo web) Tabla A1, p 12). Todos los AAET fueron de gravedad de grado 1 (leve) o 2 (moderado), excepto un único TEAE de grado 3 (infección bacteriana) en el grupo de placebo.

Discusión

Este fue el primer estudio piloto de fase 2a para explorar la actividad antiviral, los resultados clínicos, la seguridad y la tolerabilidad de rilematovir a dos niveles de dosis frente a placebo en pacientes ambulatorios adultos infectados con VRS. Se determinó que el cambio medio desde el inicio en la VL DE ARN del VRS fue similar entre los tratados con 500 mg u 80 mg de

rilematovir o placebo. Sin embargo, en la población general de ITT-i, la mediana de la estimación de la KM del tiempo hasta la primera confirmación de la VRN VL DE ARN indetectable se redujo en aproximadamente 1 día en el grupo de rilematovir de 500 mg en relación con el placebo. El efecto fue más pronunciado en la población con inicio de los síntomas 3 días al inicio del tratamiento, con la mediana de la estimación de KM del tiempo hasta la primera VLA de ARN de VRS indetectable confirmada reducida en aproximadamente 2 días en el grupo de rilematovir 500 mg en relación con el placebo. Los títulos de anticuerpos séricos anti-VRS antes o después del inicio del estudio no se determinaron antes ni después de la enfermedad, por lo que no fue posible correlacionar el ARN del VRS con una exposición previa. Al evaluar el curso clínico de la infección, ambas dosis de rilematovir redujeron la mediana de la estimación de la KM de TTR de los síntomas clave del VRS en comparación con placebo en la población general de ITT-i, con una reducción de 2,5 días en el grupo de rilematovir de 500 mg y de 2 días en el grupo de 80 mg. Este efecto también fue evidente en los pacientes con inicio de los síntomas 3 días, con la mediana de la estimación de la MTT reducida en 3,8 días en el grupo de rilematovir de 500 mg y en 4,2 días en el grupo de rilematovir de 80 mg, en relación con el placebo. Estos criterios de valoración secundarios parecen indicar que el tratamiento antiviral temprano puede mejorar los resultados de la enfermedad por VRS. Ambos hallazgos sugieren que, al igual que en el caso de la gripe, los efectos positivos de los antivirales contra el VRS pueden ser mayores cuando se administran en forma temprana en la primera presentación de signos y síntomas clínicos de infección.^{6,14,20} La importancia de la intervención temprana se ve corroborada por los resultados de un estudio de fase 2 controlado con placebo en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (NCT02254408) infectados por el VRS, en el que el inhibidor de la fusión del VRS presatovir no pudo demostrar un efecto antiviral significativo ni reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con inicio de síntomas 7 días; y los análisis posteriores revelaron tendencias hacia tasas reducidas de complicaciones del tracto respiratorio inferior en un subgrupo de pacientes con 4 días de inicio de los síntomas.²¹ Por el contrario, en un estudio de fase 2b de adultos hospitalizados con VRS, una dosis única de 200 mg de presatovir oral no redujo significativamente la LV ni mejoró los resultados clínicos en pacientes aleatorizados dentro de los 5 días posteriores al inicio

de los síntomas.²² Dado que no se han establecido criterios de valoración definitivos de eficacia para los ensayos clínicos que evalúan los tratamientos contra el VRS, las mejoras clínicas en los signos y síntomas del VRS se valoran y recomiendan como criterios de valoración importantes en los ensayos clínicos del VRS.¹⁶ Dado que los síntomas clave del VRS determinan la gravedad de la enfermedad y la carga clínica, se seleccionó su TTR como criterio de valoración secundario y se evaluó mediante la escala de síntomas RI-PRO y RiiQTM. El cuestionario RI-PRO se basó en el FLU-PRO© que previamente demostró validez y confiabilidad en pacientes con influenza, aunque sus 32 síntomas no se reportan todos en adultos con VRS.^{23,24}

Las diferencias frente a placebo en las medias de LS en el cambio desde el inicio en la puntuación de los síntomas clave del VRS fueron mínimas para ambos grupos de dosis de rilematovir. Esto puede explicarse por la inclusión de la categoría de inicio de síntomas (3 o >3 días) como covariable en el modelo.

La aparente estrecha ventana de oportunidad para el tratamiento antiviral desde el inicio de los síntomas pone de relieve el papel del diagnóstico precoz en el establecimiento de un tratamiento eficaz contra el VRS.^{14,25} Las pruebas diagnósticas rápidas y la identificación temprana de patógenos virales pueden conducir a una prescripción óptima de antivirales, una reducción de la presentación repetida para la atención médica, una menor progresión a una enfermedad grave, una mejor administración de antibióticos y la implementación de medidas de control de infecciones para prevenir una mayor transmisión.^{18,26}

Se dispuso de datos pareados de secuenciación basal y posbasal de 36/44 pacientes tratados con rilematovir (conjunto de análisis ITT-i). Dos de estos 36 (5,6%) pacientes, uno en cada grupo de dosis, presentaron sustituciones emergentes de aminoácidos que ocurrieron en las posiciones de la proteína F del VRS asociadas con resistencia in vitro al rilematovir. La sustitución T400I, que se observó en ambos pacientes, es una sustitución asociada a la resistencia a presatovir observada emergente en los estudios de fase 2 de presatovir.¹⁸ La tasa relativamente baja de sustituciones emergentes del tratamiento en las posiciones asociadas a la resistencia observada en este estudio, que comprende una población de pacientes adultos inmunocompetentes infectados por el VRS, está en línea con los datos de los estudios de fase 2 de presatovir que informaron una baja tasa de resistencia

emergente al tratamiento en pacientes adultos hospitalizados infectados por el VRS (1,3%); las tasas fueron más altas en los pacientes inmunocomprometidos infectados por el VRS con trasplante de células madre hematopoyéticas (11,2-20,7%).¹⁸

El rilematovir fue bien tolerado por esta población en ambos niveles de dosis: no hubo muertes ni AATE graves. La mayoría de los EA fueron leves y se resolvieron durante el período de estudio.

