

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

REVISTA MÉDICA DEL HOSPITAL BRITANICO

### En este número

**Adherencia de enfermería al protocolo de administración segura de medicación**

Garay GD

**Adherencia de Enfermería al protocolo de administración segura de medicación**

Caballero CR y cols.

**Obstrucción traqueal posectubación precoz y tardía.**

**Reporte de casos**

Ortiz Naretto AE y cols.

**Eosinopenia como factor de severidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile***

Ríos Miranda N y cols.

**Puesta en marcha de la ventilación domiciliar crónica**

Borsini E

**Proteinosis alveolar secundaria: reporte de un caso**

Robaina G y cols.

**Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4**

Saravia TA, Young P

**Asma inducida por ejercicio**

Xavier C y cols.

**Metástasis calcificada de nódulo axilar en un cáncer de mama: reporte de un caso**

Campos Bernardo MC y cols.

**Eosinófilos en la vía aérea**

Camargo Vargas B

**Pedro Laín Entralgo (1908-2001), médico e historiador**

Young P

# FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

## Editores (Editors)

Álvarez, José A.  
*Cardiología Intervencionista*  
Ernst, Glenda  
*Docencia*  
Young, Pablo  
*Clínica Médica*

## Editores Internacionales (International Editors)

David D. Gutterman, MD,  
Master FCCP, FAPS  
*Northwestern Mutual Professor of Cardiology. Senior Associate Director, Cardiovascular Center. Medical College of Wisconsin. 8701 Watertown Plank Rd. Milwaukee, WI 53226*

Suresh K. Mukherji, MD,  
MBA, FACR  
*Professor of Radiology, Michigan State University. 846 Service Road East Lansing, MI 48824*

Alejandro Bruhn Cruz,  
MD, PhD  
*Profesor Asociado de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Jefe de Departamento de Medicina Intensiva, Hospital de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.*

Lluís Blanch Torra, MD,  
PhD  
*Critical Care Center, Hospital de Sabadell. Corporació Sanitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España.*

Francisco Javier Hurtado,  
MD  
*Director del Departamento de Fisiopatología. Hospital de la República. Montevideo, Uruguay*

## Editores Asociados (Associate Editors)

Avaca, Horacio  
*Cardiología*  
Bogetti, Diego  
*Cirugía General*  
Ceresetto, José  
*Hematología*  
Duartes Noé, Damián  
*Reumatología*  
Earsman, Geoffrey  
*Reumatología*  
Fernández, Nora  
*Gastroenterología*  
Ferraro, Fernando M.  
*Diagnóstico por Imágenes*  
Forrester, Mariano  
*Nefrología*  
Gómez, Teresa  
*Enfermería*  
Greco, Fernanda  
*Pediatría*  
Gutiérrez, Victoria  
*Clínica Médica*

Pellegrini, Debora  
*Clínica Médica*  
Pirchi, Daniel  
*Cirugía General*  
Quadrelli, Silvia  
*Neumonología*  
Verdaguer, María  
*Psiquiatría*

## Staff Editorial (Editorial Board)

Alak, María del Carmen  
*Medicina Nuclear*  
Amido, Gustavo  
*Psiquiatría*  
Bottaro, Federico  
*Emergencias*  
Bruetman, Julio  
*Clínica Médica*  
Chimondeguy, Domingo  
*Cirugía Torácica*  
Curria, Marina  
*Endocrinología*  
Del Sel, Hernán  
*Ortopedia y Traumatología*  
Ebner, Roberto  
*Oftalmología*  
Errea, Francisco  
*Cirugía Plástica*  
Fernie, Lucila  
*Pediatría*  
García, Adriana  
*Imágenes*  
Iotti, Alejandro  
*Histopatología*  
Jordán, Roxana  
*Infectología*  
Machain, Héctor  
*Cirugía Cardiovascular*

Manuale, Osvaldo  
*Cardiología*  
Maya, Gustavo  
*Ginecología*  
Murias, Gastón  
*Terapia Intensiva*  
Nolazco, Alejandro  
*Urología*

Reisin, Ricardo  
*Neurología*  
Ricardo, Andrea  
*Otorrinolaringología*  
Sáez, Diego  
*Ecografías*  
Salomón, Mario  
*Coloproctología*  
Santa Cruz, Juan José  
*Medicina del Trabajo*  
Saponaro, Alberto  
*Dermatología*  
Salvado, Alejandro  
*Neumonología*  
Scocco, Enrique  
*Anestesiología*  
Stemmelin, Germán  
*Hematología*  
Torino, Rafael  
*Neurocirugía*  
Trimarchi, Hernán  
*Nefrología*  
Turyk, Susana  
*Genética*  
Uriburu, Juan  
*Mastología*  
Velázquez, Humberto  
*Obstetricia*  
Villamil, Federico  
*Transplante Hepático*  
Zubiaurre, Ignacio  
*Gastroenterología*

## Consejo de Asesores (Advisory Board)

Bozzo, José  
*Psiquiatría*  
Bullorsky, Eduardo  
*Hematología*  
Chertcoff, Julio Felipe  
*Terapia Intensiva*  
Colombato, Luis  
*Gastroenterología*  
Efrón, Ernesto  
*Infectología*  
Emery, Juan  
*Clínica Médica*  
Fernandez Pardal, Manuel  
*Neurología*  
Humphreys, Juan  
*Cardiología*  
Marini, Mario  
*Dermatología*  
Perasso, Osvaldo  
*Anestesiología*  
Sibbald, Andrés  
*Pediatría*  
Speranza, Juan Carlos  
*Urología*  
Spina, Juan Carlos  
*Diagnóstico por Imágenes*  
Ubal dini, Jorge  
*Instituto del Corazón*

## Asesor Estadístico (Statistical Advisor)

Ernst, Glenda  
*Docencia*

## Secretaria (Secretary)

García, Natalia  
*Docencia*

**H+B Hospital Británico**

Revista FRONTERAS EN MEDICINA

Publicación trimestral. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información sin la autorización expresa por parte de los editores. La responsabilidad por los juicios, opiniones, puntos de vista o traducciones expresados en los artículos publicados corresponde exclusivamente a sus autores.

ISSN: 2618-2459 | 2618-2521 (en línea)

Propietario: Hospital Británico de Buenos Aires.

Se distribuye gratuitamente entre los profesionales de la medicina.

Es una publicación del Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74 | C1280AEB Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

 PUBLICACIONES  
LATINOAMERICANAS S.R.L.

Producción editorial, comercial y gráfica

Piedras 1333 Piso 2° | C1240ABC Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina  
| Tel/fax (5411) 4362-1600 | E-mail: info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

### EDITORIAL

Adherencia de enfermería al protocolo de administración segura de medicación **I 13**  
*Gustavo D. Garay*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Adherencia de Enfermería al protocolo de administración segura de medicación **I 15**  
*Claudia Rafaela Caballero, Brenda García, Tatiana Cabel Caceda, Joana González, Daniela Moraes Morelli*

Obstrucción traqueal posextubación precoz y tardía. Reporte de casos **I 18**  
*Alvaro E. Ortiz Naretto, Roberto M. Duré, Alejandro R. Sansostera, Martín Korsunsky, Sebastián Gando, María A. Saab, Alejandra Briozzo, Germán Gil Zbinden, Jorge San Juan*

Eosinopenia como factor de severidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile* **I 22**  
*Natalia Ríos Miranda, Madeleine Recalde, Mariangeles Bobillo, Federico J. Bottaro, Glenda Ernst, Adrián Nobile, Pablo Young*

### CAMINOS CRÍTICOS

Puesta en marcha de la ventilación domiciliar crónica **I 27**  
*Eduardo Borsini*

### ATENEO ANATOMOPATOLÓGICO

Proteinosis alveolar secundaria: reporte de un caso **I 33**  
*Gabriela Robaina, Juan I. Ramírez, Milagros Báez, Pablo Dezanzo, Julio E. Bruetman, Pablo Young, Mayra A. Samudio, Fernando Di Tullio, Claudia Shanley, Alejandro Salvado*

### HISTORIA DE LA MEDICINA

Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4 **I 37**  
*Tomás A. Saravia, Pablo Young*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Asma inducida por ejercicio **I 47**  
*Claudio Xavier, Xavier Bocca, Alejandro Salvado*

### CASO CLÍNICO

Metástasis calcificada de nódulo axilar en un cáncer de mama: reporte de un caso **I 51**  
*María de la Caridad Campos Bernardo, Yoandry Calderón Montero, Juan F. Mantilla Hernández, Jonathan Pérez Restrepo*

### IMAGENES

Eosinófilos en la vía aérea **I 54**  
*Bethy Camargo Vargas*

### CARTA AL EDITOR

Pedro Laín Entralgo (1908-2001), médico e historiador **I 55**  
*Pablo Young*

### REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN

**I 57**

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

### Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

#### EDITORIAL

##### Adherencia de enfermería al protocolo de administración segura de medicación

Gustavo D. Garay

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

##### Adherencia de Enfermería al protocolo de administración segura de medicación

Claudia Rafaela Caballero, Brenda García, Tatiana Cabel Caceda, Joana González, Daniela Moraes Morelli

La administración segura de medicación está estandarizada bajo un protocolo institucional. Su cumplimiento es importante ya que podría evitar que se produzcan errores relacionados con la medicación, aumento del riesgo de eventos adversos para el paciente, y que además pueden perjudicar al enfermero que lo administra profesional y psicológicamente, lo que llamamos de segunda víctima.

**Objetivo.** Evaluar el nivel de adherencia de los enfermero/as del Servicio de Internación general al protocolo de administración segura de medicación.

**Material y método.** Estudio observacional de corte transversal. La selección de los participantes fue aleatoria, estratificada por turno de trabajo. Se recolectaron los datos a través de observación directa encubierta. Aprobado por Comité de Ética (CIE 18-034).

**Resultados.** Participaron 27 enfermero/as, con mediana de 33 años de edad, de los cuales el 33% contaban con título habilitante de licenciados y con una mediana de 2 años de antigüedad en la institución. La adherencia al protocolo de administración segura de medicación fue de solamente el 10%.

**Discusión.** Los hallazgos nos llevan a concluir que si bien existe un protocolo de administración segura de medicación, este no está implementado de forma adecuada, lo cual se refleja en su baja adherencia.

##### Obstrucción traqueal posextubación precoz y tardía. Reporte de casos

Alvaro E. Ortiz Naretto, Roberto M. Duré, Alejandro R. Sansostera, Martín Korsunsky, Sebastián Gando, María A. Saab, Alejandra Briozzo, Germán Gil Zbinden, Jorge San Juan

**Introducción.** Las complicaciones posintubación pueden presentarse como precoces y/o tardías. Las complicaciones precoces se

113

caracterizan principalmente por la presencia de pseudomembranas y las tardías por el desarrollo de estenosis traqueal. El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones de una serie retrospectiva de pacientes extubados en el Hospital "F.J. Muñoz".

**Materiales y métodos.** Se evaluaron y registraron las complicaciones de pacientes ventilados por causa infecciosa que fueron extubados entre los años 2004 a 2006.

**Resultados.** En el período se ventilaron 266 pacientes de los cuales 74 fueron desconectados de asistencia ventilatoria mecánica. Se realizó broncoscopia por fracaso de la extubación con diagnóstico de pseudomembranas traqueales, y en forma tardía por disnea y estridor se diagnosticó de estenosis traqueal. Todos los pacientes fueron diagnosticados con fibrobroncoscopia y tratados con broncoscopia rígida.

**Conclusiones:** Se detectaron un 5% de pseudomembranas y un 9.45% de estenosis traqueal. En ambos casos el tratamiento se realizó con broncoscopia rígida.

##### Eosinopenia como factor de severidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile*

122

Natalia Ríos Miranda, Madeleine Recalde, Mariangeles Bobillo, Federico J. Bottaro, Glenda Ernst, Adrián Nobile, Pablo Young

**Introducción.** La diarrea por *Clostridium difficile* es la infección intrahospitalaria más frecuente y se asocia a tasas de mortalidad de entre 20 y 30% en pacientes mayores de 65 años. Su epidemiología va modificándose, reportándose con más frecuencia casos en poblaciones que antes no eran consideradas de riesgo. Investigaciones en fase preclínica demostraron que las cepas de *C. difficile* productoras de toxina binaria producen eosinopenia, asociado al aumento de la severidad de la infección.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo incluyendo 60 pacientes mayores de 18 años internados en el Hospital Británico de Buenos Aires en el período de 2015 a 2017 con toxina de *C. difficile* positiva en muestra de materia fecal.

**Resultados.** El 51.6% (n=31) de los pacientes analizados fueron mujeres y el 56.6% (n=34), mayores de 65 años. Se evidenció una progresiva disminución del recuento de eosinófilos a medida que aumentan los signos de severidad. No se observaron diferencia significativa entre el recuento de eosinófilos en relación con la edad (p<0.32).

**Discusión.** Consideramos que el recuento de eosinófilos podría constituir una herramienta precoz, rutinaria y accesible para evaluar la severidad de la infección por *C. difficile*.

118

## CAMINOS CRÍTICOS

### Puesta en marcha de la ventilación domiciliaria crónica **127**

Eduardo Borsini

El principal objetivo a largo plazo de la ventilación domiciliaria crónica (VMD) es corregir la hipoventilación alveolar en pacientes en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica, disminuir el trabajo respiratorio, mejorar la función de los músculos respiratorios y la calidad de vida.

Los pacientes candidatos a VMD deberán ser evaluados en un contexto multidisciplinario. La indicación y oportunidad de iniciar terapia ventilatoria a largo plazo se deberá conversar extensamente con el paciente, su familia y su médico de cabecera.

La decisión de utilizar un modo y ajustar parámetros depende de la patología que se intenta corregir, la adaptación al método por parte del paciente y de los resultados obtenidos. Con frecuencia, los pacientes que la reciben necesitan además otros tratamientos, como oxigenoterapia, kinesiología y seguimiento médico en el domicilio.

Este documento expone los principios básicos para la puesta en marcha del soporte ventilatorio con VMD en la insuficiencia respiratoria crónica y aporta una visión práctica sobre los aspectos indispensables para lograr seguridad y eficacia del tratamiento.

## ATENEO ANATOMOPATOLÓGICO

### Proteinosis alveolar secundaria: reporte de un caso **133**

Gabriela Robaina, Juan I. Ramírez, Milagros Báez, Pablo Dezanzo, Julio E. Bruetman, Pablo Young, Mayra A. Samudio, Fernando Di Tullio, Claudia Shanley, Alejandro Salvado

La proteinosis alveolar es un enfermedad caracterizada por el acúmulo anormal de surfactante en el espacio alveolar lo que conlleva a disrupción en el intercambio gaseoso. Su fisiopatogenia es variada y en los adultos la forma secundaria es la más frecuente.

Presentamos el caso de una paciente con leucemia mieloide aguda en tratamiento compasivo con gemtuzumab ozogamicina, e infecciones respiratorias a repetición que se presenta con disnea progresiva y tos seca. Luego de descartar causa embólica y cardíaca, se realiza tomografía que evidencia opacidades en vidrio esmerilado de distribución difusa y engrosamiento de septos, por lo que ante la sospecha de infección se realiza lavado broncoalveolar que revela líquido blanquecino evidenciando en la citología inclusiones en macrógrafos PAS positivo. Con el diagnóstico de proteinosis alveolar secundaria a enfermedad de base, se reinició tratamiento quimioterápico. Presentó progresión de infiltrados y mayor requerimiento de oxígeno falleciendo pocos días después.

## HISTORIA DE LA MEDICINA

### Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4 **137**

Tomás A. Saravia, Pablo Young

El concepto de enfermedad relacionada a IgG4 se introdujo en la literatura médica hace menos de dos décadas. Este surgió a raíz del

registro creciente de manifestaciones extrapancreáticas asociadas a la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria y a la detección concomitante de niveles séricos aumentados de IgG4 en estos pacientes. Por siglos, muchas manifestaciones de esta enfermedad fueron designadas por epónimos y consideradas idiopáticas. Ya hace más de setenta años, Norman Barrett unió dentro de un mismo grupo patológico algunas de las distintas manifestaciones de esta enfermedad al observar las similitudes macro- y microscópicas en ellas, aunque no se pudo corroborar una misma etiopatogenia hasta comienzos de este siglo. Se revisó aquí la evolución histórica de esta entidad.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Asma inducida por ejercicio **147**

Claudio Xavier, Xavier Bocca, Alejandro Salvado

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de inflamación de las vías aéreas, que puede ser reversible. El ejercicio físico puede ser uno de los factores que pueden desencadenar síntomas en pacientes con o sin diagnóstico de asma bronquial. Actualmente hay dos hipótesis (térmica y osmótica) que justifican la causa del asma inducida por ejercicio (AIE). El diagnóstico de AIE se establece por cambios en la función pulmonar provocados por el ejercicio, y no en función de los síntomas. Existen diversas medidas farmacológicas y no farmacológicas destinadas al tratamiento de AIE. El entrenamiento físico es beneficioso tanto en niños como en adultos con asma.

