

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

Aspectos Clínicos de la Pandemia de Gripe del 2009 por infección con virus A (H1N1)

Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection

Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. N Engl J Med 2010; 362:1708-19

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

En este artículo de revisión se da sustento racional a muchas de las características de la epidemia de gripe A H1N1 que tuvimos oportunidad de observar durante 2009 en Argentina.

Características virológicas: se han reconocido múltiples variantes de grupos genéticos o “linajes”, pero la cepa A/California/7/2009 que se ha empleado para la elaboración de la vacuna es antigénicamente similar a casi todos los aislamientos.

Epidemiología: la mayor parte de los casos durante la pandemia 2009 han sido de curso agudo, y afectaron predominantemente a niños y adultos jóvenes. Se supone que la relativa indemnidad de los grupos mayores de 60 años se debería a una resistencia cruzada, producida por infecciones anteriores.

La mortalidad global estimada fue menor del 0,5%, y más del 90% de las muertes afectó a menores de 65 años. En cambio, entre los pacientes hospitalizados, la mortalidad fue algo mayor entre los pacientes de 50 años o más.

Se consideró que la “transmisibilidad” a partir de un caso infectado es de 1,3 a 1,7 pacientes infectados secundariamente, pero que esa cifra puede alcanzar 3,0 a 3,6 en las escuelas superpobladas.

Entre un cuarto y la mitad de los pacientes que fueron internados o fallecieron no presentaban ninguna otra morbilidad asociada o predisponente.

Las mujeres embarazadas, especialmente durante el 2º y tercer trimestre, aquellas que se encontraban durante las dos primeras semanas del puerperio y los inmunosuprimidos fueron afectados con mayor frecuencia. Las embarazadas constituyeron entre el 6 y el 10% de los pacientes fallecidos de esta causa, especialmente frecuente si simultáneamente eran HIV positivas.

Los pacientes con índice de masa corporal superior a 35 (obesos) también mostraron mayor susceptibilidad.

Patogenia: el virus H1N1 del 2009 mostró un incremento en la capacidad de replicación en el epitelio bronquial, si se lo compara con el virus de la influenza estacional. Estas observaciones podrían explicar la severidad de las neumonitis en el humano.

Las cargas virales nasofaríngeas están aumentadas en pacientes con neumonía, y decrecen lentamente en los pacientes críticos.

Características patológicas: en los casos fatales, los hallazgos anatomopatológicos más característicos fueron daño alveolar difuso, con formación de membranas hialinas, edema septal, traqueitis y bronquiolitis necrotizante.

Características clínicas: el tiempo de incubación varió entre 1,5 y 3 días, siendo similar al de la gripe común.

La clínica no es distinta de la influenza común, aunque fueron más frecuentes los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). La principal causa de hospitalización o ingreso a terapia intensiva fue la neumonía severa y el distress, en oportunidades con shock y falla renal. En estos pacientes la radiología mostró infiltrados difusos mixtos, intersticiales y alveolares. El estafilococo aureus (frecuentemente meticilinorresistente), el neumococo y el estreptococo pyogenes fueron los contaminantes más frecuentes en los casos de sobreinfección bacteriana (20-35% de los casos).

Las embarazadas fueron particularmente vulnerables durante la epidemia, así como los pacientes con severa inmunosupresión.

La detección del RNA viral, así como los hisopados fauciales o el material de broncoscopia, son los métodos más adecuados para precisar el diagnóstico, aunque carecen de valor para resolver la iniciación del tratamiento médico.

Tratamiento antiviral: el virus de la gripe H1N1 es especialmente sensible a los inhibidores de la neurominidasa: oseltamivir y zanamivir (Tamiflu y Relenza N.R. respectivamente). En los casos de

pacientes internados por neumonía o en terapia intensiva se justifica el empleo de dosis altas de oseltamivir: 150 mg dos veces diarias durante diez días.

Es preciso reconocer que no existen exámenes complementarios rápidos y baratos que nos ayuden en la decisión de administrar o no antivirales a cada paciente en particular, y esto dependerá de la presentación clínica y su evolución.