Este es el primer conjunto de datos en pacientes ambulatorios adultos infectados por el VRS que sugiere un beneficio clínico potencial en el tiempo hasta la resolución de los síntomas del VRS. En virtud de un protocolo de fase 2a, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que afectó la capacidad de extraer conclusiones finales, especialmente en los subgrupos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio proporcionan los primeros datos que sugieren el beneficio clínico potencial de rilematovir en pacientes ambulatorios adultos infectados con VRS, incluido un número limitado de adultos de alto riesgo. Este estudio proporciona una prueba de concepto del papel de los inhibidores orales de la fusión del VRS en el tratamiento de la infección por el VRS en adultos y conocimientos sobre posibles criterios de valoración en futuros estudios para la terapéutica del VRS. Si bien Janssen Pharmaceuticals ha tomado la decisión estratégica de interrumpir el desarrollo de rilematovir, los datos actuales reflejan la necesidad de una mayor evaluación de los inhibidores de la fusión del VRS solos o en combinación con otros antivirales en el tratamiento de la infección por VRS.

CASO CLINICO

Dra. Jesica Rios "Hospital Antonio Cetrangolo".Vicente Lopez

Se presenta un paciente masculino de 58 años, quien consulta por tos seca persistente de más de 6 meses de evolución, dificultad respiratoria compatible con DCF1.

Antecedentes Personales y Patológicos:

Ex TBQ, 30 P/Y DBT II HTA Ronquidos Somnolencia diurna.

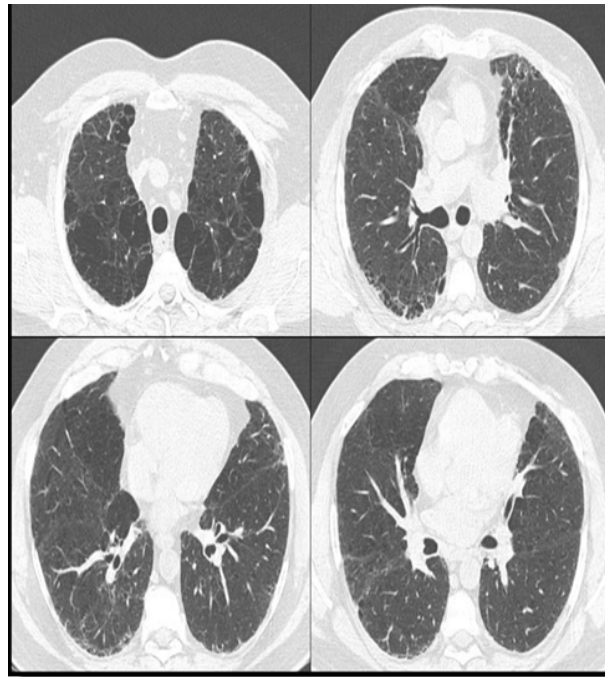
No refiere antecedentes de patología respiratoria o alergológica.

Ocupación: Arquitecto sin exposición a tóxicos.

Exámen Físico: IMC 32. Paciente lúcido. Eupneico .Afebril. Normotenso. auscultación: Ruidos CASI IMPERCEPTIBLES ESTERTORES CREPITANTES DE TIPO VELCROEN BASES, SIN CLUBBING.

Se indica Tomografía de Tórax y Espirometría

	Agosto 2017	Marzo 2018
CVF	3.01 (86%)	2.97 (85%)
VEF1	2.43 (87%)	2.39 (86%)
%	81	81
CVL	3.07 (88%)	2.91 (84%)
TLC	4.36 (74%)	4.35 (74%)
RV	1.29 (60%)	1.44 (67%)
%	30	33
DLCO adj	17.78 (73%)	17.34 (71%)
kCO	4.29 (99%)	4.44 (103%)
PM6M		98%>>84% 473m



Atento a estos estudios se decide realizar biopsia pulmonar por VATS.(sin complicaciones), pensando en posible intersticiopatía.

ENFISEMA y FPI

Se inicia tratamiento con Nintedanib 150mg.cada 12hs.
Programa de rehabilitación respiratoria
Inteconsulta Equipo de trasplante pulmonar

Resoluciones:

El paciente es evaluado para trasplante de pulmón, actualmente en lista ACTIVO
Continúa con nintedanib y oxigenoterapia
Evolución Espirométrica

	Octubre 2018	Octubre 2021	Diciembre 2022
CVF	2,73 (97%)	2,39 (66%)	2,47 (66%)
VEF1	2.28 (83%)	1,90 (65%)	1,97 (66%)
%	83	79	80
CVL	2.93 (85%)	2.38 (66%)	
TLC	4.37 (76%)	3.58 (64%)	4.41 (77%)
RV	1.44 (76%)	1.20 (63%)	1.48 (91%)
%	33	34	40
DLCO adj	13.3 (55%)	8.2 (36%)	7.3 (31%)
kCO	3.54 (82%)	3.13 (78%)	2.78 (70%)
PM6M	98%>>86% 420m	93%>>83% 150m	99%>>90% 390m

Esperamos su opinión sobre screenig, tratamiento y evolución del paciente....