## CASO CLÍNICO

### Metástasis calcificada de nódulo axilar en un cáncer de mama: reporte de un caso **151**

María de la Caridad Campos Bernardo, Yoandry Calderón Montero, Juan F. Mantilla Hernández, Jonathan Pérez Restrepo

Se presenta el caso de una mujer de 62 años con antecedente de tabaquismo, quien hace 2 meses cursó con mastalgia concomitante a nódulo palpable en mama y axila izquierda. A su ingreso al Servicio de Diagnóstico por Imágenes, se documentó en estudios una lesión en el cuadrante superior de la mama izquierda con microcalcificaciones las cuales se proyectaban de igual forma en la cadena ganglionar axilar ipsilateral. Se realizó biopsia y el estudio histopatológico reportó un carcinoma ductal de mama infiltrante de alto grado con microcalcificaciones concomitantes a adenopatías de similares características con marcada reacción leucocitaria. A pesar de que las microcalcificaciones en el cáncer de mama son frecuentes en el estudio mamográfico, la presentación de las mismas en los ganglios linfáticos axilares es infrecuente.

## MÁGENES

### Eosinófilos en la vía aérea **154**

Bethy Camargo Vargas

## CARTA AL EDITOR

### Pedro Laín Entralgo (1908-2001), médico e historiador **155**

Bethy Camargo Vargas

# Adherencia de enfermería al protocolo de administración segura de medicación

## Nursing adherence to the secure medication administration protocol

Fronteras en Medicina 2019;14(3):113-114. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0113-0114>

Con los avances tecnológicos y de la industria farmacéutica, la preparación y administración de medicación por parte del personal de enfermería se ha convertido en una actividad estresante y propicia a cometer errores. El personal de enfermería durante su formación profesional adquiere conocimientos generales en relación a la preparación y administración segura de medicación que resguarden los 10 pasos correctos según legislación vigente<sup>1</sup>.

Dichos errores pueden ocurrir en cualquier institución de salud, más allá de su complejidad, y en la mayoría de los casos estos incidentes pueden ser prevenibles.

Entendemos que un error de medicación consiste en un fallo del uso de un fármaco durante cualquiera de las fases que integran la cadena terapéutica. Dicho proceso incluye las fases de prescripción, transcripción de la orden médica, entrega, administración y monitorización del fármaco. El error de medicación puede ser provocado por cualquier integrante del equipo de salud (médico/a, enfermero/a o farmacéutico/a)<sup>2</sup>. Existen diversas maneras de clasificar los errores de medicación; una modal, en la cual se definen los errores según la forma en la que se hicieron (errores por omisión, repetición o sustitución); la clasificación contextual, que hace referencia a la definición de los errores de medicación basándose en el contexto en que se produjeron, es decir según el tiempo, el lugar, los medicamentos y las personas involucradas; y finalmente, la clasificación psicológica, a la cual nosotros haremos especial referencia porque incide de manera directa en el desempeño del personal de enfermería, convirtiéndolo en víctima secundaria.

Tomando como referencia varios estudios de investigación y en especial el de Carvajal Ruz Mónica (2017) *“Impacto de eventos adversos en el profesional sanitario. Segundas Víctimas”*,<sup>3</sup> donde se pone de manifiesto que siempre frente a un error de medicación la mirada está centrada en las primeras víctimas, olvidando por completo la atención a las segundas víctimas (personal sanitario involucrado en el incidente), los cuales sufren las consecuencias no solo en su entorno profesional sino también social, lo que no favorece la denuncia oportuna y temprana del error, especialmente en aquellas instituciones donde aún se toman medidas punitivas frente al mismo.

Es sabido que las actitudes, los conocimientos y las creencias son independientes de las circunstancias para cometer errores, lo que lleva a desestimar todo aquello que no represente un daño visible al paciente hospitalizado. Esto podría ser explicado en parte por las *“lagunas”* detectadas en la formación inicial del personal de enfermería y la falta de capacitación continua debido a factores como estrés laboral y pluriempleo. Otras de las variantes que aparecen a la hora de poder explicar el impacto que tienen los errores en la medicación en el personal de enfermería son la deficiente actuación del personal frente al error, la falta de motivación para la capacitación continua sobre el crecimiento constante de la industria farmacéutica y los avances tecnológicos que impactan de manera directa en la preparación y administración de los medicamentos, sobrecarga laboral y escasez de recursos materiales que favorezcan una buena práctica<sup>4</sup>.

Por último, y no por ello menos importante, el impacto negativo que tienen los errores en la preparación y administración de los medicamentos en el personal de enfermería está asociado a la culpa o temor de una acción punitiva por parte de la institución. Podría explicarse por la falta de evidencias científicas, además del subregistro de la información que se presenta debido a la reticencia del personal sanitario para notificar dichos errores, por miedo a que se interprete como negligencia en el cuidado y sea la base para posteriores demandas a causa de la mala práctica en salud. Es por ello que el Consejo Internacional de Enfermeras (CIE) refiere *“... Para evitar esos errores humanos o incidentes inesperados y no deseados, que originan faltas graves, generalmente por factores muy profundos y variados, se requiere de una serie de acciones que ve-*



len por la contratación, formación y retención de los profesionales de salud, en aras de aumentar la seguridad de los pacientes. La esencia de Enfermería es el cuidado, y las(os) enfermeras(os) debemos interpretar los cambios contextuales para poder replantear el ejercicio profesional dentro del nuevo contexto que se presente”<sup>5</sup>.

Es imperioso recordar a todo el personal de enfermería que para garantizar la calidad en el cuidado de la salud y de la vida del ser humano, debemos responder con un alto nivel de excelencia en nuestro ejercicio profesional, recordando que la calidad de atención siempre la significa el paciente, la familia o la comunidad en donde nos desempeñemos. Parafraseando a Lesing: “... *muchos se equivocan por miedo a equivocarse*”; esto resulta una paradoja en nuestro acto de cuidar, ya que la seguridad que dice que por andar buscando obsesivamente la inocuidad absoluta, por centrarse en tal objetivo, se impide el logro de metas alcanzables en la seguridad de los pacientes<sup>6</sup>.

**Gustavo D. Garay**

Escuela de Enfermería, Hospital Británico, CABA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta N. Cumplimiento de las leyes 24004 y 298 del Ejercicio de Enfermería. *Vis Enferm Actual* 2010;6(24):12-8.
2. McDowell SE, Ferner HS y Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):605-13.
3. Carvajal Ruz M. Impacto de eventos adversos en el profesional sanitario. Segunda víctimas. UPNA. disponible en: <https://academica-e.unavarra.es/handle/2454/26840>. Consultado 4/07/19.
4. Tena Tamayo C. Discurso Inaugural del X Simposio de la CONAMED: El Error Médico y la Seguridad del Paciente. *Revista CONAMED* 2005;10(4):7-9.
5. Consejo Internacional de Enfermería 2019; 144ª reunión del Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Seguridad del paciente: acción mundial en pro de la seguridad del paciente. Punto 6.6 del orden del día provisional. <https://www.icn.ch/es/noticias/el-consejo-internacional-de-enfermeras-lleva-la-voz-de-la-enfermeria-en-la-144a-reunion> (consultado el 3/04/2019).
6. Malherbe JF. *Hacia una ética de la medicina*, 1993. 1ª edición, Editorial San Pablo (Brasil).

# Adherencia de Enfermería al protocolo de administración segura de medicación

## Nursing adherence to the secure medication administration protocol

Claudia R. Caballero, Brenda García, Tatiana Cabel Caceda, Joana González, Daniela Moraes Morelli

### RESUMEN

La administración segura de medicación está estandarizada bajo un protocolo institucional. Su cumplimiento es importante ya que podría evitar que se produzcan errores relacionados con la medicación, aumento del riesgo de eventos adversos para el paciente, y que además pueden perjudicar al enfermero que lo administra profesional y psicológicamente, lo que llamamos de segunda víctima.

Objetivo. Evaluar el nivel de adherencia de los enfermero/as del Servicio de Internación general al protocolo de administración segura de medicación.

Material y método. Estudio observacional de corte transversal. La selección de los participantes fue aleatoria, estratificada por turno de trabajo. Se recolectaron los datos a través de observación directa encubierta. Aprobado por Comité de Ética (CIE 18-034).

Resultados. Participaron 27 enfermero/as, con mediana de 33 años de edad, de los cuales el 33% contaban con título habilitante de licenciados y con una mediana de 2 años de antigüedad en la institución. La adherencia al protocolo de administración segura de medicación fue de solamente el 10%.

Discusión. Los hallazgos nos llevan a concluir que si bien existe un protocolo de administración segura de medicación, este no está implementado de forma adecuada, lo cual se refleja en su baja adherencia.

**Palabras clave:** errores, medicación, enfermería, seguridad del paciente.

### ABSTRACT

The safe administration of medication is standardized under an institutional protocol. Compliance is important because it could prevent errors related to medication, it could increase the risk of adverse events for the patient, and it could also harm the nurse who administers it, both professionally and psychologically, known as second victim.

Objective. To evaluate the level of adherence of nurses of a general hospital service to the protocol of safe administration of medication.

Material and method. Observational cross-sectional study. The selection of participants was random, stratified by work shift. The data was collected through direct covert observation. Approved by ethics committee (CIE 18-034).

Results. Twenty seven nurses participated, with a median of 33 years of age, 33% of whom had a bachelor's degree and a median of 2 years in the institution. The adherence to the protocol of safe administration of medication was only 10%.

Discussion: The findings lead us to conclude that although there is a protocol for the safe administration of medication, this is not adequately implemented, reflected in its low adherence.

**Keywords:** errors, medication, nursing, patient safety.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):115-117. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0115-0117>

### INTRODUCCIÓN

El acto de cuidar tiene como objetivo reducir o eliminar el sufrimiento del paciente aunque también puede causar eventos adversos. En EE.UU., los eventos adversos relacionados con error de medicación son la octava causa de muerte<sup>1</sup>. El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) define los errores de medicación (EM) como “cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos [...]. Estos incidentes pueden estar relacio-

nados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización”<sup>2</sup>. El proceso de gestión de medicamentos si bien es interdisciplinario tiene como protagonista el profesional de enfermería<sup>3</sup>. La Ley de Ejercicio Profesional marca que los/as enfermeros/as son el último eslabón en la cadena de proceso de medicación. Esto los coloca en una posición esencial con respecto al manejo de la medicación y los errores asociados al él, ya que son de los más frecuentes en la práctica asistencial y considerados potencialmente riesgosos para el paciente, que traen consecuencias económicas, asistenciales y sociales<sup>4-6</sup>.

Los EM son ocurrencias que pueden tener dimensiones clínicas importantes e imponer costos relevantes al sistema de salud<sup>3</sup>. Un estudio transversal multinacional del 2009 observó un 33% de errores en la administración de fármacos por vía parenteral, a través de reporte voluntario<sup>7</sup>. Las estimaciones realizadas en un hospital universitario de alta complejidad de Chile en el 2011 muestra-

Escuela de Enfermería, Universidad Austral

Correspondencia: Lic. Daniela Moraes Morelli. Emilio Ravignani 2024, Palermo, C1414CPV CABA, Rep. Argentina. Fax: (+54-11) 4777-8767. [dmorelli@iecs.org.ar](mailto:dmorelli@iecs.org.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/04/2019 | Aceptado: 21/09/2019



**Tabla 1.** Características demográficas de los participantes (n=27).

Característica	Escala	Resultados	
		n (%)*	Me (RIC)#
Título Habilitante	Profesional Licenciado	18 (66,7%) 9 (33,3%)	---
Turno de Trabajo	Mañana Tarde Noche SaDoFe§	7 (25,9%) 5 (18,5%) 10 (37,1%) 5 (18,5%)	---
Antigüedad en el hospital	Años	---	2 (0,3-17)
Carga horaria semanal	Horas	---	35 (28-63)
Pacientes a cargo	Nº	---	5 (4-5)

\*: n: frecuencia absoluta. %: frecuencia relativa. #:Me: mediana. RIC: rango intercuartílico. § SaDoFe: sábado, domingo y feriado.

**Tabla 2.** Cumplimiento de los pasos del protocolo de administración segura de medicación (n:87).

Paso para administración segura de medicación	n	%
Higiene de manos previa a la administración	68	78,16%
Identificación correcta del paciente	43	49,43%
Educación al paciente sobre la medicación administrada	60	68,97%
Identificación de vía de administración, dosis y horario	83	95,40%
Administración de la medicación	79	90,80%
Higiene de manos luego de la administración	47	54,02%
Documentación en registros de enfermería	68	78,16%
Verificación de reacción adversa o efecto esperado	25	28,74%

\* n = frecuencia absoluta; % = frecuencia relativa

ron que el 51% de los EM ocurren en la etapa administración y que el costo anual atribuible solo a errores asociados a medicación ascendió a 5.600.000 dólares, en el año 2017<sup>8</sup>. Siendo el personal de enfermería responsable activo de la preparación y administración de los medicamentos indicados a un paciente, su responsabilidad en la prevención de los eventos adversos asociados a los errores en la administración de medicación es fundamental para garantizar la seguridad del paciente y la calidad en su atención. Desde la perspectiva empírica de la práctica asistencial se percibe la importancia de incorporar la cultura de la calidad en la asistencia a la salud. Estandarizar y evaluar la implementación de procesos, reportar los errores, discutir las fallas en el trabajo diario como oportunidades de mejora, todo ello podría ayudar a que se tome realmente conciencia sobre la seguridad del paciente y se comience a trabajar para que esta mejore, por cuya razón un paso inicial y fundamental relacionado a la administración de medicamentos es evaluar el nivel de adherencia al protocolo de administración segura de medicación<sup>5</sup>. Conocer dicho indicador de calidad permitiría planificar una futura implementación de mejoras en la atención de los pacientes internados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

**Población de estudio.** Profesionales de enfermería que realizan asistencia en servicio de internación general de un hospital universitario de la provincia de Buenos Aires. A partir de muestreo aleatorio estratificado por turno de trabajo, se recolectaron los datos entre septiembre y noviembre de 2018, mediante observación directa encubierta, utilizando lista de cotejo estructurada, en al menos 3 oportunidades distintas por único observador. Este estudio fue aprobado por Comité de Ética en Investigación del Hospital Austral (CIE 18-034).

**Análisis estadístico.** El tamaño de la muestra mínimo estimado fue de 26 participantes, en base a la fórmula de una proporción, con precisión de 8% y nivel de confian-

za de 80%. Los resultados se expresaron como mediana y rango del intervalo intercuartílico (RIC) o como porcentaje en función de la naturaleza de las variables.

## RESULTADOS

Participaron 27 enfermero/as con mediana de edad de 33 años (RIC: 21-46), mayormente mujeres (85,2%), cuyas características demográficas se detallan en la **Tabla 1**.

En total se realizaron 87 observaciones (promedio de 3,2) por participante. Solamente en 9 de ellas se observó el cumplimiento del protocolo de medicación segura en su totalidad (8 pasos), equivalente a un 10,3% de adherencia a dicho protocolo. Los tres pasos de menor cumplimiento fueron verificación de reacción adversa o efecto esperado; identificación correcta del paciente e higiene de manos luego de la administración (**Tabla 2**). Tal como se observa en la **Tabla 3**, el análisis bivariado mostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la adherencia al protocolo de medicación y el turno de trabajo.

## DISCUSION

Los hallazgos indican que si bien existe un protocolo de administración segura de medicación en la institución que contiene 8 pasos, la baja adherencia a su cumplimiento reflejaba que este no estaría implementado de forma adecuada, lo que podría aumentar la posibilidad de que se cometan errores en la administración de medicamentos; impactando negativamente en el cuidado prestado; y preocupa dado que la institución ofrece capacitación continua y recursos para la implementación de los protocolos asistenciales, para hacer de la estadía del paciente más segura y brindar un cuidado de calidad. Por ello, los resultados aportan información relevante para corregir los errores y aprender de ellos. Los eventos adversos relacionados con la administración de medicamentos pueden ser causa de muerte o discapacidad llegando a prolongar la estancia hospitalaria y conllevar un alto costo para el sistema de salud, el cual po-

**Tabla 3.** Resultado del análisis bivariado de área y turno con el cumplimiento del protocolo

Turno	n (%)	Valor de p*
Mañana	3 (13,64%)	0,369
Tarde	4 (18,18%)	
Noche	1 (3,85%)	
Sadofe	1 (6,25%)	

\* Valor de p estadísticamente significativo < 0,05.

dría ser reducido, teniendo en cuenta que la mayoría de eventos adversos relacionados con la administración de medicamentos pueden ser prevenibles y evitables<sup>9</sup>.