Lecturas recomendadas

Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. Lancet 2009; 374: 2072-9.

Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361: 680-9.

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360: 2605-15.

Mesotelioma maligno

Malignant mesothelioma

Autor: R. M. Rudd

London Lung Cancer Group, British Medical Bulletin 2010; 93: 105-23

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Se trata de una pormenorizada revisión sobre el estado actual del conocimiento en este tema.

El pronóstico de esta condición permanece pobre, con un promedio de supervivencia de un año. Se trata de un tumor maligno, casi exclusivo de la pleura, pero que en ocasiones puede aparecer en peritoneo, pericardio y hasta en la túnica vaginal de los testículos. En el 95% de los casos se vincula a la exposición a asbesto.

La incidencia de asbestosis sigue creciendo por el auge del empleo del asbesto hasta mediados de la década del 70 y el largo tiempo de latencia entre la exposición al tóxico y la aparición de la en-

fermedad (alrededor de 40 años en promedio entre la primera "exposición" y la muerte).

El asbesto aún se extrae y exporta de varios países: Canadá, Sudáfrica, Rusia, Kazakhstan, China, India y Brasil. Además, se lo utiliza con poca precaución, por lo que se supone que se enfrentará una verdadera enfermedad epidémica en las próximas décadas.

Por experiencias en animales se sabe que la toxicidad cancerígena es propia de las fibras largas de asbesto, que afecta a quienes son sometidos a "contaminación industrial", mientras que la exposición sólo "ambiental" a las fibras cortas

(fibras < de $0,5\mu\text{m}$) pocas veces produce mesotelioma.

A partir de algunos estudios epidemiológicos en áreas de Turquía, donde la enfermedad es endémica, se sugiere que existe una susceptibilidad genética a padecer los efectos carcinogénicos del asbesto.

El asbesto es un agente genotóxico establecido que puede inducir daño al ADN provocado por la liberación de radicales libres, la transcripción genética y la expresión proteica, trascendentes en la modulación de la proliferación celular. Las células transformadas del mesotelioma son más resistentes a la apoptosis, probablemente por ser más resistentes al "stress oxidativo".

La pleura derecha es usualmente la más afectada, y se supone que esto se debe a la mayor superficie de la misma. Suelen aparecer algunos nódulos negros coalescentes, hasta presentarse como una cubierta que se extiende e infiltra las cisuras e incluso el parénquima pulmonar. La invasión pericárdica y diafragmática también son frecuentes, y los exámenes postmortem muestran frecuentemente metástasis a distancia (especialmente en pacientes con histología sarcomatoide).

La histología epitelioide es la más frecuente, aunque también se observan mesoteliomas sarcomatoides o mixtos.

Su presentación clínica suele aparecer alrededor de los 70 años, y se manifiesta con disnea intensa por derrame pleural difuso. Otra presentación menos frecuente es la del dolor torácico sin efusión pleural, pero con anorexia, pérdida de peso y profusas sudoraciones nocturnas.

El hemitórax afectado pierde movilidad, y puede aparecer dolor intenso por la infiltración de la pared del tórax y las raíces nerviosas. Contrariamente a lo que usualmente se piensa, el mesotelioma metastatiza casi en cualquier parte, en oportunidades distante del hemitórax afectado.

En la Rx de tórax pueden observarse engrosamientos pleurales o derrame pleural. La TAC puede mostrar el engrosamiento pleural "circunferencial" y la aparición de nódulos, con eventual invasión mediastinal o parietal.

El diagnóstico por simple punción pleural con aguja de Abrams tiene baja rentabilidad (menos del 20%), y muchas veces es necesaria la biopsia bajo TAC o por toracoscopia.

Factores pronósticos: una escasa tolerancia al ejercicio, la histología no epitelioide, la concentración de Hb disminuida, con leucocitosis y aumento en el número de plaquetas predicen un pobre pronóstico, que alcanza al año de sobrevida promedio en el caso de la histología sarcomatoide, y unos meses más en los epitelioides.