Escribanos.....

Algoritmo para evaluar disnea en guardia

Savador Pace y Eduardo Giugno

Es la dificultad para respirar o la sensación subjetiva de falta de aire . La ATS la define como " un término usado para caracterizar una experiencia subjetiva de molestia respiratorio que está compuesto de sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad "

SINTOMAS, EXAMEN FÍSICO, ENFERMEDADES QUE LA PRODUCEN Y TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Calidad de la disnea	Examen físico	Enfermedades	Tratamiento Sintomático
Hambre de aire	Taquipnea Uso de músculos accesorios	<u>Neumonía</u> EAP TEP EPOC D. Pleural <u>Inhalaciones tóxicas</u>	<u>Oxígeno suplementario</u>
<u>Opresión torácica</u>	Pulso paradojal Posición en trípode	-Asma - Otros cuadros con broncoespasmo	Broncodilatadores inhalados (<u>beta</u> agonista y anticolinérgicos) Corticoides
No alcanzó una respiración profunda		Asma EPOC	Respiración más lenta y respiración con labios entreabiertos
Aumento trabajo respiratorio o esfuerzo para respirar	Pulso paradojal Utilización de músculos accesorios	Asma EPOC Obesidad Cifoescoliosis Guillain- Barré <u>Miastenia Gravis</u>	Entrenamiento de músculos inspiratorios VNI BPAP
Respirando más		Ejercicio <u>Decondicionamiento cardiovascular</u>	Entrenamiento del ejercicio
	Respiración de Kussmaul	Cetoacidosis diabética Acidosis láctica severa	
	Matidez en la percusión	D. pleural Consolidación	
	Hipersonoridad	Neumotórax Enfisema bulloso	
	Estertores	EPID Neumonía Edema pulmonar	
	<u>Roncus</u>	Neumonía Bronquitis	

CAUSAS MAS FRECUENTES DE CONSULTAS EN LA SALA GUARDIA

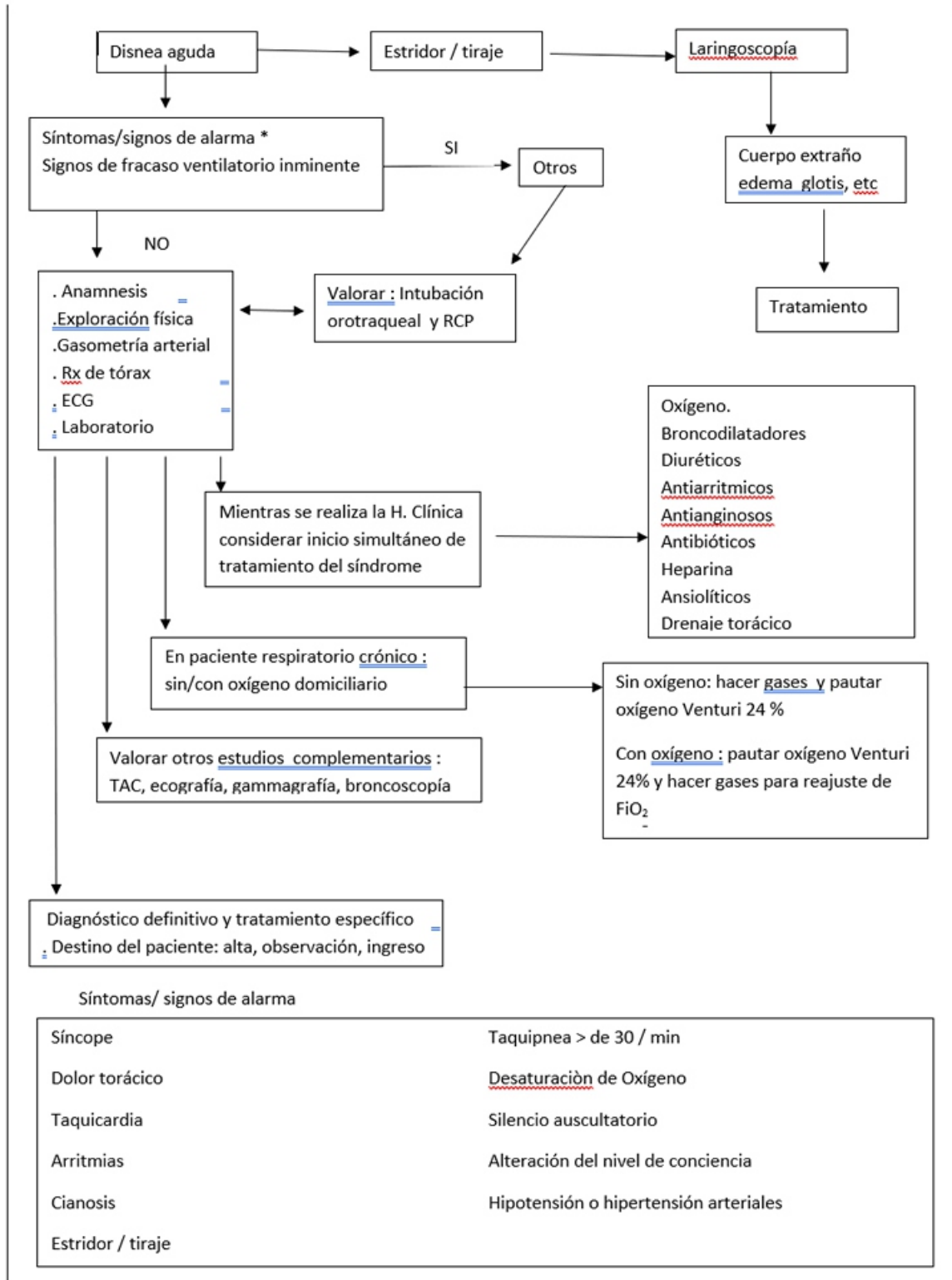
Causas	Cínica	Exploración	Exámenes complementarios
Neumonía	Disnea – tos y expectoración – fiebre- dolor pleurítico – hemoptisis	Taquipnea Crepitantes Frote Disminución del murmullo (derrame)	EAB: hipoxemia <u>Laboratorio</u> : leucocitosis y neutrofilia <u>Rx</u> : condensación - derrame
Crisis asmática	Disnea Tos Expectoración Opresión torácica	Taquipnea Uso de músculos accesorios Sibilancias Silencio auscultatorio((indicador de gravedad)	EAB: según gravedad <u>Rx</u> : normal o hiperinsuflación
EPOC	Disnea Tos Expectoración Opresión torácica	Taquipnea Uso de músculos accesorios Sibilancias – <u>roncus</u>	<u>EAB</u> : hipoxemia-hipercapnia- acidosis <u>Rx</u> : hiperinsuflación – enfisema <u>Laboratorio</u> : leucocitosis (<u>infección bacteriana</u>) Eosinofilia , como marcador NO infeccioso
TEP	Disnea <u>Dolor tóraco</u> Hemoptisis Inestabilidad hemodinámica	Taquipnea Taquicardia Signos de TVP	EAB: normal – hipoxemia Laboratorio: Dímero D elevado <u>Rx</u> : normal , <u>atelectasias</u> laminares, derrame, infarto ECG: taquicardia , sobrecarga derecha aguda (S1 Q3 T3, BRD
Edema Pulmonar Cardiogénica.	Disnea Ortopnea DPN Tos y expectoración rosada.	Taquipnea Ingurgitación yugular Cianosis, palidez, sudoración Hepatomegalia Edemas 3ro y 4to ruido <u>cardíaco</u> , crepitantes bilaterales Sibilancias	EAB: <u>hipoxemia</u> , hipercapnia , acidosis <u>Rx</u> : cardiomegalia , patrón alveolar <u>perihiliar</u> / intersticial, líneas de <u>Kerley</u> Enzimas cardíacas y troponina en IAM
Neumotórax	Disnea Dolor pleurítico homolateral Tos seca	Taquipnea Disminución o abolición del murmullo Disminución vibraciones vocales Timpanismo	EAB: hipoxemia/ hipercapnia <u>Rx</u> : en Inspiración y espiración : línea pleural , colapso, hiperinsuflación y desplazamiento de estructuras .
Derrame Pleural	Disnea Dolor pleurítico homolateral	Taquipnea Disminución o abolición del murmullo Disminución de vibraciones Matidez	<u>EAB</u> : hipoxemia / hipercapnia <u>Rx</u> : línea del derrame / <u>loculación</u>