Un estudio chileno realizado en 2014 mostró que el 40% de los EM estaban relacionados con la administración, que el 25% de ellos se deben a la falta de conocimientos en relación con el fármaco y que el 17% obedece a la falta de información en relación con el paciente<sup>3</sup>. Lo que no se refleja en nuestros resultados ya que la identificación del paciente fue uno de los pasos a que más se adhirió. Por otro lado, llama la atención sobremanera el bajo cumplimiento de la higiene de manos y del chequeo de la medicación administrada, y llevaría a cuestionar el autocuidado que tiene el/la enfermero/a sobre sí mismo, ya que lavarse las manos es una medida de protección individual, además de pre-

venir infecciones. A su vez no debería pasarse por alto el chequeo, ya que este es el que favorece la continuidad en el cuidado, aportando información importante para saber cómo se encuentra el paciente luego de recibir dicha medicación y transmitirlo luego en el pase de guardia, donde la información referida a un paciente, su diagnóstico y tratamiento y la responsabilidad de su atención se delega a otro/a enfermero/a. La utilización de observador único, entrenado y encubierto minimizó la posibilidad de sesgo. Una limitación del estudio es su validez externa.

Al no haber encontrado relación entre la adherencia al protocolo de medicación segura y el turno de trabajo, parecería ser muy importante repensar nuevas estrategias de implementación del protocolo de administración segura de medicación en todos los turnos, para aumentar su cumplimiento y consecuentemente mejorar la calidad de la asistencia y la seguridad del paciente; y ampliar el estudio de adherencia a otros servicios hospitalarios.

## AGRADECIMIENTOS

A las coordinadoras de enfermería Lic. Delia Gassmann y Lic. Soledad Nieto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Queiroz Bezerra AL, Queiroz E dos S, Weber J, Tanferri de Brito Paranagua T. Reacciones adversas: Indicadores de resultados según la percepción de las enfermeras de un hospital centinela. *Enferm Glob* 2012;11(27):186-97.
2. Otero López MJ, Codina JC, Tames Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp* 2003;(3):137-49.
3. Castro Lara A, Sotomayor Nieto J, Sepúlveda Vargas Y, Mena Velásquez S. Experiencia de un sistema de reporte de errores de medicación en un hospital docente. *Enferm Glob* 2014;13(33):202-12.
4. OMS. Ginebra/Bonn: Simeon Bennett; 29 de Mar 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medication-related-errors/es/> (visitado el 19/8/2018).
5. PSnet. Oakbrook Terrace IL: Cima L, Clarke S; 2012. Disponible en: <https://psnet.ahrq.gov/resources/resource/23784/the-nurses-role-in-medication-safety-second-edition>. (visitado el 13/9/2018).
6. Costa Mendes IA, Palucci Marziale MH. El liderazgo de enfermería en el cuidado a la salud: orientaciones estratégicas de la OMS para los servicios de pediatría y partería. *Rev Latino-am Enfermagem* 2003;11(4):411-2.
7. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009;338:814-00.
8. Salazar L, Jirón AN, Escobar MO, Tobar L, Romero E. Errores de medicación en pacientes críticos adultos de un hospital universitario: Estudio prospectivo y aleatorio. *Rev Méd Chile* 2011;139(11):1458-64.
9. Nélica FB. Los eventos adversos y la calidad de atención. Estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(5):402-10.

# Obstrucción traqueal posextubación precoz y tardía. Reporte de casos

## Tracheal obstruction after early and late extubation. Case reports

Alvaro E. Ortiz Naretto<sup>1</sup>, Roberto M. Duré<sup>1</sup>, Alejandro R. Sansostera<sup>1</sup>, Martín Korsunsky<sup>1</sup>, Sebastián Gando<sup>1</sup>, María A. Saab<sup>1</sup>, Alejandra Briozzo<sup>1</sup>, Germán Gil Zbinden<sup>2</sup>, Jorge San Juan<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las complicaciones posintubación pueden presentarse como precoces y/o tardías. Las complicaciones precoces se caracterizan principalmente por la presencia de pseudomembranas y las tardías por el desarrollo de estenosis traqueal. El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones de una serie retrospectiva de pacientes extubados en el Hospital "F.J. Muñiz". **Materiales y métodos.** Se evaluaron y registraron las complicaciones de pacientes ventilados por causa infecciosa que fueron extubados entre los años 2004 a 2006. **Resultados.** En el período se ventilaron 266 pacientes de los cuales 74 fueron desconectados de asistencia ventilatoria mecánica. Se realizó broncoscopia por fracaso de la extubación con diagnóstico de pseudomembranas traqueales, y en forma tardía por disnea y estridor se diagnosticó de estenosis traqueal. Todos los pacientes fueron diagnosticados con fibrobroncoscopia y tratados con broncoscopia rígida. **Conclusiones.** Se detectaron un 5% de pseudomembranas y un 9.45% de estenosis traqueal. En ambos casos el tratamiento se realizó con broncoscopia rígida.

**Palabras clave:** pseudomembranas traqueales, estenosis traqueal, fracaso de la extubación, dilatación traqueal.

### ABSTRACT

**Introduction.** Post-intubation complications can present as early and / or delayed events. Early complications are characterized mainly by the presence of pseudomembranes and late complications by the development of tracheal stenosis. The objective of this paper is to describe the complications of a retrospective series of patients extubated in the Hospital F.J. Muñiz. **Materials and Methods.** The complications of patients ventilated due to an infectious cause who were extubated between 2004 and 2006 were evaluated and recorded. **Results.** In this period, 266 patients were ventilated, of which 74 were disconnected from mechanical ventilatory assistance. Bronchoscopy was performed due to failure of extubation with diagnosis of tracheal pseudomembranes, and in late form dyspnea and stridor were due to tracheal stenosis. All the patients were diagnosed with fibrobronchoscopy and treated with rigid bronchoscopy. **Conclusions.** 5% of pseudomembranes and 9.45% of tracheal stenosis were detected. In both cases, the treatment was performed with a rigid bronchoscope.

**Keywords:** tracheal pseudomembranes, tracheal stenosis, failure of extubation, dilation tracheal.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):118-121. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/01118-0121>

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un significativo incremento en la utilización de la asistencia ventilatoria mecánica (AVM) relacionado con el aumento de la incidencia de los politraumatismos secundarios a accidentes en la vía pública, sumado a la mayor longevidad y a las tecnologías biomédicas que contribuyen a una mayor supervivencia de patologías graves de estos dos grupos, que muchas veces requieren AVM, y que en algunos pacien-

tes causan una serie de complicaciones, tales como la obstrucción de la vía aérea central, en especial la tráquea<sup>1-3</sup>.

Este aumento en el número de pacientes ventilados ha generado la necesidad de desarrollar tubos oro-traqueales de baja presión en el balón distal y a la realización de un control más estricto por parte de médicos y paramédicos en el manejo de la vía aérea y sus secreciones.

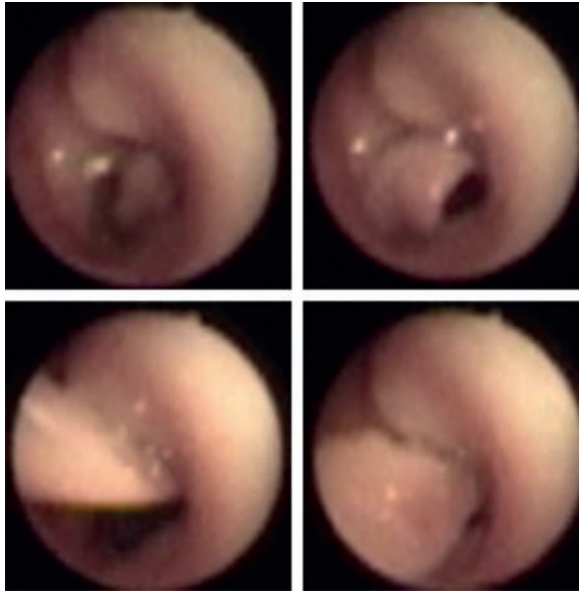
Las causas de obstrucción traqueal posextubación inmediata (dentro de las primeras 24 horas) como el edema de laringe, secreción purulenta, los coágulos y las pseudomembranas son difíciles de diferenciar, pero suelen llevar a la necesidad de re-intubación<sup>3-5</sup>. Estas situaciones son consideradas fracaso en la extubación del paciente, pero que no se relacionan con las causas frecuentes de fracaso por la patología en sí, como foco infeccioso no resuelto, fallo hemodinámico, etc. Si bien las pseudomembranas, son una causa poco frecuente y conocida de obstrucción traqueal posextubación, en caso de no ser diagnosticadas y resueltas de manera temprana, podrían llevar a la necesidad de reintubación o llevar a un desenlace fatal<sup>3-6</sup>. De hecho, la reintubación en pacientes graves se considera causa de aumento de la mortalidad más allá del motivo de la misma.

1. Unidad de Endoscopia Peroral
  2. Servicio de Anatomía Patológica
  3. Servicio de Terapia Intensiva
- Hospital "Francisco Javier Muñiz". CABA

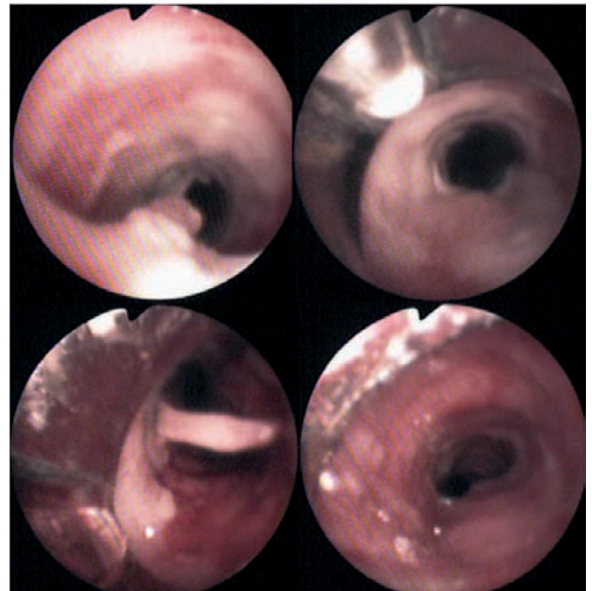
Correspondencia: Dr Alvaro Ortiz Naretto. Hospital "Francisco Javier Muñiz".  
Uspallata 2272, C1282AEN CABA, Rep. Argentina. Email: aortiz.doc@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

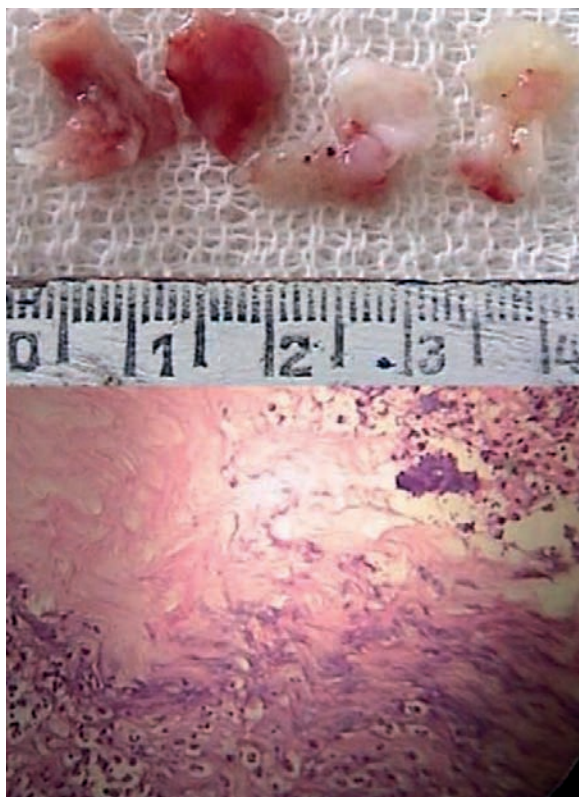
Recibido: 16/07/2019 | Aceptado: 26/08/2019



**Figura 1.** Pseudomembranas traqueales obstruyendo parcialmente la luz de la tráquea con un movimiento pendular posterior a la extubación, lo que dificulta la ventilación espontánea del paciente.



**Figura 2.** Broncoscopio rígido que con su punta roma remueve y se retiran con pinzas las pseudomembranas traqueales.



**Figura 3.** Macroscopía de las pseudomembranas traqueales luego de su extracción y tinción con hematoxilina eosina que muestra un material fibrinoso con infiltración de polimorfonucleares.

La causa tardía más común en la obstrucción de la vía aérea es la secundaria a la estenosis traqueal (ET). Esta presenta una incidencia del 5 al 20%<sup>1</sup>; siendo por lo general diagnosticada fuera de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), por sospecha clínica y/o espirometría<sup>7-11</sup>.

La participación del servicio de guardia activa de endoscopia respiratoria en UTI, durante las 24 horas del día, permite una mayor participación en la resolución de los problemas de la vía aérea y del parénquima pulmonar tanto diagnóstico como terapéutico.

El objetivo de este estudio fue evaluar las causas de obstrucciones traqueales tempranas y tardías, luego de la extubación o decanulación en la UTI monovalente de enfermedades infecciosas del Hospital “Francisco Javier Muñiz”.

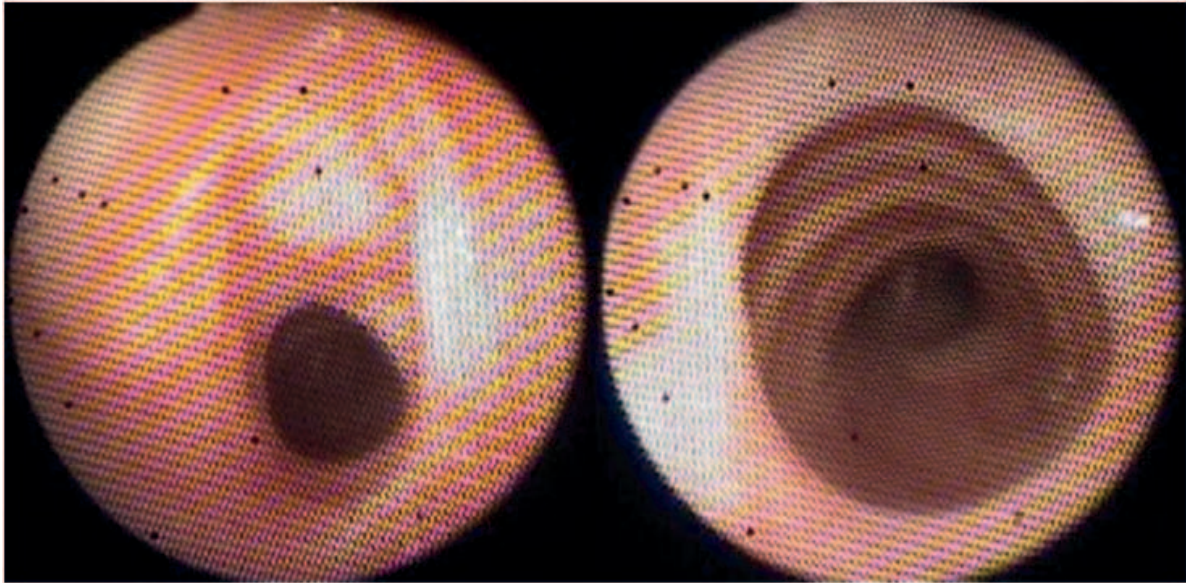
## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño.** Estudio retrospectivo de pacientes internados en la UTI del Hospital “F. J. Muñiz” que presentaron síntomas de obstrucción traqueal luego de la extubación, entre enero de 2004 y junio de 2006.

**Pacientes.** Fueron incluidos todos aquellos pacientes que habían sido ventilados en forma invasiva (intubación orotraqueal) y que al momento de ser extubados o en los meses siguientes presentaron síntomas de obstrucción traqueal (tiraje, cornaje y/o dificultad respiratoria postextubación) y requirieron broncoscopia rígida (broncoscopio de Chevallier Jackson modificado con luz fría por fibra de acrílico, Gil López y Cía.) para diagnóstico y tratamiento.

**Técnicas.** La técnica utilizada para la intubación con el broncoscopio rígido (BR) fue bajo visión directa, y la dilatación o retiro de material de la tráquea, con maniobras de rotación, utilizando pinzas de biopsia y presión para extracción de material de la vía aérea, con el complemento de la fibrobroncoscopia (FBC). El lugar elegido para trabajar fue la cabecera de la cama del paciente en la misma UTI en el momento agudo, una vez de alta en el quirófano de endoscopia respiratoria.





**Figura 4.** Estenosis traqueal posextubación a los 25 días y a la semana posterior a la extubación.

*Análisis estadístico.* Descriptivo.