La cirugía de neumonectomía extrapleural (donde se incluyen pulmón y ambas pleuras parietal y visceral) no ha demostrado que mejore la sobrevida, y en todo caso debe ser reservada para pacientes con lesiones pequeñas, con poca invasión ganglionar y buen estado general. Sí se justifica el empleo de talco a través de los drenajes o por toracoscopia en pacientes con derrames pleurales extensos recidivantes.

El empleo de terapia trimodal, cirugía seguida de radio y quimioterapia, no parece ayudar demasiado a estos enfermos. El agente quimioterápico más ampliamente empleado hoy día (a veces en combinación con platino) es pemetrexed.

A la luz de los resultados actuales, parece todavía tener vigencia la idea inicial, de que el mesotelioma es un tumor maligno sin tratamiento conocido, y sólo pasible de medidas paliativas.

Lecturas recomendadas

McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. Eur Respir J; 9: 1932-42.

Asbestos Is Still with Us: Repeat Call for a Universal Ban.

Peto J, Seidmanit J, Selikoff IJ. Mesothelioma Mortality in Asbestos Workers: Implications for Models of Carcinogenesis and Risk Assessment. Br. J. Cancer 1982; 45: 124.

Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, Levi F, Decarli A, Negri E. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. British Journal of Cancer 2004; 90: 1022-4.

A Proposed New International TNM Staging System for Malignant Pleural Mesothelioma' From the International Mesothelioma Interest Group.

Modos Ventilatorios: ¿De donde venimos y hacia donde vamos?

Ventilator Modes. Where Have We Come From and Where Are We Going?

Autor: Dean R. Hess

Chest 2010;137: 1256-8

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Esta corta reflexión de Dean Hess aparece en la última versión online de Chest. Me pareció importante su comentario por lo interesante del tema, pero sobre todo por la dimensión del autor en este tópico, un kinesiólogo respiratorio del Massachusetts General Hospital de Boston.

Comentando un trabajo de Ortiz G, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al., "Outcomes of patients ventilated with synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support: a comparative propensity score study", aparecido en el mismo número de la revista, dice Hess: "Un modo ventilatorio describe cómo el respirador controla la presión, el volumen y el flujo durante un ciclo respiratorio, así como su 'secuenciación'".

Los más modernos respiradores ofrecen algunos nuevos modos como alternativa, que requieren complicadas explicaciones, y de los que se carece de experiencia que los avale. Sigue: ¿serán estas verdaderas innovaciones, o una solución en busca de un problema que no nos planteamos?

El autor cuenta cómo el advenimiento en la década del 70' del "ya remoto" Bennett MA-1 le produjo inicialmente admiración, siendo que sólo permitía el modo A/C (asistido/controlado). El gatillado de estos respiradores era muy pobre, y exigía a los pacientes de esfuerzos extenuantes.

Aparecieron más tarde ventiladores que ofrecían el modo de ventilación mandatoria intermitente, y aquellos que agregaban presión de soporte durante los ciclos espontáneos, así como la posibilidad de modificar el modo en que este soporte se brinda, eligiendo hasta la velocidad de incremento del flujo con que se alcanza la presión de soporte (rise time).

Toda esta moda de IMV y SIMV se adoptó ampliamente sin evidencia alguna de su superioridad sobre el modo A/C.

¿Porque fue entonces que este modo ventilatorio alcanzó tan alta "penetración" en la práctica? Él piensa que hay varias razones:

- Intentaba dar solución a la pobre interacción de los pacientes con los respiradores de la época.

- Los autores, entusiasmados con su descubrimiento, promovían su empleo.

- El modo fue adoptado por los fisioterapeutas, que empezaron a jugar un rol decisivo en el cuidado de estos pacientes. En poco tiempo el SIMV pasó a ser el único modo ventilatorio empleado en las unidades de cuidado intensivo.

Dean Hess agrega: independientemente de los defectos atribuibles al trabajo de Ortiz, resulta evidente que no hay ventaja alguna en el empleo de IMV sobre la ventilación controlada por volumen.