UP DATE

Bibliografía:

Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumonología. Tercera edición 2016. JJ Cruz Rueda y col. Capítulo 21 Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine por Broadus, V. Courtney.

ALGORITMO DE ACCIÓN FRENTE AL PACIENTE CON DISNEA AGUDA EN SALA DE GUARDIA // Adaptado de JJ. Cruz Rueda y col.



UP DATE

Exacerbaciones agudas en el paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Tabaj Gabriela C, Andini A, Roldán R.

Consultorio Especializado en EPID - Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo
Vicente López, Buenos Aires, Argentina
gabrielatabaj@gmail.com

Introducción

La exacerbación aguda (EA) en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) representa un episodio de deterioro agudo de la función pulmonar que en general motiva el ingreso hospitalario¹. En muchos casos el manejo es dentro de una unidad cerrada, en donde deben tomarse decisiones acerca del tratamiento y soporte ventilatorio.

Podemos identificar dos escenarios clínicos de la EA-EPID: el primero es el caso del paciente con diagnóstico conocido de EPID que presenta una EA y el segundo es la EA como "debut" clínico de una EPID no diagnosticada. Hasta un 29% de los EA se dan en personas sin diagnóstico previo de EPID³.

A nivel de la fisiopatología, el daño alveolar difuso (DAD) de la EA-EPID evoca una injuria pulmonar aguda. Se observa DAD en las autopsias de EA en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) pero también en las enfermedades del tejido conectivo (ETC), neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática y neumonitis por hipersensibilidad (NHS)³.

Con respecto a la epidemiología, la incidencia de EA-FPI es de aproximadamente 41 casos por cada 100.000 personas/año y se estima que el 10% de los pacientes con FPI experimenta una EA en los 2 años siguientes al diagnóstico. La mayor prevalencia se observa en pacientes con FPI avanzada^{1,2}.

A diferencia de lo que ocurre en FPI, en el caso de la

EA en el paciente con EPID no FPI no contamos con definiciones de consenso. Si bien hay escasez de datos epidemiológicos, la incidencia anual estimada de EA en pacientes con NINE idiopática es del 4.2% y en ETC de 1.25 a 3.3% (siendo más frecuente en el paciente con artritis reumatoidea)^{3,4}.