## RESULTADOS

Durante los 30 meses del período que abarcó el análisis (enero de 2004 a junio de 2006) fueron ventilados 266 pacientes de los cuales 74 (27.8%) fueron extubados y dados de alta.

De este grupo de pacientes, en 4 (5%), con una prueba satisfactoria de tubo en T, presentaron síntomas de obstrucción traqueal dentro de las 3 horas siguientes a la extubación, lo que requirió de una broncoscopia de urgencia para desobstrucción de la vía aérea. Dicho procedimiento fue realizado con un BR.

A través del BR se realizó la limpieza de la vía aérea con extracción de fibrina, coágulos, secreciones y membranas de color blanquecino (**Figura 1**). Estas membranas de color blanquecino, de difícil movilización con la aspiración, se retiraban con la parte roma del BR, por medio de rotación y extracción con pinzas (**Figura 2**). La consistencia de las mismas era firme y elástica; a diferencia de la fibrina, estas no se rompen al estirarlas, pudiendo extraerse un molde que estaban muy adheridas a la pared de la tráquea, que en ocasiones generó sangrado al despegarlas.

El informe anatomopatológico de las membranas evidenció un material fibrinoso con fondo eosinofílico con infiltración de polimorfonucleares (**Figura 3**).

Se constató síntomas tardíos de obstrucción traqueal en 7 pacientes (9.45%), cuya espirometría mostró típica curva flujo volumen en cajón. Se les realizó una FBC confirmando el diagnóstico de estenosis traqueal (**Figura 4**), y posteriormente con el BR se realizó la dilatación de la misma, sin complicaciones durante y luego de la dilatación. La consulta en todos los pacientes fue por disnea, y en los 2 días previos se agregó disminución del tono de voz y dificultad para eliminar las secreciones. Cuatro pacientes presentaron disfonía.

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento en el uso de la AVM en los pacientes asistidos en la UTI. El incremento en el uso de la AVM puede ser explicado por varios motivos o causas, una de ellas es el mejoramiento en la tecnología y de los métodos de AVM como así mismo lo fue en los nuevos tratamientos aplicados en las distintas patologías: pacientes posquirúrgicos, patologías cardiovasculares, patologías infecciosas (como en nuestra serie) tales como la infección VIH/SIDA, etc., lo cual ha llevado a un aumento en la sobrevida de los pacientes asistidos en la UTI.

Las lesiones traqueales son una de las complicaciones que se presentan en los pacientes ventilados no relacionadas con la enfermedad directamente. Las mismas pueden estar presentes en la etapa posextubación inmediata<sup>4-8</sup> o bien pueden presentarse en forma tardía<sup>1,2,4,9-11</sup>. Las complicaciones tempranas o las que se presentan en la post-extubación inmediata<sup>3,4</sup>, por lo general tienen que ver con un fracaso en el proceso de extubación del paciente con una prueba de tubo en T (TT) adecuada, con éxito mecánico y gasométrico luego de la desconexión de la AVM; sin embargo, posextubación los pacientes presentan falla mecánica obstructiva que requiere reintubación. Estos pacientes en general presentan edema laríngeo, lesiones laríngeas, procesos de traqueítis con secreciones, presencia de pseudomembranas traqueales, hemoptisis, etc.

Las lesiones tardías de la tráquea (estenosis traqueal, luxación de aritenoides, parálisis de cuerdas vocales, etc.) son lesiones que por lo general son diagnosticadas una vez que el paciente fue externado de la UTI.

En este trabajo reportamos dos complicaciones luego de la AVM: una precoz, las pseudomembranas; y una tardía, la estenosis traqueal.

Las pseudomembranas traqueales, por lo general, constituyen una importante causa de fracaso en la extubación de pacientes con un destete adecuado<sup>5</sup> y que han pasado una prueba satisfactoria del tubo en T (TT), pero que al momento de ser extubados presentan un cuadro obstructivo no esperado y que en muchos conduce a una reintubación orotraqueal que en algunas ocasiones termina nuevamente en AVM<sup>6-8</sup>. En este grupo de enfermos, que en nuestra serie representa un 5% (4 pacientes), la obstrucción se presentó a las 3 hs. luego de la extubación, siendo en otras series entre 6 a 10 hs. La indicación ante la obstrucción posextubación es la evaluación endoscópica urgente<sup>3-5, 8</sup>. Si ya está intubado, el examen endoscópico siempre se realiza extubando la tráquea para poder evaluar la zona del *cuff*, ya que es allí donde puede estar el asiento de la pseudomembrana y no verse por estar tapada por el tubo. Un adecuado diagnóstico podría llevar a una terapéutica correcta, con broncoscopio rígido, dejando extubado en forma inmediata al paciente y evitando prolongar la intubación con necesidad de AVM lo que aumentaría su mortalidad. En nuestra casuística no tuvimos mortalidad por el procedimiento, como en otras series<sup>5</sup>.

La estenosis traqueal es una complicación mediata, por lo cual es considerada tardía, y en nuestra serie se presentó entre los 30 y 45 días posteriores a la extubación, por lo que la mayoría de los pacientes estaba en su domicilio. En un trabajo previo<sup>2</sup>, encontramos un rango entre 1 hora (un paciente) a 60 días para la primera consulta luego de la extubación/decanulación, con una media de 15.9 días; creemos que el caso que presentó síntomas de obstrucción a la hora, un solo paciente, podría tratarse de pseudomembrana, más allá que si presenta una estenosis traqueal concomitante, que necesitará una prótesis traqueal<sup>10-14</sup>.

El manejo inicial siempre fue realizado con broncoscopio rígido, en especial si el paciente estaba muy sintomático, lo que permitió una rápida estabilización de la vía aérea para planear la resolución definitiva posterior. En ningún paciente de esta serie fue necesario la colocación de una prótesis de urgencia posdilatación.

En esta serie no hubo muertos en forma directa por el procedimiento de dilatación con BR en la urgencia.

El síntoma más frecuente fue la disnea, la cual fue poco percibida por el paciente hasta que fue de tal magnitud que lo lleva a la consulta médica<sup>1,2</sup>. La disnea de la estenosis traqueal es de instalación lenta y progresiva y dado que la mayoría de los pacientes se encuentran realizando rehabilitación motriz, el síntoma es considerado como algo secundario al trabajo y esfuerzo que realiza durante la misma en un paciente previamente debilitado por la estancia en la UTI, y en muchos casos postrados.

Otros dos síntomas presentes en la estenosis traqueal son la disminución en el tono de voz y la dificultad en la eliminación de las secreciones traquebronquiales. En nuestra serie dichos síntomas fueron una constante en los últimos días antes de realizar la consulta. Hay un cuarto síntoma, pero que no siempre está presente y es la disfonía: en nuestra serie, casi en un 50% de los pacientes.

Para concluir, la emergencia de la reintubación posextubación inmediata en un paciente con parámetros adecuados de tubo en "T" debe ser evaluada siempre con fibrobroncoscopia luego de la reintubación. 2do. Si se cuenta con broncoscopia rígida la terapéutica inmediata puede evitar la reintubación. 3ero. En nuestra serie la incidencia de pseudomembranas fue del 5% y la de estenosis traqueal del 9.45%. 4to. La alta mortalidad de la UTI se debe a la población internada de pacientes de infecciosas inmunodeprimidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz Gimenez JP, Rodriguez AN. Neumonología intervencionista, 2º Edición, 2010. Editorial ERGON, Majadahonda (Madrid)
2. Ortiz Naretto AE, Duré RM, Briozzo A, Sansostera A, Olenchuk A. Estenosis Traqueal benigna luego de la intubación. Revista del Tórax 2009;10(17):19-23.
3. Ortiz Naretto AE. Rol de la endoscopia en la lesión traumática de la vía aérea. RAMR 2017;2:114-21.
4. Deslée G, Brichet A, Lebuffe G, et al. Obstructive Fibrinous Tracheal Pseudomembrane. A Potentially Fatal Complication of Tracheal Intubation. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(3 Pt 1):1169-71.
5. Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, et al. Obstructive Fibrinous Tracheal Pseudomembrane After Endotracheal Intubation. Respir Care 2016;61(9):1260-6.
6. Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, et al. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane After endotracheal intubation. Respir Care 2016;61(9):1260-6.
7. Samolski D, Ortiz Naretto AE, Sansostera A, Audagna C, Alicia L, Duré R. Estenosis traqueal sintomática post intubación: análisis espirométrico pre y post dilatación terapéutica. RAMR 2011;11:183-7.
8. Lins M, Dobbeleir I, Germonpre P, et al. Postextubation Obstructive Pseudomembranes: A Case Series and Review of a Rare Complication After Endotracheal Intubation. Lung 2011;189:81-6.
9. Karush JM, Seder ChW, Raman A, et al. Durability of Silicone Airway Stents in the Management of Benign Central Airway Obstruction. Lung 2017;195: 601-6.
10. Stephens KE, Wood DE. Bronchoscopic Management of Central Airway Obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;19:289-96.
11. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. State of Art: Central Airway Obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1278-97.
12. Ciccone AM, De Giacomo T, Venuta F, et al. Operative and non-operative treatment of benign subglottic laryngotracheal stenosis. Eur J of Cardio-thoracic Surg 2004;26:818-22.
13. Folch E, Keyes C. Airway stents Ann Cardiothorac Surg 2018;7(2):273-83.
14. Dalar L, Karasulu L, Abul Y, et al. Bronchoscopic Treatment in the Management of Benign Tracheal Stenosis: Choices for Simple and Complex Tracheal Stenosis. Ann Thorac Surg 2016;101:1310-7.



# Eosinopenia como factor de severidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile*

## Eosinopenia as severity factor in patients with *Clostridium difficile* infection

Natalia Ríos Miranda<sup>1</sup>, Madeleine Recalde<sup>1</sup>, Mariangeles Bobillo<sup>1</sup>, Federico J. Bottaro<sup>1,2</sup>, Glenda Ernst<sup>3</sup>, Adrián Nobile<sup>4</sup>, Pablo Young<sup>1,3</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La diarrea por *Clostridium difficile* es la infección intrahospitalaria más frecuente y se asocia a tasas de mortalidad de entre 20 y 30% en pacientes mayores de 65 años. Su epidemiología va modificándose, reportándose con más frecuencia casos en poblaciones que antes no eran consideradas de riesgo. Investigaciones en fase preclínica demostraron que las cepas de *C. difficile* productoras de toxina binaria producen eosinopenia, asociado al aumento de la severidad de la infección.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo incluyendo 60 pacientes mayores de 18 años internados en el Hospital Británico de Buenos Aires en el periodo de 2015 a 2017 con toxina de *C. difficile* positiva en muestra de materia fecal.

**Resultados.** El 51.6% (n=31) de los pacientes analizados fueron mujeres y el 56.6% (n=34), mayores de 65 años. Se evidenció una progresiva disminución del recuento de eosinófilos a medida que aumentan los signos de severidad. No se observaron diferencia significativa entre el recuento de eosinófilos en relación con la edad (p<0.32).

**Discusión.** Consideramos que el recuento de eosinófilos podría constituir una herramienta precoz, rutinaria y accesible para evaluar la severidad de la infección por *C. difficile*.

**Palabras clave:** *Clostridium difficile*, infección intrahospitalaria, eosinopenia.

### ABSTRACT

**Introduction.** *Clostridium difficile* diarrhea is the most frequent in-hospital infection, associated to mortality rates between 20 and 30% in patients over 65 years of age. Its epidemiology is changing, with more frequent reports of cases in populations that were not previously considered at risk. Preclinical research showed that *C. difficile* strains producing binary toxin produce eosinopenia, associated to increased severity of infection.

**Materials and Methods.** A retrospective and descriptive study was carried out including 60 patients over 18 years of age admitted to the Hospital Británico de Buenos Aires between 2015 and 2017, with *C. difficile* toxin positive in fecal matter samples.

**Results.** 51.6% (n:31) of the patients analyzed were women and 56.6% (n:34) were over 65 years of age. A progressive decrease in eosinophil count was seen as signs of severity increased. No significant difference was observed of the eosinophil count in relation to age (p<0.32).

**Discussion.** We believe that the eosinophil counts could be an early, routine and accessible tool to assess the severity of *C. difficile* infection.

**Keywords:** *C. difficile*, intrahospital infection, eosinopenia.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):122-126. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0122-0126>

### INTRODUCCIÓN

La diarrea por la toxina de *Clostridium difficile* es la infección intrahospitalaria más frecuente en los Estados

Unidos y se encuentra asociada a tasas de mortalidad entre 20 y 30% en pacientes mayores de 65 años<sup>1</sup>.

Una encuesta sobre prevalencia de infecciones intrahospitalarias en múltiples estados (183 hospitales), llevada a cabo por el Programa de Infecciones Emergentes del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2011, evidenció como agente patógeno más frecuente al *C. difficile* en un 12.1% del total de infecciones intrahospitalarias. Entre los 711 hospitales de agudos en 28 estados en 2010 la prevalencia de infección por toxina de *C. difficile* (TCD) fue de 7.5 cada 10000 habitantes/día. Según los datos del CDC en 2011, el número de casos incidentes en Estados Unidos fue de 453000, con una incidencia de 147.2 casos cada 100000 habitantes. De estas, el 64.7% fue asociada a cuidados de la salud<sup>2</sup>.

El interés por este patógeno es cada vez mayor debido a su asociación con el sistema de salud, su impacto

1. Servicio de Clínica Médica
  2. Servicio de Emergencias
  3. Departamento de Docencia e Investigación
  4. Laboratorio de Microbiología
- Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Young Pablo. Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel: 5411 43096400. [pabloyoung2003@yahoo.com.ar](mailto:pabloyoung2003@yahoo.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/07/2019 | Aceptado: 31/07/2019

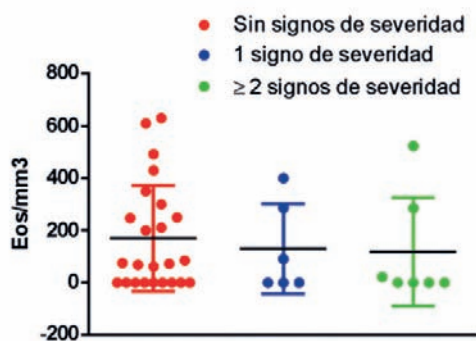


Figura 1. Distribución del recuento de eosinófilos en relación a los signos de severidad.

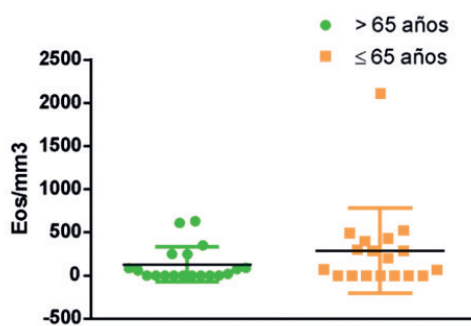


Figura 2. Distribución del recuento de eosinófilos en relación a la edad.

en la morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados y, en consecuencia, en el incremento del costo sanitario.

Se estimó que anualmente se produjeron 7601 episodios de diarrea asociada a *C. difficile* en España (17.1 episodios/año/100000 altas hospitalarias)<sup>3</sup>.

Por otra parte, la prevalencia de *C. difficile* hospitalaria en un hospital de alta complejidad en Cali, Colombia, fue de 10 cada 100.000 pacientes hospitalizados<sup>4</sup>.

En Latinoamérica, en Costa Rica se ha descrito a *C. difficile* como el principal causante de diarrea nosocomial, con una tasa de infección cercana al 30% de los casos de diarrea.

En Argentina, Legaria y cols. (2003) describieron que de 87 pacientes con sospecha de enfermedad asociada a *C. difficile*, el 40% eran positivos para la determinación toxigénica a través de ensayo inmunoenzimático<sup>5</sup>.

Los datos epidemiológicos en nuestro país son escasos. Fue publicado un estudio donde la incidencia de infección por toxina por *C. difficile* entre 2000 al 2005, fue de 37, 84, 67, 43, 48 y 42 casos respectivamente sobre 10000 pacientes admitidos al hospital<sup>6</sup>.

Los primeros reportes de *C. difficile* como causante de enfermedad se dieron en el año 1893, descritos por Finney. Sin embargo, la bacteria fue aislada por primera vez en el año 1935 por Hall y O'Toole como microbionta normal del tracto gastrointestinal en neonatos, denominándose *Bacillus difficilis* por su dificultad para crecer *in vitro*. En el año 1978, finalmente, Bartlett determinó que la misma era el principal agente causal de la colitis pseudomembranosa en paciente con tratamiento antibiótico<sup>7</sup>.

En los últimos años han aumentado exponencialmente los reportes de casos y estudios científicos sobre esta infección, impulsados por su mayor incidencia, sus cambios en la presentación clínica y por la descripción de nuevos factores de riesgo.