El estudio de ARDS-Network realizado sobre pacientes con distress respiratorio agudo reportó menor mortalidad cuando se empleaban volúmenes corrientes pequeños (6ml/Kg vs. 12ml/Kg de peso teórico). Éste es el único estudio de ventilación mecánica que mostró mejoría de evolución y pronóstico. En este estudio los pacientes fueron sólo ventilados en modalidad controlada por volumen. No se usaron ni ventilación mandatoria, ni ninguna otra "nueva" forma de ventilación.

Debiera haber suficiente evidencia antes de adoptar masivamente un nuevo modo ventilatorio. En el caso de la SIMV, desgraciadamente todavía se la emplea frecuentemente, a pesar de la pobre y escasa evidencia.

Lecturas recomendadas

Chatburn RL. Classification of Ventilator Modes: Update and Proposal for Implementation. *Respiratory Care* March 2007; 52: 3.

Fitting JW. Respiratory muscles during ventilatory support. *Eur Respir J*. 1994; 7: 2223-5.

Boles JM. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1033-56.

Esteban A. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332: 345-50.

Transplante pulmonar en el EPOC avanzado: ¿vale la pena?

Lung Transplantation in Advanced COPD: Is it Worth it?

Autores: Todd JL, Palmer SM.

Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2010; 31: 365-72

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

El segundo autor de esta revisión, Scott Palmer, ostenta más de 100 publicaciones indexadas en Pubmed sobre transplante pulmonar. Ambos pertenecen al Centro Médico de Duke University, en Durham, Carolina del Norte, y parecen autorizados para estos comentarios.

Comienzan diciendo, a propósito de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que a excepción de la oxigenoterapia y la cesación del hábito de fumar, casi nada altera la progresión natural de la enfermedad.

En cambio, cuando se procede a una selección muy cuidadosa de candidatos, el transplante pulmonar es capaz de proveer beneficios sustanciales en la fisiología, la función, la calidad de vida y hasta la supervivencia.

Los autores expresan que tanto la cirugía de reducción de volumen en la EPOC avanzada como el transplante pueden ofrecer alternativas, y enfocan la revisión de las condiciones de selección cuidadosa del candidato para transplante y a los beneficios esperables.

Los datos registrados entre 1995 y 2007 muestran que un 36% de los 7000 trasplantes realizados, lo fueron por EPOC severo. Los trasplantes bilaterales se usan con creciente frecuencia en la última década, y también aumentó la proporción de pacientes mayores de 60 años (26% del total) y los portadores de enfermedad pulmonar intersticial.

Selección de candidatos: sugieren fuertemente un mínimo de cesación de fumar supervisado durante un año. Una prueba de caminata de 6 minutos no sólo identifica a los pacientes con alto riesgo de muerte mientras esperan, sino que también identifican a los de peor pronóstico postoperatorio.

El índice BODE es multidimensional, en escala de 0 a 10, y puede ser usado con ventajas en la evaluación de EPOC, con más precisión que el VEF_{1s} solo.

BODE = Índice de masa corporal + Obstrucción al flujo aéreo medido por VEF_{1s} + Disnea + Ejercicio (caminata de 6').

Un estudio prospectivo de Celli et al. validó este índice en un grupo de 625 pacientes portadores de EPOC, revelando que los que poseían entre 7 y 10 alcanzaban 80% de mortalidad a los 4 años, con supervivencia promedio de 3 años. El incremento de más de un punto del índice en 6-24 meses se asocia con altas tasas de mortalidad.