Definiciones de la EA-EPID

Se entiende como exacerbación de una FPI a la ocurrencia de un deterioro respiratorio, clínicamente significativo, sin causa evidente. En el año 2007 se acuñaron los siguientes criterios¹:

1. Progresión de la disnea de menos de un mes de evolución.
2. Presencia de nuevas alteraciones en la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución (e.g. opacidades en vidrio esmerilado bilateral o consolidaciones) sobre un trasfondo de patrón de neumonía intersticial usual o NIU).
3. Exclusión de diagnósticos alternativos (e.g. infección, insuficiencia cardíaca, arritmia, neumotórax o tromboembolismo pulmonar).

Si bien la gran mayoría de los estudios sobre tratamiento se basaron en ellos para definir una exacerbación¹, en el año 2016 se propuso modificar estos criterios, flexibilizando el tiempo de duración del deterioro de la disnea y eliminando la exigencia de exclusión de infección. Es así como actualmente se denomina "exacerbaciones agudas gatilladas" a aquellas que se generan en el contexto de infección, aspiración, posterior a procedimientos y cirugías, y a toxicidad por drogas. Mientras que se reserva el término de "exacerbaciones agudas idiopáticas" a aquellas en las que no identificamos un desencadenante claro².

Definición revisada 2016²:

1. Diagnóstico conocido de FPI
2. Empeoramiento de la disnea en los últimos 30 días
3. Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidaciones nuevas sobre un contexto de NIU (esta definición eliminó el criterio de exclusión de tromboembolismo pulmonar y/o infecciones)

Si bien en el caso de la EA en el paciente con EPID no FPI no contamos con definiciones de consenso, clínicamente se observa un empeoramiento de los síntomas respiratorios de menos de 1 mes de duración con aumento de la producción de esputo, fiebre o síntomas de tipo resfrío. Un parámetro de utilidad es el descenso de la PaO₂/FiO₂ <225 o descenso de la PO₂ mayor de 10 mmHg. En general, los pacientes con patente de NIU son los que presentan mayor riesgo de Ea⁴.

En el paciente con FPI, se han descrito factores de riesgo para EA^{1,2}:

- Enfermedad avanzada (valores bajos de capacidad vital forzada (CVF), capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos, hipoxemia),
- EA previa,
- Sexo masculino,
- Presencia de hipertensión pulmonar,
- Enfermedad coronaria,
- Alto índice de masa corporal (IMC),
- Exposición a niveles altos de ozono y dióxido de nitrógeno (escapes, combustiones, soldaduras),
- Procedimientos quirúrgicos, BAL, criobiopsia.

Independientemente de la enfermedad de base, las exacerbaciones son eventos impredecibles. Se han identificado posibles gatillos^{2,4}:

- Factores intrínsecos: desbalance homeostático epitelial que afecta la diferenciación fibrocítica, polarización inmune de los macrófagos y autoinmunidad (anti proteínas ligando de fosfolípidos)
- Factores externos: polución, microaspiración, infecciones (10-30% de EA-EPID), toxicidad medicamentosa, post BAL, VATS (barotrauma, hiperoxia, estiramiento mecánico, sobrecarga de volumen), embolia pulmonar

Si no se logra identificar un desencadenante, la EA se considera idiopática.

Injuria Epitelial: Durante la EA, la injuria alveolar y la pérdida de la integridad de las células epiteliales desencadenan un aumento de la producción de fibrina y remodelamiento. Esto se ve reflejado en neutrofilia en el

BAL y DAD en la anatomía patológica. Los procesos neutrofilicos se transmiten potencialmente mediante defensinas, las cuales tienen una respuesta incrementada en pacientes con EA-FPI. Las defensinas son péptidos antimicrobianos y citotóxicos dentro de los neutrófilos de los mamíferos, lo que podría conferirle un rol como biomarcador. Los fibrocitos, que de por sí aumentan en la FPI estable, se incrementan aún más durante las EA. Los fibrocitos migran al sitio de injuria diferenciándose en fibroblastos con reparación, remodelación y fibrosis^{1,3,5,6}.

Infecciones: Los pacientes con EA-FPI presentan cambios en el microbioma con aumento de *Campylobacter* sp. y *Stenotrophomonas* sp. y disminución de *Veillonella* sp. comparado con pacientes con FPI estables. Más aún, la mayoría de las EA ocurren en invierno y otoño y la inmunosupresión aumenta el riesgo de EA^{3,7}.

Microaspiración: En análisis post hoc de los estudios controlados con placebo en FPI ninguno de los pacientes que desarrollo EA-FPI recibía tratamiento antiácido. Los pacientes con EA-FPI presentan valores elevados de pepsina en el BAL (aspiración oculta?)^{3,8}.

Evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de EA-EPID

Ante un paciente que se interna por EA-EPID, el primer paso es el intento de identificar algún desencadenante potencialmente tratable como las infecciones o el TEP. La supervivencia es peor en las EA idiopáticas que en las que se identifica la causa. Además, la TCAR aporta información valiosa ya que, por un lado, la extensión en la TC es predictor de pronóstico y además, ante un background de fibrosis en un paciente con SDRA se debe pensar en EPID previa (EA-EPID). En general, se trata de evitar biopsia pulmonar debido a su alto riesgo y escaso valor en la toma de decisiones ulterior.

Si el paciente debuta con una EA, se solicitan auto-Acs con el fin de descartar ETC, vasculitis, e IPAF y si se constatan evidencias de autoinmunidad no debe demorarse el tratamiento inmunosupresor.

Se debe descartar TEP mediante Angio TC o centello V/Q, doppler de MMII ya que los pacientes con FPI presentan mayor riesgo de TVP. Además, solicitar ecodoppler cardiaco y proBNP para identificar la presencia de hipertensión pulmonar y/o insuficiencia cardiaca.