Aunque históricamente esta infección estaba asociada con el uso de antibióticos, su epidemiología va modificándose, reportándose con más frecuencia casos en poblaciones que antes no eran consideradas de riesgo, que la convierten en un problema de salud cada vez

más complejo<sup>3</sup>. Otros factores de riesgo que participan son: estancia prolongada en hospitales, especialmente en centros para personas de tercera edad y en la unidad de cuidados intensivos, pacientes con enfermedades crónicas severas (renales y hepáticas), estados de inmunosupresión y quimio/radioterapia, drogas citotóxicas, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, cirugías gastrointestinales y otros procedimientos invasivos en el tracto gastrointestinal<sup>4</sup>. Además, han surgido nuevas cepas más virulentas asociadas a una mortalidad más significativa y a mayores tasas de fracaso en el tratamiento.

Si bien en Latinoamérica, debido a la falta de datos epidemiológicos, no se ha documentado la infección por *C. difficile* como una epidemia (como lo es en Estados Unidos y Europa), los resultados mundiales podrían extrapolarse a nuestro entorno. Por este motivo, el objetivo principal de este trabajo es conocer la frecuencia relativa de casos sobre el total de muestras solicitadas de toxina en nuestro Hospital, considerando que dichos datos resultarían útiles para extremar medidas de prevención y detección precoz de casos potencialmente graves.

Como objetivo secundario, se busca describir la presencia de factores de riesgo en nuestra población, incluyendo a la eosinopenia, identificada recientemente como un factor relacionado al aumento de mortalidad en los casos de infección por TCD. Esto último surge de dos investigaciones en fase preclínica empleando modelos animales que demuestran que las cepas de *C. difficile* productoras de toxina binaria producen eosinopenia, lo cual podría resultar en un aumento de la severidad de la infección<sup>8</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

*Diseño.* Estudio retrospectivo, descriptivo.

*Población.* [Este estudio cuenta con el aval del Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico (#963)]. Pacientes mayores de 18 años internados en el Hospital Británico de Buenos Aires en el período de 2015 a 2017 con TCD positiva en las muestras de materia fecal me-

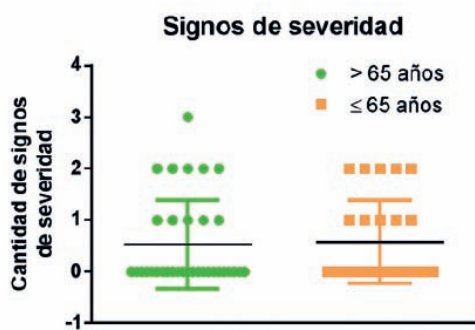


Figura 3. Distribución de la edad en relación a los signos de severidad.

dian­te el método ELISA. Del total de 2153 muestras solici­ta­das de TCD, resul­ta­ron posi­ti­vas 85 mues­tras, de las cuales 60 son las anali­za­das en este tra­ba­jo.

**Definiciones.** Signos de severidad al momento de la infección se denominó a aquellos signos presentes el primer día de consulta por diarrea, o bien, en el día de presentación de la diarrea en pacientes ya internados. Dichos signos incluyeron:

- Hipotensión arterial: definida como presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.
- Taquicardia: definida como una frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto.
- Fiebre: definida como temperatura mayor a 38.9 °C.
- Disentería: definida como la presencia de sangre en materia fecal.
- Distrés respiratorio: definido por la necesidad de asistencia respiratoria mecánica.
- Resolución quirúrgica: definida como la presencia de megacolon tóxico o peritonitis.

**Análisis estadístico.** Análisis descriptivo. Las variables, de acuerdo a su naturaleza, se expresaron como media y desvío estándar o como porcentaje. Se utilizaron test de Kruskal Wallis para comparar entre más de dos grupos o Mann Whitney para comparar entre dos grupos.

## RESULTADOS

De un total de 2153 muestras recolectadas para la detección de la TCD en los pacientes internados en el Hospital Británico en el período comprendido entre 2015 y 2017, 85 resultaron positivas. La frecuencia relativa con respecto al total de muestras tomadas fue de 4% (n=85) de muestras positivas (1 de cada 25). De estas, se analizaron en total las de 60 pacientes que cumplieran con criterios de inclusión y exclusión, cuyas características se observan en la **Tabla 1**.

El 51.6% (n=31) de los pacientes analizados fueron mujeres y el 56,6% (n=34), mayores de 65 años (**Tabla 1**). Los signos de severidad clínica más frecuentes al momento de la presentación de la infección fueron ta-

quicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto) en un 20% (n=12), así como hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg) en el 18.3%<sup>11</sup> de los pacientes (**Tabla 1**).

Las características clínicas de presentación del cuadro en un 70% (n=42) de los pacientes con TCD positiva fueron heces sin moco ni sangre, y solo el 5% (n=3) requirió resolución quirúrgica.

En cuanto a los datos de laboratorio, el 59.5% (n=36) presentó al menos 1 signo de severidad, siendo el más frecuente la hipoalbuminemia, presente en el 31% (n=19) de los pacientes.

Nuestros hallazgos mostraron que el 21% (n=13) presentó un recuento de glóbulos blancos superior a 20000/mm<sup>3</sup> y el 26.6% (n=16), un recuento de eosinófilos igual a 0/mm<sup>3</sup>. Tal como se observa en la **Figura 1**, se evidencia una progresiva disminución del recuento de eosinófilos a medida que aumentan los signos de severidad: 170.2±203.1, 129.5±172.9 y 118.7±207.2, respectivamente. Más aun, se analizó el recuento de eosinófilos en relación con la edad (≤65 y >65 años), sin observarse diferencia significativa entre ambos grupos (p<0.32): 57.25±22.64 y 205.2±76.7) (**Figura 2**).

Debido a que la edad es un factor asociado a la severidad, se analizó la presencia de la misma en dos grupos etarios. No se evidenció diferencia en cuanto a la presencia de signos de severidad clínica entre ambos grupos etarios; solo el 16.6% (n=10) de los pacientes presentaron 2 o más signos de severidad clínica (**Figura 3**). Del total de pacientes analizados, el 81% (n=49) presentó entre 2 y 3 factores predisponentes para la infección. El factor predominante fue la internación en las 12 semanas previas al cuadro en el 90% (n=54) de los casos.

El 80% (n=48) de los pacientes recibió tratamiento antibiótico en las 12 semanas previas a la presentación del cuadro, de los cuales el 33% (n=20) había realizado tratamiento con betalactámicos, el 20% (n=12) con vancomicina endovenosa y el 15% (n=9) con metronidazol.

El 60% (n=36) de los pacientes analizados eran inmunodeprimidos, de los cuales el 18% (n=11) presentaba enfermedad oncohematológica activa y el 8% (n=6) neoplasias de órganos sólidos.

De la misma manera, el 15% (n=9) de los pacientes tenía antecedente de infección por *C. difficile* previa.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de infección por *C. difficile* ha tenido un progresivo incremento en los últimos años. Si bien los datos epidemiológicos a nivel mundial y en Latinoamérica no son precisos, un trabajo multicéntrico realizado en Quebec, Canadá, en 2004 evidenció una incidencia de 22.5 casos de diarrea por *C. difficile* cada 1000 pacientes admitidos (2.25%) durante 6 me-

ses<sup>9</sup>; una proporción mayor que la encontrada en el presente trabajo, probablemente vinculada al menor número de pacientes analizados. Se sugiere la realización de un análisis más amplio que permita la extrapolación de los resultados obtenidos.

En nuestro trabajo, la frecuencia de infección por *C. difficile* fue mayor en mujeres y mayores de 65 años, tal como lo evidencia la encuesta realizada en el Programa de Infecciones Emergentes del CDC en 2011 en 34 países, siendo la causa número 19 de muertes en mayores de 65 años en el año 2009<sup>10,11</sup>. Esto puede estar relacionado a que en pacientes mayores existe una disminución en la producción de inmunoglobulina G antitoxina A, asociada a la presencia de comorbilidades<sup>12</sup>.

La infección por *C. difficile* severa tiene una mortalidad superior al 40%. Aunque no existen criterios clínicos que definan la colitis severa o fulminante por *C. difficile*, esta se caracteriza como la presencia de colitis con signos sistémicos de sepsis (fiebre, taquicardia e hipotensión con requerimiento de vasoactivos) y está presente en el 1-3% de los casos<sup>13,14</sup>. En concordancia, en el presente trabajo se evidenció un 20% de pacientes con taquicardia y un 18.3% de pacientes con hipotensión arterial como signos clínicos asociados a la infección. No se detectó relación entre la presencia de signos clínicos de severidad y la edad.

Recientemente se ha identificado a la malnutrición y a la hipoalbuminemia como factores que contribuyen a la severidad y recurrencia de la infección, y también la insuficiencia renal avanzada, que ha sido sugerida como un factor de riesgo adicional asociada a mayor mortalidad, menor respuesta a tratamiento y mayor frecuencia de recaídas<sup>15</sup>. En el presente análisis se identificó que el 31% de pacientes tenía albúmina sérica menor a 2.5 g/dl y el 30% presentaba un *clearance* de creatinina menor a 60 ml/min. Ante la falta de indicadores confiables y validados para guiar el curso de la enfermedad y su tratamiento, Kulaylat et al. en un estudio realizado en 2018 evidenciaron que la ausencia de eosinófilos en sangre periférica no es solo un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria, sino que también está asociado a mayores probabilidades de enfermedad grave que requieran cuidados intensivos, uso de vasopresores y cirugía<sup>8</sup>. En el presente trabajo se evidenció en el 26.6% de los pacientes un recuento de eosinófilos en sangre periférica igual a 0/mm<sup>3</sup>, y una progresiva disminución de los mismos a medida que aumentaba la severidad del cuadro; esta tendencia fue clara, sin embargo, limitada al número bajo de pacientes de pacientes analizados. Esto nos permitiría inferir que la ausencia de eosinófilos en sangre es un posible factor asociado a mayores eventos

adversos, permitiendo identificar pacientes de mayor riesgo de forma precoz.

El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la infección es el uso de antibióticos en un 90% de los casos<sup>16</sup>. Los más frecuentemente asociados son la ampicilina, las cefalosporinas de tercera generación y la clindamicina, mientras las fluoroquinolonas son las más relacionadas con brotes nosocomiales<sup>17</sup>. En el presente trabajo se evidenció que 48 pacientes (80%) recibió antibióticos, siendo los más frecuentes los betalactámicos.

La prevalencia de esporas de *C. difficile* en el medioambiente es relativamente alta entre los hospitales e instituciones de cuidado a largo plazo, lo cual conduce a mayores tasas (10-25%) de colonización en adultos en comparación a los no expuestos a este factor<sup>1</sup>. En el presente trabajo, el factor predisponente más frecuente fue la internación previa en un 90% de los casos.

El sistema inmunológico humano innato y adquirido parece jugar un papel en la infección. Defectos específicos en la fagocitosis de los polimorfonucleares se han observado en la vejez y en pacientes posoperados de cáncer. La respuesta inmune adquirida especialmente contra toxinas A y B se sabe que influye en la expresión de la enfermedad y su curso. Sin embargo, no está claro si los profundos cambios inmunológicos debidos al cáncer (sin quimioterapia, antimicrobianos, hospitalizaciones) puede conducir a la infección<sup>18</sup>.

Los pacientes infectados por VIH, en particular, pueden tener un menor número de células B de memoria, dando como resultado la reducción en los títulos de IgG frente a antígenos. Un recuento de CD4 de <50/mm<sup>3</sup> se asoció con colitis por *C. difficile* en pacientes infectados por VIH<sup>18</sup>. Evidenciamos que el 60% de los pacientes tenía algún tipo de inmunosupresión, siendo el más frecuente la presencia de enfermedad oncohematológica activa.

La diarrea por *C. difficile* recurrente se observa en el 5-40% de los pacientes. Kyne et al. mostraron que los factores de riesgo independientes asociados a recurrencias incluyen la edad mayor a 65 años, mayor severidad de la infección, y la exposición a antibióticos adicionales luego de concluido el tratamiento de la enfermedad<sup>19</sup>. Entre los datos recabados, encontramos un 15% de pacientes con antecedentes de infección por *C. difficile* previa.

En conclusión, consideramos que el recuento de eosinófilos podría constituir una herramienta precoz, rutinaria y accesible para evaluar la severidad del cuadro, aunque nuevos estudios con mayor número de pacientes analizados son necesarios para verificar nuestros hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lital Meyer S, Espinoza AR, Rodrigo Quer R. Infección por Clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2014;25(3):473-84.
2. Zea J, Salazar C. Enfermedad asociada a Clostridium difficile: prevalencia diagnóstico por laboratorio. *Infectio* 2012;16(4):211-22.
3. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a Clostridium difficile en España. *Revista Española de Salud Pública* 2013;87(1):25-33.
4. Oñate-Gutiérrez JM, Villegas MV, Correa A. Prevalencia y factores relacionados con la infección por Clostridium difficile en un centro hospitalario de alta complejidad en Cali (Colombia). *Infectio* 2017;21(1):9-14.
5. Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a Clostridium difficile: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Infectio* 2012;16(4):211-22.
6. Goorhuis A, Legaria MC, Van Den Berg RJ et al. Application of multiples-locus variable-number tandem-repeat analysis to determine spread of toxin A-negative Clostridium in general hospital in Buenos Aires. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(12):1080-6.
7. Sharma SK, Nakajima K, Shukla PJ. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;373(3):287.
8. Kulaylat AS, Buonomo EL, Scully KW, et al. Development and Validation of a Prediction Model for Mortality and Adverse Outcomes among patients with Peripheral Eosinopenia on Admission for Clostridium difficile infection. *JAMA Surg* 2018;153(12):1127-33.
9. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of Clostridium difficile Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-9.
10. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Emerging Infections Program C. difficile Surveillance Team. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(24):2369-70.
11. Kenneth D, Kochanek MA, Jiaquan X, et al. Deaths: Preliminary Data for 2009. *National Vital Statistics Reports* 2011;59(4). [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59\\_04.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_04.pdf) (vista el 16/8/2019).
12. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmée M. Human antibody response to Clostridium difficile toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun* 1994;62(2):384-9.
13. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant Clostridium difficile colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11(3):299-305.
14. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171(1):51-8.
15. Waldbaum C, Antelo P, Sordá J. Infección severa y complicada por Clostridium difficile resuelta con trasplante de microbiota. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017;47(3):211-5.
16. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):529-49.
17. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(4):254-63.
18. Pérez M, Hurtado MI, Couto I, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por Clostridium difficile. *Rev Chil Infectol* 2013;30(2):165-85.
19. Shah SA, Harris A, Feller W. Clostridium difficile. *Gastroenterology Clinics of North America* 2001;30(3):753-77.



# Puesta en marcha de la ventilación domiciliaria crónica

## Start-up of chronic home ventilation

Eduardo Borsini<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

El principal objetivo a largo plazo de la ventilación domiciliaria crónica (VMD) es corregir la hipoventilación alveolar en pacientes en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica, disminuir el trabajo respiratorio, mejorar la función de los músculos respiratorios y la calidad de vida.

Los pacientes candidatos a VMD deberán ser evaluados en un contexto multidisciplinario. La indicación y oportunidad de iniciar terapia ventilatoria a largo plazo se deberá conversar extensamente con el paciente, su familia y su médico de cabecera.

La decisión de utilizar un modo y ajustar parámetros depende de la patología que se intenta corregir; la adaptación al método por parte del paciente y de los resultados obtenidos. Con frecuencia, los pacientes que la reciben necesitan además otros tratamientos, como oxigenoterapia, kinesioterapia y seguimiento médico en el domicilio.

Este documento expone los principios básicos para la puesta en marcha del soporte ventilatorio con VMD en la insuficiencia respiratoria crónica y aporta una visión práctica sobre los aspectos indispensables para lograr seguridad y eficacia del tratamiento.

**Palabras clave:** insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica, ventilación no invasiva.

### ABSTRACT

The main objective of Chronic Home Ventilation (CHV) is to correct alveolar hypoventilation in patients with hypercapnic respiratory failure, reduce respiratory work, and improve respiratory muscle function and quality of life.

Patients who are candidates for CHV should be evaluated in a multidisciplinary context. The indication and opportunity to initiate long-term ventilatory therapy should be discussed extensively with the patient, his family and his family doctor.

The decision to use a mode and adjust parameters depends on the pathology to be corrected, adaptation to the method by the patient and the results obtained. Frequently, patients who receive CHV also need other treatments such as; oxygen therapy, physiotherapy and home medical monitoring.

This document proposes the basic principles for the implementation of ventilatory support in chronic respiratory failure and provides a practical vision on the essential aspects to achieve safety and efficacy of the ventilatory treatment.