Las guías de la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y Pulmón indican el transplante para: Índice BODE de 7 a 10, o por lo menos una de las siguientes:

- Historia de hospitalización por EPOC descompensado con hipercapnia >50mmHg
- Hipertensión pulmonar o cor pulmonale, a pesar de oxigenoterapia
- VEF_{1s} menor del 20% y DL_{CO} menor del 20% o enfisema de distribución homogénea

Contraindicaciones absolutas y relativas para el transplante pulmonar:

Absolutas:

- Cáncer en los últimos 2 años
- Disfunción avanzada de otro órgano
- Enfermedad coronaria no tratable con stents o cirugía de bypass
- Hepatitis B activa
- Infección con HIV o hepatitis C
- Deformidad torácica o espinal significativa
- Imposibilidad de seguimiento postoperatorio
- Enfermedad psiquiátrica no tratada
- Falta de soporte social y/o familiar
- Adicción a drogas de abuso

Relativas:

- Edad mayor de 65 años
- Enfermedad crítica actual
- Estado funcional demasiado limitado
- Colonización con gérmenes multirresistentes
- Índice de masa corporal mayor de 30
- Osteoporosis severa

Los autores mencionan más tarde que a partir de 2005 se elaboró un índice de prioridad en la elección del receptor que se basa fundamentalmente en las expectativas de vida en el próximo año y después del trasplante, y no en los turnos de una lista de espera. Esta política resultó en una mejoría en la elección de los candidatos, así como un ligero incremento en el número de pacientes añosos o con enfermedades pulmonares intersticiales. A su vez redujo de manera significativa el tiempo en lista de espera. También enfatizan que el pronóstico se mejora cuando se elige trasplante bilateral para pacientes con EPOC.

Es también evidente que el trasplante bilateral en pacientes con EPOC se acompaña de menor incidencia de desarrollo de bronquiolitis obliterante, complicación frecuente en periodo post-trasplante.

Los beneficios del trasplante son llamativos, con la única limitación para la actividad física de la atrofia músculo-esquelética previa.

La calidad de vida vinculada a la salud mejora de modo evidente, y así lo manifiesta el 90% de los transplantados bilaterales.

Beneficio de sobrevida:

Sobrevida a:	Bilateral	Unilateral
1 año	83,8%	80,5%
3 años	67,8%	46,5%
5 años	30,1%	17,7%

La mejoría en la sobrevida se nota en los periodos más recientes, probablemente vinculado al refinamiento en las técnicas quirúrgicas y mejor cuidado postoperatorio. La sobrevida a largo plazo está limitada por la infección y el rechazo crónico, que permanecen decepcionantemente altos.

A pesar de que los pacientes con EPOC exhiben la mejor sobrevida al año, también poseen la peor a los 10 años, seguramente vinculada a la edad avanzada y la prevalencia de comorbilidades.

El trasplante bilateral en EPOC está asociado a una menor mortalidad, comparándolo con el

unilateral. (media de 6,41 años vs. 4,59 años $p < 0,001$).

Complicaciones post-trasplante: Como consecuencia propia del procedimiento, muchas respuestas protectoras están interrumpidas: los pulmones transplantados están denervados, y esto altera el reflejo tusígeno y el clearance mucociliar. La inmunosupresión pesada predispone a infecciones virales (especialmente citomegalovirus), bacterianas y fúngicas.

El rechazo agudo y la “disfunción crónica del injerto” siguen siendo amenazas no resueltas aun, y responsables de que no se puedan alcanzar mejores resultados a largo plazo.

Los autores concluyen que una mejor preservación de los pulmones a ser transplantados y un mejor conocimiento de los mecanismos íntimos del rechazo crónico sean las claves para una mejora pronóstica del procedimiento en el futuro.

Lecturas recomendadas

Bousquet J, Dahl R, Khaltayev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Eur Respir J 2007; 29: 233-9.

Raju S, Heath BJ, Warren ET, Hardy JD. Single- and Double-lung Transplantation: Problems and Possible Solutions. Ann. Surg. June 1990.

Cooper JD. The Evolution of Techniques and Indications for Lung Transplantation. Ann. Surg. - September 1990.

Chan KM, Martinez FJ, Chang AC. Nonmedical Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 137-45.

Lopez-Campos JL, Cejudo P, Marquez E et al. Modified BODE indexes: Agreement between multidimensional prognostic systems based on oxygen uptake. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010; 5: 133-40.