Con el objeto de identificar una potencial infección se solicita hemograma, antígenos urinarios para legionella y neumococo, procalcitonina, PCR para virus (nasal o esputo), cultivos de sangre y secreciones respiratorias. El rol de la broncoscopia es controversial ya que su rédito es en general bajo: solo el 13% de las FBC en EA-EPID arrojan resultados anormales, y un cuarto de los pacientes sometidos a FBC tienen que pasar a UTI luego del procedimiento. En caso de contar con lavado broncoalveolar, enviar a cultivos para bacterias, hongos y micobacterias, además de PCR para virus. En pacientes inmunosuprimidos pedir PCP y Herpes.

Pronóstico

La EA en EPID es un evento amenazante de la vida con una alta tasa de mortalidad (más del 50% pese al tratamiento)^{3,7}. Entre el 35% y el 46% de las muertes en FPI son por EA y la supervivencia media de un paciente con EPID luego de una EA de 1 a 4 meses^{3,9}. La EA cursa con mayor mortalidad en FPI que en otras EPID. Se han descrito factores asociados con mal pronóstico como baja función pulmonar previa, hipoxemia previa, mayor extensión en la TC.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, a la fecha no se cuenta con evidencia de calidad. En general se utilizan en principio antibióticos y esteroides. En EA-FPI, las guías recomiendan el uso de corticoides (recomendación débil, basada en opinión de expertos y reportes retrospectivos)^{1,2}. En general ante un paciente con EA-EPID luego de descartar razonablemente un proceso infeccioso, se indican pulsos de metiprednisolona por 3 días, según los protocolos de cada institución de entre 250 y 500 mg por día^{4,2}.

El pilar terapéutico es el soporte al paciente: cuidados paliativos, tratamiento sintomático (opioides), oxígeno si hay hipoxemia. Se indican antibióticos de rutina, de amplio espectro, que cubran gérmenes intracelulares, y ante la ausencia de evidencia de infección un curso de 7 a 10 días es razonable³.

En pacientes inmunosuprimidos, descartar también infecciones oportunistas. Si el paciente se encontraba en tratamiento con inhibidores de bomba de protones o con antifibróticos, se recomienda mantener el tratamiento

durante la hospitalización.

Conclusiones

Las EA-EPID son eventos amenazantes de la vida con una mortalidad potencialmente alta. Si bien la presentación clínica es similar en el paciente con FPI y aquel con otra EPID no FPI, la EA es más frecuente en los casos con FPI. Debido a la falta de opciones terapéuticas basadas en la evidencia se requieren más estudios en este campo.

Bibliografía

1. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.
3. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 23;4:176.
4. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (2007) 132:214–20.
5. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 180:167–75.
6. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 179:588–94.
7. Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, Iwasaki H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of *Chlamydomydia pneumoniae* infection. *Respirology* (2007) 12:700–6.
8. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* (2013) 1:369–76.
9. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2010) 27:103–10.



XXVI CONGRESO STNBA

2 al 4 de mayo 2024 | Bahía Blanca

XXVI CONGRESO STNBA - BAHIA BLANCA. PCIA. BUENOS AIRES-2024

Jueves 2 de Mayo: CURSOS PRECONGRESO

INFECCIONES RESPIRATORIAS		SINDROME APNEA DE SUEÑO. OXIGENOTERAPIA		TECNICAS DE PRACTICAS EN MEDICINA RESPIRATORIA	
Coordinadores	Dr. Ariel MANTI	Dres: Carlos DE LA VEGA - Rodolfo FUMIS- Verónica OUTON	Disertante	Coordinadora	Dra. Silvana MARQUEZ Mansella
Hora	Tema	Tema	Disertante	Hora	Tema
14:00 a 14:20	Impacto de las infecciones respiratorias en Argentina: Situación actual	Clinica de Paciente con AOS	Dr. Alejandro Videla	14:00 a 14:20	Palabras de bienvenida Espirometría: Qué no podemos dejar de saber?
14:20 a 14:40	Neumonías virales: ¿Qué debemos saber?	AOS Evaluación de la vía aérea	Dra. Laura Clivio	14:20 a 14:40	Test de marcha de 6 minutos: tan simple y tan útil
14:40 a 15:00	NAC Severa: ¿Qué ha cambiado en las últimas guías?	Test de simulación de Hipoxia Hipobarica . Medicina Respiratoria Aeronautica y de Altitud	Dr. Carlos Luna	14:40 a 15:00	Medicación Inhalada: Cuál, cómo y por qué?
15:00 a 15:20	BREAK				
15:40 a 16:00	Bronquitis no FQ: tratamiento de mantenimiento y de las exacerbaciones	Oxigenoterapia Bajo Flujo	Dr. Oscar RIZZO	15:40 A 16:00	Trastornos respiratorios durante el sueño: uso de equipos e interpretación de los estudios
16:00 a 16:20	Actualización: manejo de la neumonía por aspiración	Oxigenoterapia Alto Flujo	Dr. Ariel Manti	16:00 a 16:20	Pletismografía y DLCO. Indicaciones y procedimientos
16:40 a 17:00	Nuevos métodos de diagnóstico en neumonías: ¿Cuándo utilizarlos?	Monitoreo de la Ventilación Mecánica no Invasiva	Dr. Carlos Luna	16:20 a 16:40	Ergoespirometría: Las claves de la prueba de ejercicio. Desde las indicaciones hasta la interpretación
17:00 a 17:20	Neumonía: ¿Es la infección pulmonar aguda la punta del iceberg? ¿Cuál es su impacto a largo plazo?	Preguntas Finales	Dr. Alejandro Videla	16:40 a 17:00	Nuevas técnicas en Medicina Respiratoria: Cribiopsia pulmonar.
17:20 a 17:40	Prevención en infecciones respiratorias: ¿que nos depara el futuro?		Dr. Carlos Luna	17:00 a 17:20	Preguntas Finales
17:40 a 18:00	Preguntas Finales				
19:00 hs.	APERTURA CONGRESO				