**Keywords:** respiratory failure, mechanical ventilation, non-invasive ventilation.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):127-132. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0127-0132>

### VENTILACIÓN MECÁNICA DOMICILIARIA DE USO CRÓNICO

La ventilación mecánica domiciliaria (VMD) es un sistema de ventilación administrado a largo plazo y pasible de ser aplicado en el domicilio del paciente a través de una interfase, nasal, facial o pieza bucal en la ventilación no invasiva (VNI) o traqueostomía para la invasiva (VMI).

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) es un sistema de ventilación a fuga, dado que la interfase que permite conectar la vía aérea del paciente con el ventilador tiene una solución de continuidad, a diferencia de la ventilación mecánica invasiva de uso domiciliario crónico, donde la interfase consigue la hermeticidad del sistema por medio de una cánula de traqueostomía<sup>1</sup>.

La VMD mejora la supervivencia de pacientes con enfermedades neuromusculares y de la caja torácica y las anomalías en el intercambio gaseoso y calidad de vida en pacientes con síndrome de hipoventilación-obesidad<sup>1-5</sup>.

Su papel en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es controvertido, ya que algunos metaanálisis no mostraron mejoría de la supervivencia<sup>5-6</sup>.

Sin embargo, en el 2014, el trabajo del grupo alemán de Konhlein et al., en el que pacientes con EPOC avanzado según la clasificación Gold (Gold C) randomizados a tratamiento máximo sin VNI mostraron un exceso de mortalidad cuando se los comparó con un grupo intervención con VMD, expone las posibilidades de la terapéutica ventilatoria en pacientes que reducen la PaCO<sub>2</sub> en un 30% (sin corregir completamente)<sup>6</sup>.

Algunas sociedades alrededor del mundo sugieren la VNI como opción de tratamiento en la EPOC avanzada en fase estable con hipercapnia, mientras otras muestran mayor retención<sup>5-9</sup>.

A pesar de ello, la EPOC continúa siendo la segunda causa de indicación de VMD en Europa con una amplia variación entre los distintos países<sup>8</sup>.

La prevalencia de VMD ha aumentado considerablemente en los últimos años en los países desarrollados, incluso en aquellos que exhiben las tasas más bajas, como es el caso de Polonia, Suiza y Holanda, o las más altas como el caso de Francia. Uno de los aspectos que ha aumentado la prevalencia de la VMD es el envejecimiento de la población y el aumento de las en-

1. Centro de Medicina Respiratoria. Hospital Británico de Buenos Aires.

2. Unidad de Sueño y Ventilación. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Eduardo Borsini: Laboratorio Pulmonar, Hospital Británico. Perdriel 74, 1° piso, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel.: +5411-43096400 Ext: 2808. eborsini@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 25/06/2019 | Aceptado: 18/09/2019



**Tabla 1.** Indicaciones y nivel de evidencia en las patologías más frecuentemente asociadas a VMD.

Patología	Nivel de evidencia
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	IB (ortopnea, hipercapnia diurna) IC (trastorno de sueño sintomático, FVC <50%, <i>sniff test</i> <40 cmH <sub>2</sub> O o PiMáx <40 cmH <sub>2</sub> O).
Enfermedad de Duchenne	IB (PCO <sub>2</sub> diurna >45 mmHg, hipercapnia nocturna junto con síntomas de hipoventilación) 2C (hipoxemia nocturna, aún asintomática)
Distrofia miotónica	IC (hipercapnia nocturna junto con síntomas de hipoventilación)
Otras miopatías	IB (hipercapnia nocturna junto con síntomas de hipoventilación)
Cifoescoliosis	IC (CVF <50%, hipercapnia diurna) IB (evidencia de un episodio de insuficiencia respiratoria hipercápnica)
Síndrome de hipoventilación-obesidad	IA (VNI es el tratamiento de elección) IB (iniciar CPAP si existe escasa desaturación sin aumento de PaCO <sub>2</sub> , reevaluando a los tres meses). IC (preferencia <i>Bilevel</i> vs. CPAP) IB ( <i>Bilevel</i> en pacientes con elevación nocturna de PaCO <sub>2</sub> y desaturación nocturna significativa)
Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita	IC (VNI en pacientes que requieren solo apoyo nocturno, con frecuencia de rescate o MP diafragmático, VM invasiva en los más graves)
Parálisis diafragmática adquirida	IC (VNI en pacientes que requieren solo apoyo nocturno, considerar el uso de MP diafragmático)
EPOC	IB (no se recomienda sistemáticamente en pacientes estables a largo plazo) IA (PaCO <sub>2</sub> >52 mmHg) IA en internaciones frecuentes IA en superposición SAHOS-EPOC

CVF: capacidad vital forzada. CPAP: presión positiva continua en las vías aéreas. *Bilevel*: ventilación presométrica con dos niveles de presión. SAHOS: síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño. MP: marcapaso diafragmático.

fermedades crónicas, como la EPOC o la obesidad. En Australia y Nueva Zelanda la prevalencia es de 9.9-12/100000, mientras que en Francia (datos disponibles del programa ANTADIR), 60000 pacientes se encontraban en 2011 bajo VMD, lo que supone una prevalencia de 90/100000.

## OBJETIVOS DE LA VENTILACIÓN DOMICILIARIA

El principal objetivo a largo plazo de la VMD es corregir la hipoventilación alveolar en pacientes en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica, disminuir el trabajo respiratorio, mejorar la función de los músculos respiratorios y la calidad de vida.

Así, el incremento de la ventilación alveolar y la obtención de un patrón ventilatorio eficaz durante el período en el que el paciente se encuentra en soporte ventilatorio explica la corrección de las anomalías del intercambio gaseoso. Por otra parte, la mejoría o la normalización de las cifras de PaCO<sub>2</sub> que se observa durante el día es la consecuencia que el soporte ventilatorio puede tener sobre la función pulmonar, los músculos respiratorios y el control de la ventilación<sup>10</sup>.

La decisión de iniciar VMD puede ser compleja, ya que entran en juego variables como: edad del paciente, naturaleza e historia natural del proceso subyacente, la gravedad del deterioro fisiológico y el entorno y la voluntad de paciente y familia. Se considera una contraindicación para iniciar VMD la falta de motivación por parte del paciente o de cooperación y la ausencia de apoyo familiar o social.

Las recomendaciones formales establecen criterios para inicio de la VMD en pacientes neuromusculares o con patología de la caja torácica, debiendo básicamente iniciarla ante la presencia de síntomas como; disnea, ortopnea, cefalea matutina y uno de los siguientes criterios: PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg y SpO<sub>2</sub> < 88% durante 5 minutos consecutivos en la oximetría nocturna (criterio tradicional usado a nivel del mar)<sup>11</sup>. La importancia de tratar la hipercapnia crónica radica en disminuir las hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida, aún en patologías incurables de curso progresivo<sup>5-9</sup>.

Además, en pacientes con enfermedad neuromuscular progresiva, la existencia de una presión inspiratoria máxima (PiMáx) <40 cmH<sub>2</sub>O o capacidad vital forzada <50 % del valor predicho constituyen criterios de inicio de la VMD.

En pacientes con EPOC, la indicación de la ventilación se basa en los síntomas diurnos y nocturnos y alguno de los siguientes: PaCO<sub>2</sub> >55 o cuando la PaCO<sub>2</sub> se sitúa entre 50-54 mmHg y se acompaña de desaturación nocturna inferior al 88% durante 5 minutos consecutivos o existen episodios recurrentes de insuficiencia respiratoria hipercápnica (más de 2 internaciones al año) (**Tabla 1**).

La variabilidad de la aplicación de la VMD, tanto geográfica como entre centros de un mismo país, es un tema clave, ya que la VMD requiere equipos expertos y el número de pacientes atendidos es un elemento muy importante. Se ha señalado que un equipo experto es el que controla a más de 100 pacientes y tiene por lo menos más de 10 casos nuevos al año<sup>11</sup>. Parece evidente que el número total de pacientes con VMD va a seguir aumentando, por lo que deben establecerse estrategias para mejorar la accesibilidad y las curvas de aprendizaje.

**Tabla 2.** Modos ventilatorios más comúnmente usados en el domicilio.

Modo	Disparado por	Controlado por	Ciclado por
Volumen control	Ventilador	Ventilador (flujo)	Ventilador (tiempo o volumen)
Presión control	Ventilador	Ventilador (presión)	Ventilador (tiempo)
Volumen asistido control	Paciente o ventilador	Ventilador (flujo)	Ventilador (tiempo)
Presión asistido control	Paciente o ventilador	Ventilador (presión)	Ventilador (tiempo)
Presión de soporte	Paciente	Ventilador (presión)	Paciente (flujo)

Una nueva generación de respiradores está actualmente disponible, de pequeño tamaño, con batería interna o externa y diferentes modalidades ventilatorias, alarmas, posibilidad de ajustar la sensibilidad de los *trigger* (disparo) inspiratorios y/o espiratorios, volúmenes y presiones, capacidad de garantizar volúmenes y, más recientemente, disponer de herramientas de monitorización tales como pantallas con curvas, estimación o medición de la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) y registros integrados de saturometría ( $SatO_2$ )<sup>12</sup>.

En los últimos años, se ha incorporado la monitorización con software desarrollados por los fabricantes (*build in software*), que mediante el uso de tarjetas de memoria o vigilancia mediante transmisión de datos a una plataforma *online* (telemonitoreo) suministran información como: cumplimiento del tratamiento, patrones de uso, asincronías, fugas, índice de apneas e hipopneas residuales (IAH residual), volumen minuto (VM) y curvas de presión y flujo. Esta posibilidad de seguimiento es extremadamente valiosa y debe realizarse de rutina en todos los pacientes con soporte ventilatorio.

## MODOS DE VENTILACIÓN

Un modo ventilatorio es una combinación de variables del ventilador que se programan para definir la manera en la que el gas se entrega desde el equipo al paciente y cuáles son sus límites.

Existen dos grandes grupos de modalidades ventilatorias. Si lo que el equipo controla es el volumen corriente entregado, se denomina ventilación volumétrica. En este modo se programa un volumen corriente fijo y la presión en la vía aérea alcanzada dependerá de las condiciones mecánicas del aparato respiratorio (*compliance* de la caja torácica, pulmón y resistencia de las vías aéreas). Si por el contrario, la variable que define el funcionamiento del ventilador es una presión inspiratoria objetivo, se denomina ventilación presométrica. En ese caso el volumen corriente es variable y dependerá de las condiciones mecánicas del sistema tóraco-pulmonar.

Si el ciclo respiratorio es iniciado y finalizado por el paciente y el equipo se ocupa solo de apoyar la ventilación, se habla de un modo ventilatorio asistido o espontáneo. Si por el contrario el equipo asume el control completo del ciclo ventilatorio, el modo es denominado controlado. En este último caso se programa la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración.

En modalidades asistidas es posible fijar una frecuencia respiratoria mínima o de respaldo, de modo tal que si la fre-

cuencia respiratoria del paciente cae por debajo de ese umbral, el equipo dispara un ciclo respiratorio en modo controlado para sostener el ritmo ventilatorio deseado. Estos modos se denominan asistidos/controlados. La **Tabla 2** resume los modos ventilatorios más utilizados en VMD.

## DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA FRECUENTEMENTE UTILIZADA EN VMD

Disparo (*trigger*): señal que determina el inicio de la ventilación (presurización del equipo). En los modos controlados se utiliza el tiempo, que depende de la frecuencia respiratoria establecida. En modos asistidos se utiliza el cambio en la señal de flujo o la caída de la presión en la vía aérea, que representan el inicio del esfuerzo inspiratorio del paciente.

Presión inspiratoria: en modos presométricos es constante en toda la inspiración. Se denomina presión de soporte inspiratoria y es la principal ayuda a los músculos de la bomba ventilatoria. Cuando se utiliza en VNI se mide desde cero y se denomina IPAP. En la modalidad volumen control varía de respiración a respiración según las condiciones del sistema respiratorio.

Presión espiratoria: en situaciones de ventilación invasiva se denomina PEEP (presión positiva de fin de espiración) y se utiliza para generar reclutamiento alveolar. En modalidades de VNI es denominada EPAP. En general es constante en toda la espiración, aunque en algunos equipos puede variar de respiración a respiración ajustándose a las necesidades del paciente (EPAP autoajutable).

Ciclado: es la señal y el momento que determina el fin de la inspiración (cese de la presurización o de la entrega de volumen) y el comienzo de la espiración (paso de inspiración a espiración). Es determinada por tiempo en modos controlados (duración de la inspiración) y por cambios en el flujo aéreo en modos asistidos de VNI.

## PARAMETRIZACIÓN BÁSICA

La decisión de utilizar un modo y ajustar parámetros depende de la patología que se intenta corregir, la adaptación al método por parte del paciente y de los resultados obtenidos (monitoreo). En este proceso participan dos sistemas respiratorios (el del paciente y el de la máquina) y tres cerebros (el centro respiratorio del paciente, el procesador del ventilador y las decisiones de quién opera y programa el ventilador).

Los parámetros definidos para cada paciente no son estancos en el tiempo y pueden variar rápidamente en patología aguda o requerir ajustes más lentos.

**Tabla 3.** Características salientes de distintos tipos de máscaras.

	Facial	Nasal	Almohadilla	Pieza bucal
Sensación de claustrofobia	Si	No	No	No
Fuga por la boca	No	Si	Si	Si
Facilidad para toser y expectorar	No	Si	Si	Si
Presión en el puente nasal	Si	Si	No	No
Puntos de presión	Varios	Pocos	Muy pocos	-
Irritación de los ojos	Mayor chance	Mayor chance	Menor chance	-
Facilidad para hablar	No	Si	Si	Si
Facilidad para alimentarse	No	Si	Si	Si
Riesgo de aspiración	Alto	Bajo	Bajo	-
Entrenamiento necesario	Poco	Poco	Poco	Grande
Espacio muerto	Grande	Pequeño	Pequeño	-
Uso limitado por obstrucción nasal	No	Si	Si	No
Impacto psico-social	Grande	Medio	Medio	Mínimo

Adaptado de Brill, A.K. in Simonds, AK, 2015

**Tabla 4.** Resumen de los procedimientos básicos luego de la indicación de la VMD.

En el hospital	Al egreso del hospital	Después del alta
<ul style="list-style-type: none"> <li>Selección de pacientes y relevamiento de los cuidados necesarios.</li> <li>Establecer comunicación con el paciente, cuidadores, familiares, empresas proveedoras de equipo y profesionales.</li> <li>Educación a los pacientes y cuidadores.</li> <li>Discutir los deseos del paciente, principalmente en cuidados de final de vida.</li> <li>Adaptación y titulación de la ventilación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Implementar el plan de transferencia al domicilio.</li> <li>Educación del paciente y cuidadores.</li> <li>Programar las visitas de seguimiento.</li> <li>Programar las sesiones de fisioterapia respiratoria.</li> <li>Manejo de la medicación.</li> <li>Facilitar el proceso de alta con instrucciones claras y detalladas (plan escrito).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Programa de atención domiciliaria (PAD).</li> <li>Automanejo del paciente o manejo por los cuidadores.</li> <li>Conducir las visitas al paciente en domicilio.</li> <li>Seguimiento por teléfono.</li> <li>Visita a hospital de día.</li> <li>Considerar telemedicina.</li> <li>Directivas anticipadas y eventual limitación del esfuerzo terapéutico.</li> </ul>

En pacientes hospitalizados la parametrización final es seleccionada luego de un proceso de adaptación y monitoreo. Sin embargo, en pacientes crónicos o estables que se evalúan por consulta externa, la selección de parámetros y el ajuste suele ser lento y progresivo hasta alcanzar un equilibrio entre eficacia (objetivo propuesto) y tolerancia (confort y cumplimiento del tratamiento).

## PERFIL DEL PACIENTE QUE REQUIERE VMD

Para adecuar y diferenciar a los pacientes en función de la dependencia a ventilación mecánica se hace necesario conocer el número de horas de uso y en base a este punto seleccionar el tipo de respirador a utilizar.

Podemos clasificar a los pacientes en base a horas de uso del dispositivo en tres grupos:

- Dependencia inferior a 8 horas:** pacientes que requieren VMD menos de ocho horas al día. Incluye a aquellos que usan los equipos durante la noche.
- Dependencia mayor a 8 horas:** Pacientes que requieren VMD más de ocho horas pero menos de 16 horas al día. Incluye a aquellos que usan los equipos durante la noche y algunas horas durante el día.
- VMD > 16 horas:** Pacientes que requieren VMD durante la mayor parte del día o bien el día completo y todos los portadores de traqueotomía (soporte de vida).

Los ventiladores son diferentes dependiendo de los diferentes países del mundo. En nuestro medio y de

acuerdo a las características que presentan existen diferentes niveles de complejidad<sup>10</sup>.