XXVI CONGRESO STNBA

2 al 4 de mayo 2024 | Bahía Blanca

XXVI CONGRESO STNBA - BAHIA BLANCA. PCIA. BUENOS AIRES-2024

Viernes 3 de Mayo

ACREDITACIONES

8:00 hs								
Hora	SALA A	Disertante	Coordinador	SALA B	TEMA	Disertante	Coordinador	
9:00 a 9:20	Guías GOLD 2024: que hay de nuevo? Futuras direcciones	Dr. Andrés ECHAZARRETA						
9:20 a 9:40	Triple terapia en EPOC: hacia donde vamos?	Dr. Daniel COLODENCO	Dr. Andrés ECHAZARRETA					
9:40 a 10:00	Propuesta para un programa de EPOC en la Pcia de Bs AS	Dr. Eduardo GIUGNO		Vía área: Endoscopia Respiratoria PEDIATRIA	1. Estridores: Desafío diagnóstico 2. Neumonología interconectada: Desde lo básico a lo nuevo 3. Anillos vasculares: Guía para el diagnóstico	Dra. Cintia ANTONIOLLI Dr. Rubén FERRAZ	Dra. Carolina PETROSELLI	
10:00 a 10:20	Lo mejor publicado en Infecciones Respiratorias 2023	Dr. Ariel MANTI						
10:20 a 10:40	Utilidad de los Corticoides en NAC: Indicaciones actuales	Dr. Carlos LUNA	Dr. Ariel MANTI					
10:40 a 11:00	Inmunomoduladores en Neumonía	Dr. Oscar RIZZO						
11:00 a 11:20	Break							
11:20 a 11:40	Asma Leve	Dr. Andrés ECHAZARRETA						
11:40 a 12:00	Asma no Th2	Dr. Eduardo GIUGNO	Dr. Eduardo GIUGNO	IMAGENES	Imágenes en patología pulmonar pediátrica	Dra. Juliana LOSTRA	Dra. Miranda STRIEBEK Dr. Marcelo GALANTE	
12:00 a 12:20	Asma grave	Dr. Daniel COLODENCO						
12:20 a 12:40	Tabaquismo una puesta al día	Dra. Cristina GAITAN						
12:40 a 13:00	Tratamiento Farmacológico y no Farmacológico	Dra. Carolina CATTANEO	Dra. Beatriz MARTINEZ					
13:00 a 14:00	SIMPÓSIO: EPOC El valor de la decisión correcta. Speaker: Dr. Andrés ECHAZARRETA. Laboratorio ASTRAZENECA.							
14:00 a 14:20	Disnea Enfoque transdisciplinario Abordaje desde la Cardiología	Dr. Daniel Schonfeld - Dra. Verónica Heredia.	Dr. Daniel Schonfeld	Fibrosis Quística	Evaluación del niño FQ	Dra Virginia D'ALESSANDRO Dr. Juan FINOCCHIARO	Dra. Corina MAGADAN	
14:20 a 14:40	EPID en el Consultorio- Que estudio pedimos y a quién?	Dra. Gabriela TABAJ			Nodulo Pulmonar Solitario	Dra. Karina PATANE		
14:40 a 15:00	EPID Manejo de las Comorbilidades	Dr. Tulio PAPUCCI	Dra. Gabriela TABAJ	ONCOLOGIA	Estadificación del Mediastino en el Ca. de Pulmón no Microcítico	Dr. Alberto Lopez Araoz	Dr. Alberto LOPEZ ARAOZ	
15:00 a 15:20	La importancia de clasificar adecuadamente HTP	Dr. Martin BOSIO			Cirugía Minimamente Invasiva en el Ca. de Pulmón	Dr. Pablo TENTONI		
15:20 a 15:40	El paciente con enf. del Tejido Conectivo que desarrolla HTP	Dr. Sabino DELEO	Dr. Luciano MELATINI	PEDIATRIA	RONCAR NO ES NORMAL	Dra. Sabrina MASSA Dr. Lorenzo Jose OLIVERO	Dr. Juan DITONDO	
15:40 a 16:00	HTP Tromboembólica. Cuando la sospechamos?	Dr. Luciano MELATINI		SUEÑO				
16:00 a 17:00	SIMPÓSIO: Cuando el fenotipo separa al amor. Speaker: Dres. Eugenia Franchi, Sebastian Gando. Laboratorio ASTRAZENECA.							
17:00 a 17:40	SIMPÓSIO: "Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a la Artritis Reumatoide en vida real" Dres. Fernando Plumatti - Rodrigo Garcia Salinas. Laboratorio BOHERINGER							
17:40 a 18:30	PRO/CONTRA: Tema 1 Uso de biológicos en el ABPA	Tema 1: Pro: Dr. Franco INTELISANO Contra: Dra. Catalina BENINI	Dr. Veronica OUTON	Comunicaciones	NEUMONOLOGIA	D ALESSANDRO Dr. Juan FINOCCHIARO		
	Tema 2: Uso de corticoides en NAC grave.	Tema 2: PRO Dra. Patricia QUIÑONES HERBAS CONTRA: Dr. Sergio ITURRY		Orales	PEDIATRIA			



XXVI CONGRESO STNBA - BAHIA BLANCA. PCIA. BUENOS AIRES-2024

Sábado 4 de Mayo

Hora	SALA A	Disertante	Coordinador	SALA B	Tema	Disertante	Coordinador
9:00 a 9:20	Puesta al día en EPID. Casos Clínicos. ETC	Dra. Diana LANCELOTTI		TBC EN PEDIATRIA	Casos Clínicos. Retos en Tuberculosis	Residentes y médicos de la zona Dra. Sandra	Dra. Lucia FERRERO Dra. Eliana BERNABO
9:20 a 9:40	NHS	Dra. Gabriela GUTIERREZ	Dra. Gabriela TABAJ				
9:40 a 10:00	SARCOIDOSIS	Dra. Romina ROLDAN					
10:00 a 10:20	Fenotipos y Biológicos en Asma	Dr. Matias ALBERT					
10:20 a 10:40	Guías de Asma en las Prácticas Clínicas	Dr. Daniel COLODENCO	Dr. Eduardo GIUGNO				
10:40 a 11:00	Asma y Obesidad	Dr. Daniel SCHONFELD					
Break							
11:00 a 11:20	Como estudiamos nuestro paciente con HTP? De las guías a la vida real	Dres Sabino Deleo - Martín Boslio	Dr. Luciano MELATINI	ASMA EN PEDIATRIA	ASMA		Dr. Juan FINOCCHIARO Dr. Mauro GONZALEZ ROS
11:40 a 12:00	EPOC - Casos Clínicos Caso 2	Dr. Sebastián GANDO	Dr. Alberto LOPEZ ARAOZ				
12:00 a 12:20	EPOC - Casos Clínicos Caso 3	Dra. Gabriela TABAJ	Dr. Andrés ECHAZARRETA				
12:20 a 12:40	Diagnostico de Presión en Cancer de Pulmón	Dra. Nora FALCOFF	Dr. Alberto LOPEZ ARAOZ	Todo es	CASOS	Dr. Marcelo Galante	Dra. Natalia IRIGOYEN
12:40 a 13:00	COMUNICACIONES ORALES	CHEDESE Pedro - SCHONFELD Daniel	CHEDESE Pedro - SCHONFELD Daniel	Sibilancias Recurrentes	CLINICOS		
13:00 a 14:00	Simposio: HIPERTENSION PULMONAR "LA NECESIDAD DE LLEGAR TEMPRANO" LABORATORIO BAGO						
14:00 a 14:20	Tuberculosis Nuevos Métodos de Diagnóstico	Viviana Mónica DELLE DONNE		CASOS CLINICOS EN PEDIATRIA	1. Neumonitis Neumonia 2. Neumonía Necrotizante		Dra. Jorgelina BLANCO
14:20 a 14:40	TBC Nuevos Métodos de Tratamiento	Dr. Domingo PALMERO	Dr. Domingo PALMERO			Dra. Florencia KUJAR	
14:40 a 15:00	TBC Infección Concomitante. Control Contactos	Dra. Viviana mónica DELLE DONNE. Dra. Cristina GAITAN					
15:00 a 15:50	SIMPOSIO: El Futuro del ASMA es ahora. Speaker: Dra. Diana LANCELOTTI. Laboratorio GLAXO.						
15:50 a 16:10	Rehabilitación Respiratoria	Dr. Rodrigo GASTENEGUY		TOS/RGE TOS Cronica	TOS/RGE	Visión Gastro	DRES. Manuel VALERO Fernando INZA Javier BRUSSINO Jorge DRAGHI
16:10 a 16:30	Rehabilitación Respiratoria	KGO. Juan CUELLO	Dr. Rodrigo GASTENEGUY	Tos cronica	Tos cronica	Visión Neumo	
16:30 a 16:50	COMUNICACIONES ORALES	CHEDESE Pedro - SCHONFELD Daniel	Dra. Veronica Outon	Tos cronica	Tos cronica	Visión ORL	
17:30	CIERRE 26º CONGRESO STNBA			18:30		ASAMBLEA STNBA	
	20:30 HS. CENA DE CIERRE						

El nacimiento de Venus se inscribe en la sensibilidad propia del Renacimiento, tiempo en que se renovó la representación de los mitos de la Antigüedad Clásica, en los cuales los renacentistas encontraban verdades escondidas sobre la naturaleza humana. Esto significó una verdadera defensa del humanismo antropocéntrico frente al teocentrismo del pasado. Ruptura con la concepción medieval que era teocéntrica.

En la escena representada por Botticelli, Céfiro aparece a la izquierda insuflando un soplo de viento a Venus. Transporta en sus brazos a Cloris (Flora en la mitología romana), la diosa de las flores y los jardines, mujer de Céfiro, y están rodeados de flores que parecen caer del cielo. Son rosas, la flor del amor, creada según el mito al mismo tiempo que la diosa. Céfiro así con su soplo y sus pulmones "saludables" ayudan a Venus a llegar a la costa. Seguramente su espirometría hubiera estado dentro de la normalidad.



SOCIEDAD DE TISIOLOGÍA Y NEUMONOLOGÍA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

STNBA: Sarmiento 834 - Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires

Teléfono: 2914313423 - Mail Secretaría STNBA: secretaria@stnba.org.ar

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