## VENTILADORES PORTÁTILES BÁSICOS (VNI)

Son equipos con bajas prestaciones y nivel de monitoreo básico por lo que su costo es notablemente menor. En general no disponen de alarmas y se han desarrollado fundamentalmente para baja demanda ventilatoria o para tratamientos de enfermedades respiratorias del sueño. Se recomiendan para ventilación inferior a 8 horas. Son ventiladores sencillos, sin batería interna ni conexiones para oxígeno suplementario. En este grupo se pueden incluir a pacientes que reciben ventilación nocturna como por obesidad-hipoventilación (SHO), EPOC, cifoscoliosis y enfermedades neuromusculares con baja dependencia a la ventilación. Ejemplos de equipamiento disponible en nuestro país de este grupo son:

- System one Bipap ST (Philips-Respironics),
- A30 Bipap (Philips-Respironics),
- VPAP III STA (ResMed),
- S9 VPAP ST y ST con iVAPS (ResMed), y
- S10 Air Curve (ResMed).

## VENTILADORES INTERMEDIOS (VNI)

Se proponen para ventilación entre 8 y 16 horas. Son más seguros porque disponen de la opción de adicionar baterías de respaldo o alarmas básicas. En algunos casos per-



**Figura 1.** Modelos de ventiladores usados en domicilio para VMD invasiva (fila superior) o no invasiva (todos).

miten tener dos tipos de configuración (diurna y nocturna). Algunos modelos cuentan además con conexión a fuente externa de O<sub>2</sub>. En su mayoría serán pacientes que tienen un nivel alto de necesidad de VNI, pero que no son dependientes del ventilador, como las enfermedades neuromusculares en fase avanzada o los EPOC en fase de agudización. Ejemplos de este grupo son:

- Stellar 100 y 150 (ResMed), y
- A 40 (Phillips-Respironics).

### VENTILADORES DE SOPORTE VITAL AVANZADO I (VNI Y VMI)

Son recomendados para realizar para ventilación superior a 16 horas al día. Además de las características del grupo anterior disponen de una batería interna de mayor duración, e incluso en algunos modelos; dos baterías en serie. Son ajustables en modo volumétrico o presométrico (permiten realizar ventilación invasiva y no invasiva con diferentes configuraciones de tubuladura) y cuentan con una amplia gama de alarmas. En algunos países es obligatorio que el paciente con alta demanda ventilatoria tenga un segundo ventilador con circuito e interface listo a usar en caso de urgencia. Son representantes de este grupo:

- Trilogy 100 y 200 (Philips-Respironics),
- Astral 150 (ResMed),
- Monnal T 50 (Air Liquide),
- PB 560 (Covidien) y
- Legender (Airox).

La **Figura 1** muestra equipos de ventilación disponibles en nuestro medio, mientras que las máscaras para VNI se grafican en la **Figura 2**. Las ventajas de los diferentes tipos de interfaces se detallan en la **Tabla 3**.

### PROTOCOLO Y RECOMENDACIONES GENERALES PARA CANDIDATOS A USO DE VMD

Los pacientes candidatos a VMD deberán ser evaluados en un contexto multidisciplinario. La indicación y



**Figura 2.** Distintos modelos de máscaras o interfaces para VNI.

oportunidad de iniciar terapia ventilatoria a largo plazo se deberá conversar con el paciente, su familia y su médico de cabecera.

Finalmente, el grupo de ventilación del Servicio de Neumonología realizará el procedimiento de adaptación, entrenamiento y demostración de máscaras, titulación y parametrización final, entrenamiento e indicación del equipamiento necesario (incluido máscaras, accesorios, conectores, fuente de O<sub>2</sub> suplementario etc.) desde:

- a. Consultorio externo (pacientes estables y sin situaciones de urgencia/emergencia)
- b. Internación en sala general (pacientes estables sin acidemia ni alteraciones del sensorio que se encuentren con adecuada contención familiar).
- c. Terapia Intensiva o Unidad Coronaria (pacientes en los que se planifica su pase a sala general, a internación domiciliaria o centros de tercer nivel).
- d. Pacientes evaluados en Hospital de Día (Unidad de Observación Respiratoria- UDOR) y en los que se planifica iniciar VMD.

### PLAN DE SALUD DEL HOSPITAL BRITÁNICO

Es un compromiso ineludible priorizar pacientes internados del Plan de Salud a fin de que puedan ser descargados al domicilio o a los centros intermedios sin prolongar la internación. En estos casos, la gestión de la organización de la VMD se realizará por vía administrativa con el compromiso de las empresas proveedoras de entregar el material en las siguientes 72 horas de realizada la solicitud.

En caso de pacientes frágiles o cuya condición obligue a ofrecer cuidados domiciliarios, podrá adjuntarse la solicitud de VMD a la solicitud de Internación Domiciliaria o Cuidados Paliativos a los departamentos correspondientes.

La VMD invasiva siempre debe ir acompañada de un sistema de cuidado en domicilio.

## CONDICIONES MÍNIMAS DE SEGURIDAD PARA INICIAR VMD

- La indicación deberá ser refrendada por especialistas de la Unidad de Sueño y Ventilación y constar oportunamente en la Historia Clínica.
- En pacientes hospitalizados, el equipamiento deberá ser entregado en el propio hospital a fin de ser controlado, parametrizado y entrenado el paciente y su familia antes del egreso programado.
- Al alta, los pacientes y familiares recibirán una lista de comprobación de las competencias mínimas de manejo del ventilador y las interfaces (*checklist*), así como un plan de acción escrito y un especialista de referencia para consultas en caso de dudas o problemas.
- Al alta, los pacientes con VMD invasiva o no invasiva de soporte vital deberán tener entrenamiento en procedimientos de urgencia como; instalación de baterías de respaldo ante cortes de suministro eléctrico, contacto con el servicio de urgencias en plan preferente de traslado al hospital y procedimientos de rescate como cambio de cánula de traqueostomía, aspiración de secreciones y asistencia de la tos.
- Todos los pacientes que egresen con VMD deberán ser evaluados por consulta externa o bien citados a hospital de día en las próximas 3 semanas del alta.
- Los equipos provistos deberán constar mínimamente de un sistema de monitoreo (tarjeta de memoria interna) para vigilancia de la seguridad, eficacia y cumplimiento de la terapia.
- Actualmente se desarrolla en nuestro hospital un protocolo de telemonitoreo (para pacientes del plan de salud) usando módems telefónicos (GSM) y plataformas *online* de monitoreo remoto de la ventilación (*Encore Anywhere Phillips-Respironics y Air View-ResMed*).

## CONSIDERACIONES FINALES

La VMD es una técnica de soporte para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica. La indicación se realiza luego de un minucioso análisis de la situación funcional clínica y social del paciente. Con frecuencia los pacientes que la reciben necesitan además otros tratamientos como oxigenoterapia, kinesiología y seguimiento médico en el domicilio. El monitoreo clínico y técnico es esencial para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. King AC. Long-term home mechanical ventilation in the United States. *Respir Care* 2012;57:921-30.
2. McKim DA, Road J, Avendano M, et al. Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011;18:197-215.
3. Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW, Darlene Reid W, Road J. Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure. *Respir Med* 2014;108:229-43.
4. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martín S, et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. Long-term Outcome and Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol* 2014;pii: S0300-2896(14)00088-X.
5. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 13;6:CD002878.
6. Köhnelein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2(9):698-705.
7. Faourex B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994;7:1721-6.
8. Observatori de Teràpies Respiratòries domiciliàries de Catalunya. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aa-trm/pdf/observatorio\\_trd\\_esp.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aa-trm/pdf/observatorio_trd_esp.pdf). Consultado 2-4-2018.
9. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, Siemon K, Brambring J, Dellweg D, et al. Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017]. *Pneumologie* 2017;71(11):722-95.
10. Elliot MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991;1:1044-52.
11. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-34.
12. Díaz-Lobato S y Mayoralas-Alises S. Reflexiones para la organización y desarrollo de una unidad de ventilación mecánica no invasiva y domiciliaria *ArchBronconeumol* 2005; 41: 579-83.
13. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *ArchBronconeumol* 2013;49:475-9.



# Proteinosis alveolar secundaria: reporte de un caso

## Proteinosis alveolar secundaria: case report

Gabriela Robaina<sup>1</sup>, Juan I. Ramírez<sup>2</sup>, Milagros Báez<sup>2</sup>, Pablo Dezanzo<sup>3</sup>, Julio E. Bruetman<sup>2</sup>, Pablo Young<sup>2</sup>, Mayra A. Samudio<sup>4</sup>, Fernando Di Tullio<sup>1</sup>, Claudia Shanley<sup>5</sup>, Alejandro Salvado<sup>1</sup>

### RESUMEN

La proteinosis alveolar es un enfermedad caracterizada por el acúmulo anormal de surfactante en el espacio alveolar lo que conlleva a disrupción en el intercambio gaseoso. Su fisiopatogenia es variada y en los adultos la forma secundaria es la más frecuente.

Presentamos el caso de una paciente con leucemia mieloide aguda en tratamiento compasivo con gemtuzumab ozogamicina, e infecciones respiratorias a repetición que se presenta con disnea progresiva y tos seca. Luego de descartar causa embólica y cardíaca, se realiza tomografía que evidencia opacidades en vidrio esmerilado de distribución difusa y engrosamiento de septos, por lo que ante la sospecha de infección se realiza lavado broncoalveolar que revela líquido blanquecino evidenciando en la citología inclusiones en macrgrafos PAS positivo. Con el diagnóstico de proteinosis alveolar secundaria a enfermedad de base, se reinició tratamiento quimioterápico. Presentó progresión de infiltrados y mayor requerimiento de oxígeno falleciendo pocos días después.

**Palabras clave:** proteinosis alveolar pulmonar; leucemia mieloide.

### ABSTRACT

Alveolar proteinosis is a disease characterized by the abnormal accumulation of surfactant in the alveolar space leading to disruption in gas exchange. Its pathogenesis is varied, being in adults the secondary form the most frequent.

We present the case of a patient with acute myeloid leukemia in compassionate treatment with gemtuzumab ozogamicin, and repeated respiratory infections, presenting with progressive dyspnea and dry cough. After ruling out embolic and cardiac causes, tomography is performed, showing ground glass opacities in a diffuse distribution and septum thickening, so that suspecting an infectious cause, bronchoalveolar lavage is performed. This showed a whitish liquid which on cytology revealed positive PAS inclusions in macrophages. With the diagnosis of alveolar proteinosis secondary to underlying disease, chemotherapy was restarted. He presented progression of infiltrates and greater oxygen requirement, dying a few days later.

**Keywords:** pulmonary alveolar proteinosis, acute myeloid leukemia.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):133-136. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0133-0136>

### INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es un síndrome caracterizado por la acumulación anormal de surfactante en alvéolos pulmonares, lo que resulta en una alteración en el intercambio gaseoso<sup>1</sup>.

Su curso clínico es variable, desde resolución espontánea hasta la insuficiencia respiratoria<sup>2</sup>. Fue descrita por primera vez en 1958 en una serie de 27 casos, por Rosen et al<sup>3</sup>. La fisiopatogenia de este proceso puede deberse a una alteración en la producción o en la eliminación del surfactante, clasificándose en congénita, primaria y secundaria<sup>1-5</sup>. La

forma congénita es causada por mutaciones en los genes involucrados en la producción del surfactante<sup>5</sup>. La forma primaria se caracteriza por la interrupción de la senalizacin del factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) debido a un mecanismo autoinmune, por la producción de anticuerpos anti-GM-CSF, o hereditario por mutaciones en el receptor GM-CSF<sup>5</sup>. Aproximadamente el 90% de los casos de PAP se relacionan con altos niveles de anticuerpos anti-GM-CSF<sup>4,5</sup>.

Las formas secundarias se asocian a condiciones que reducen el número de los macrófagos alveolares o deterioran su función. Entre las causas subyacentes, las enfermedades hematológicas malignas, en particular los síndromes mielodisplásicos representan la causa más frecuente de PAP secundaria<sup>4,5</sup>.

Reportamos un caso de PAP secundaria en paciente con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, ama de casa, no tabaquista, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) secundaria a síndrome mielodisplásico que fue admitida en el hospital por pancitopenia.

Diagnóstico de LMA 4 años previos, realizó inducción y consolidación con esquema de doxorubicina y citarabina.

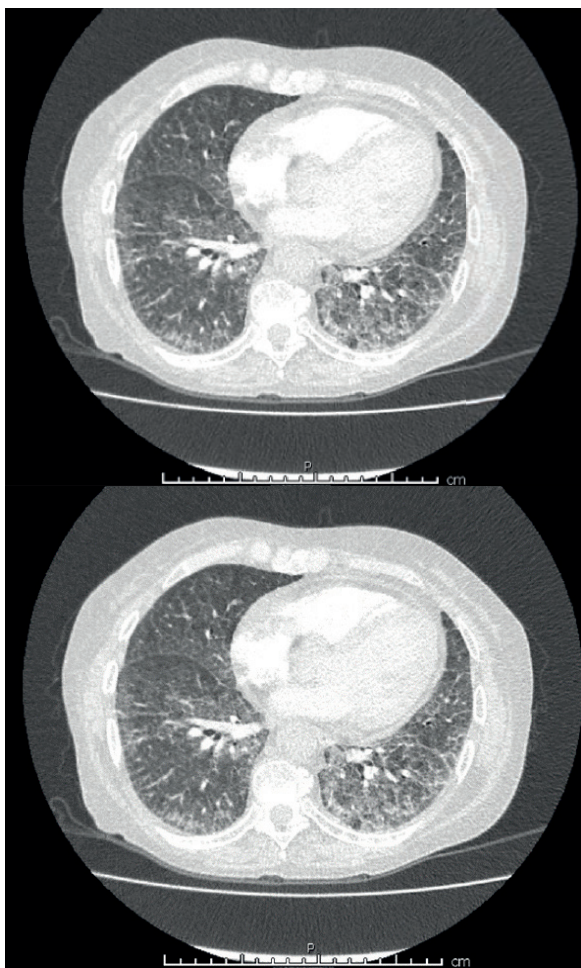
- 1- Servicio de Clínica Médica
  - 2- Servicio de Anatomía Patológica
  - 3- Servicio de Imágenes
  - 4- Servicio de Hemoterapia
- Hospital Británico

Correspondencia: Dr. Alejandro Salvado. Servicio de Neumología, Hospital Britnicode Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400. drsalvado@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/072019 | Aceptado: 31/08/2019



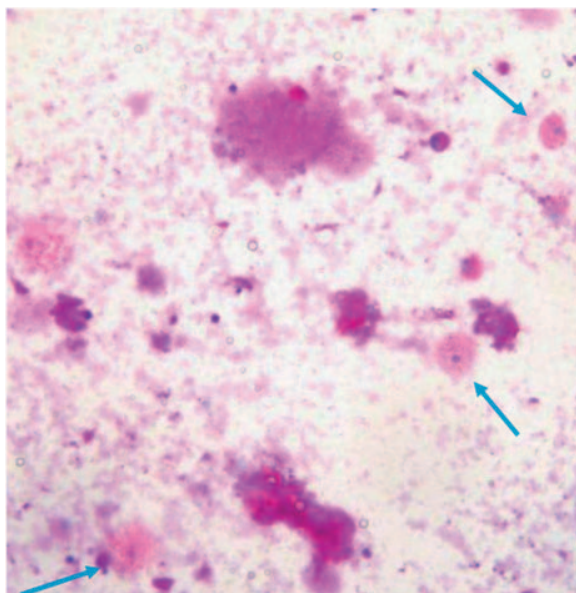


**Figura 1.** Tomografía de tórax inicial. Se observa vidrio esmerilado de distribución difusa. Engrosamientos septales inter- e intralobulillares de predominio bibasal.

Un año previo a la internación se constató recaída de la enfermedad por infiltración blástica en médula ósea (MO) y realizó tratamiento con azacitidina completando 5 ciclos. Desde la recaída, múltiples internaciones por neutropenia febril, sin aislamientos microbiológicos, con buena evolución con tratamientos antibióticos empíricos. Tres meses previos, se diagnosticó aspergilosis probable e inició tratamiento con voriconazol con buena respuesta clínica y radiológica.

Inició tratamiento compasivo con gemtuzumab ozogamicina por enfermedad refractaria, a dosis de 5 mg cada 21 días. Recibió el 5to ciclo 15 días previos a la admisión. Al ingreso la paciente presentaba estabilidad hemodinámica y palidez mucocutánea, sin otro hallazgo relevante en el examen físico. El laboratorio mostró 16.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9,2 g/dl, hematocrito 28%, glóbulos blancos 3.900/mm<sup>3</sup>, sin otra alteración, por lo que recibió hemoderivados.

Una semana después presentó disnea progresiva y tos seca. Al examen la temperatura fue de 36,5°C, tensión arterial 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 88/min, frecuencia respiratoria de 28/min, saturación de oxígeno de 92%, crepitantes bibasales a la auscultación pulmonar, soplo sistólico 2/6 y edemas infrapatelares 2/6.



**Figura 2.** Glóbulos amorfos extracelulares e inclusiones en macrófagos PAS positivo.

Electrocardiograma sin particularidades. Estado ácido-base en sangre arterial (pH) 7,49, PO<sub>2</sub> 59 mmHg, PCO<sub>2</sub> 29 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22 mEq/l, SaO<sub>2</sub> 94%. ProBNP 2720 pcg/l. Angiotomografía de tórax negativa para tromboembolismo de pulmón; en parénquima pulmonar destacaba la aparición de opacidades en vidrio esmerilado de distribución difusa. Engrosamientos septales inter- e intralobulillares de predominio bibasal, no presentes en estudios previos (**Figura 1**). Ecocardiograma con patrón de llenado ventricular de tipo relajación prolongada, e insuficiencia mitral leve.

Se inició balance negativo y se suspendió gemtuzumab. Persistió con mismos síntomas, se realizó fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar diagnóstico, se obtuvo un líquido blanquecino. Los cultivos resultaron negativos. El estudio anatomopatológico reveló fondo granular e hipocelular. Glóbulos amorfos extracelulares e inclusiones en macrófagos PAS positivo (**Figura 2**).

Se reinició tratamiento para enfermedad de base además de oxígeno suplementario. Evolucionó con progresión de disnea e hipoxemia, asociado a registro febril. Tomografía de tórax mostró incremento del engrosamiento septal inter- e intralobulillares y opacidades en vidrio esmerilado de distribución bilateral a predominio bibasal, conformando áreas geográficas, patrón de *crazy paving*. Se repitió FBC-BAL, líquido de BAL con mismas características que el inicial, los cultivos fueron negativos.

Progreso síntomas, con deterioro del estado general. Se definió cuidados paliativo, la paciente falleció en días posteriores.

## DISCUSIÓN

Presentamos un caso de PAP secundaria por tratarse de una entidad infrecuente que plantea serias dificultades diagnósticas. Se estima una prevalencia

de PAP en la población general de 6.87 por millón, siendo secundaria a otra entidad en un 4 a 10%<sup>6,7</sup>.

Los mecanismos responsables de este trastorno no han sido definidos. Se postula que sería consecuencia de una alteración en el *clearance* del surfactante, por disminución de macrófagos alveolares o disfunción de los mismos<sup>1-5</sup>.

Se han descrito como causas de este desorden patológico hematológicas, exposición a tóxicos inhalados, síndromes de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas crónicas. Los síndromes mielodisplásicos son la principal causa relacionada con esta patología<sup>7</sup>.

En una serie de 404 casos, 40 fueron diagnosticados de PAP secundaria al presentar patología de base subyacente y anticuerpos negativos. El 65% de estos pacientes tenían diagnóstico de síndrome mielodisplásico y solo un paciente diagnóstico de LMA<sup>7</sup>.

Los hallazgos clínicos habituales son inespecíficos lo que dificulta el diagnóstico. Se manifiesta con disnea de esfuerzo y tos seca, otros síntomas como fiebre y pérdida de peso son menos frecuentes. Hasta un tercio de los pacientes podrían ser asintomáticos<sup>5,7</sup>.

Por otra parte, no existen marcadores serológicos que sean de utilidad diagnóstica, a excepción de los anticuerpos GM-CSF en los casos de PAP primaria<sup>4,5,7</sup>.

En cuanto a los estudios de imágenes, la radiografía de tórax se caracteriza por opacidades intersticio alveolares en tercios medios e inferiores, bilaterales. En la tomografía de tórax de alta resolución se observa compromiso difuso, con opacidades en vidrio esmerilado<sup>4,5</sup>. Se ha descrito inicialmente al patrón de *crazy paving* como patognomónico de PAP, que se caracteriza por engrosamiento de septos inter- e intralobulillares asociados a opacidades en vidrio esmerilado que adoptan una distribución geográfica. En la actualidad se considera un patrón inespecífico ya que puede tener múltiples etiologías como patologías infecciosas, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto, hemorragia alveolar difusa, sarcoidosis, neumonía lipoi-dea, linfangitis carcinomatosa<sup>8</sup>.

A su vez este patrón se presenta con menos frecuencia en pacientes con PAP secundaria<sup>7,9</sup>. Un estudio que describió hallazgos imagenológicos encontró un patrón de *crazy paving* solamente en el 14% de los pacientes con PAP secundaria, y en el 71% de los pacientes con PAP primaria<sup>9</sup>.

Los estudios de función pulmonar tienen una utilidad diagnóstica reducida. La espirometría puede ser normal aunque en algunos pacientes puede haber descenso de la FVC. Si bien la DLCO habitualmente se encuentra disminuida y se correlaciona con el compromiso pulmonar, la hipoxemia con un gradiente alveoloarterial de oxígeno aumentado es un mejor indicador de severidad<sup>5,7,10,11</sup>.

Se debe considerar el diagnóstico de PAP ante disnea progresiva con hallazgos imagenológicos compatibles. La FBC con BAL es el método diagnóstico de elección en la mayoría de los casos<sup>5,10,11</sup>. El líquido del BAL es blanquecino, opaco, con sedimento<sup>10,11</sup>. En la microscopía se observa material granular acelular, amorfo, eosinófilo y macrófagos espumosos con inclusiones citoplasmáticas positivas con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS)<sup>5,10,11-14</sup>.

Los hallazgos histológicos en biopsias pulmonares demuestran ocupación de espacios alveolares y bronquiolos terminales con surfactante acelular. Además puede observarse infiltrado linfocitario intersticial o signos de fibrosis<sup>5,10,11-14</sup>.

El BAL, además de ser el método diagnóstico de elección, permite descartar otros diagnósticos diferenciales o patologías asociadas. Las infecciones respiratorias son complicaciones frecuentes tanto en la PAP primaria como en la secundaria, y puede ser la manifestación inicial hasta en un 20% de los pacientes<sup>5</sup>. A su vez, las infecciones aumentan la morbilidad y mortalidad, siendo la causa de muerte en un 18 a 20% de los pacientes<sup>5</sup>. En la PAP secundaria, la reducción del número de macrófagos alveolares o de su función aumenta la susceptibilidad a infecciones sobreagregadas, así como la patología de base y los tratamientos dirigidos a la misma<sup>4</sup>. Se han reportado infecciones oportunistas bacterianas, virales y fúngicas<sup>4,5,11-14</sup>.

El tratamiento de la PAP secundaria está dirigido a la patología de base, en caso de enfermedad hematológica, quimioterapia o trasplante de células hematopoyéticas<sup>5</sup>. Si bien hay reportes de casos de lavado pulmonar total en estos pacientes los resultados son contradictorios y hasta podría exacerbar los síntomas<sup>5,7</sup>. Resultados negativos se reportaron con el uso de esteroides sistémicos, por complicaciones infecciosas<sup>7</sup>.

El pronóstico de la PAP secundaria a una enfermedad hematológica es pobre, con una supervivencia media menor a 20 meses<sup>7</sup>. La aparición de esta complicación empeora el pronóstico de la enfermedad de base, sin relación directa con su severidad<sup>7,12-15</sup>. La principal causa de muerte de estos pacientes es insuficiencia respiratoria o una infección sobreagregada<sup>15</sup>. Estos datos se reproducen en el caso reportado, que presentó una tórpida evolución.

Si bien la proteinosis alveolar secundaria es un trastorno infrecuente, se debería considerar en pacientes con una enfermedad hematológica subyacente, con características clínicas e imagenológicas compatibles que no responden a los tratamientos instaurados o que los hallazgos no puedan ser explicados por otra causa. En este escenario la práctica de una FBC con BAL es fundamental, no solo para confirmar el diagnóstico de PAP sino también para descartar diagnósticos diferenciales más frecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trapnell BC, Murray LM. Nadel's Textbook of Respiratory Medicine Ch. Editorial Elsevier Health Sciences, 5ª Edición 2015.
2. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
3. Rosen SG, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
4. Chaulagain C, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014;7(4):127-35.
5. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Reviews Disease* 2019;5(1):17.
6. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C y Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J. Rare Dis* 2018;31(13):129.
7. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011;37(2):465-8.
8. De Wever W, Meersschaert J, Coolen J, Verbeken E, Verschakelen JA. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging* 2011;2:117-32.
9. Ishii, H. Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009;136(5):1348-55.
10. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
11. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respiratory Medicine* 2011;105:1908-16.
12. Ernst G, Décima T, Tabaj G, et al. Incremento de los niveles de IL-8 y MCP-1 en el fluido broncoalveolar de pacientes con proteinosis pulmonar alveolar. *Fronteras en Medicina* 2017;12(4):132-6.
13. Ernst G, Caro F, Botto HA, Young P. Pulmonary alveolar proteinosis: Analysis of 7 cases. *Med Clin (Barc)* 2016;146:e7172.
14. Ernst G, Salvado A, Grynblat P, Tabaj G, García O, Cambursano VH, Young P. Proteinosis alveolar pulmonar: rol de los anticuerpos anti-GMCSF. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2017;74:4650. Review.
15. Ishii, H Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med* 2014;14:37.

# Antecedentes históricos de la enfermedad relacionada con IgG4

## Historical history of IgG4-related disease

Tomás A. Saravia<sup>1</sup>, Pablo Young<sup>2</sup>

### RESUMEN

El concepto de enfermedad relacionada a IgG4 se introdujo en la literatura médica hace menos de dos décadas. Este surgió a raíz del registro creciente de manifestaciones extrapancreáticas asociadas a la pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria y a la detección concomitante de niveles séricos aumentados de IgG4 en estos pacientes. Por siglos, muchas manifestaciones de esta enfermedad fueron designadas por epónimos y consideradas idiopáticas. Ya hace más de setenta años, Norman Barrett unió dentro de un mismo grupo patológico algunas de las distintas manifestaciones de esta enfermedad al observar las similitudes macro- y microscópicas en ellas, aunque no se pudo corroborar una misma etiopatogenia hasta comienzos de este siglo. Se revisó aquí la evolución histórica de esta entidad.

**Palabras clave:** enfermedad relacionada con IgG4, historia de la medicina, pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz, tumor de Küttner, tiroiditis de Riedel, enfermedad de Albarran-Ormond, enfermedad de Ormond, pseudotumor orbitario, síndrome de Tolosa-Hunt.

### ABSTRACT

The concept of IgG4 related disease was introduced into medical literature less than two decades ago. It arose from the increasing recording of extrapancreatic manifestations associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis and the concomitant detection of increased serum IgG4 levels in the same patients. For centuries, individual organ manifestations of this disease were given eponyms and thought to be idiopathic. Over seventeen years ago Norman Barrett first put together in a same pathological entity some of the manifestations of this disease in view of the macroscopic and microscopic similarities between them, although it was not possible to corroborate a common etiopathogenesis until the beginning of this century.

**Keywords:** IgG4-related disease, history of medicine, autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, Küttner's tumor, Riedel's thyroiditis, Albarran-Ormond disease, Ormond's disease, orbital pseudotumor, Tolosa-Hunt syndrome.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):137-146. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0137-0146>

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno fibro-inflamatorio multiorgánico inmunomediado que mimetiza muchas enfermedades malignas, infecciosas y autoinmunes. Clínicamente se caracteriza por la tendencia a formar lesiones tumefactas con elevación frecuente de IgG4 sérica y una respuesta inicial satisfactoria a glucocorticoides. Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado denso linfoplasmocitario rico en plasmocitos IgG4+, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante<sup>1</sup>. La ER-IgG4 vincula muchas enfermedades y síndromes previamente considerados localizados<sup>2</sup>. Aparece

en la literatura médica por primera vez en 2003y es reconocida como una entidad unificada en el 2004<sup>3,4</sup>. La ER-IgG4 recibe este nombre, luego de muchas revisiones en la terminología a lo largo de los años, por las altas concentraciones séricas de IgG4 que suelen tener las personas que la padecen, así como también la presencia de plasmocitos IgG4+ en los tejidos/órganos afectados<sup>1,5-7</sup>. Las condiciones que alguna vez fueron consideradas enfermedades individuales y ahora se reconoce que forman parte del espectro de ER-IgG4 son la enfermedad de Mikulicz, el tumor de Küttner, la tiroiditis de Riedel, la pancreatitis autoinmune, la enfermedad de Ormond, el pseudotumor inflamatorio (tanto orbitario como pulmonar, renal y de otros órganos), la periaortitis/periarteritis, aneurisma aórtico inflamatorio, mesenteritis esclerosante, mediastinitis fibrosante, nefritis tubulointerstitial idiopática, paquimeningitis hipertrófica idiopática, fibroesclerosis multifocal (orbitaria, tiroidea, retroperitoneal, mediastínica y de otros órganos/tejidos)<sup>1,2</sup>. Los sitios más comúnmente afectados por la ER-IgG4 son el páncreas, las glándulas submandibular y parotídeas, el árbol biliar, la tiroides y los tejidos periaórticos<sup>2</sup>.

1. Alumno de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina,
2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina, Profesor Titular de Historia de la Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina y Miembro de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina.

Correspondencia: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74 C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393. [pabloyoung2003@yahoo.com.ar](mailto:pabloyoung2003@yahoo.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/07/2019 | Aceptado: 21/08/2019

### PANCREATITIS AUTOINMUNE Y PANCREATITIS RELACIONADA CON IGG4

El primer caso de pancreatitis autoinmune fue descrito por Sarles et al. en 1961. El concepto de pancreati-





Figura 1. Dr. Johann von Mikulicz-Radecki.



Figura 2. Dr. Hermann Küttner.

tis autoinmune (PAI) fue propuesto por Yoshida et al. en 1995<sup>8</sup>. Acorde a sus descripciones y otros reportes, principalmente provenientes de Japón, la PAI es común en ancianos, su principal manifestación consiste en dolor abdominal leve o ictericia obstructiva y está comúnmente asociada a diabetes mellitus, hipergammaglobulinemia y la presencia de varios autoanticuerpos. La IgG4 sérica está característicamente elevada hasta en el 60% de los pacientes. La terapia con corticosteroides es efectiva. Debido a ello, se ha implicado un mecanismo autoinmune en su génesis, lo que lleva al concepto de PAI<sup>9</sup>.

Las características histológicas de la PAI son patológicamente tan peculiares entre las condiciones inflamatorias, que incluso antes de que se propusiera el concepto de PAI, ya existían artículos esporádicos tratando el tema, llamándose por los patólogos bajo el nombre de pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria (PELP). El concepto de PAI fue cada vez más aceptado por los médicos clínicos, y al ya haberse reconocido que la PELP era la característica histopatológica de la PAI, este último término reemplazó al primero<sup>9</sup>.

Después del 2000, algunos grupos propusieron que lo que clínicamente se diagnosticaba como PAI no era una sola entidad patológica, sino que formaba parte de al menos dos. Un grupo de la Mayo Clinic condujo un estudio retrospectivo con páncreas resecados con el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, y concluyó que, además de páncreas con características de la PELP, había otros con características particulares, que deno-

minaron pancreatitis crónica idiopática centrada en el conducto principal (PICC). Resultados similares fueron obtenidos por el Massachusetts General Hospital<sup>9</sup>. En la PELP, descrita por Kawaguchi et al. en 1991, se halla un infiltrado linfoplasmocitario difuso con marcada fibrosis intersticial y atrofia acinar, flebitis obliterante de las venas pancreáticas, y afección de la vena porta<sup>10</sup>. El epitelio del conducto pancreático principal no se ve afectado, pero se ve engrosado por la inflamación. Numerosos plasmocitos IgG4+ se pueden identificar en la PELP. Las características clínicas que en esta se observan corresponden a las de la PAI clásicamente encontrada en pacientes japoneses, lo que incluye su asociación con diversidad de manifestaciones extrapancreáticas, hoy comprendidas dentro de la ER-IgG4<sup>9</sup>. En contraposición, en la PICC se ve un infiltrado inflamatorio neutrofilico centrado en el epitelio del conducto principal y su lumen, como lo indica su nombre. Debido a la inflamación, el conducto principal se halla estenosado y tortuoso. La flebitis obliterante es rara y no se identifican plasmocitos IgG4+. No se asocia con las manifestaciones extrapancreáticas clásicas de la PELP, pero sí con enfermedades inflamatorias intestinales. Difiere también epidemiológicamente, ya que raramente se ve en Japón<sup>9</sup>.

Considerando las diferencias clínicas y demográficas, así como las diferencias en la inmunorreactividad frente a IgG4, la idea de que la PELP y la PICC son enfermedades distintas fue gradualmente ganando acep-

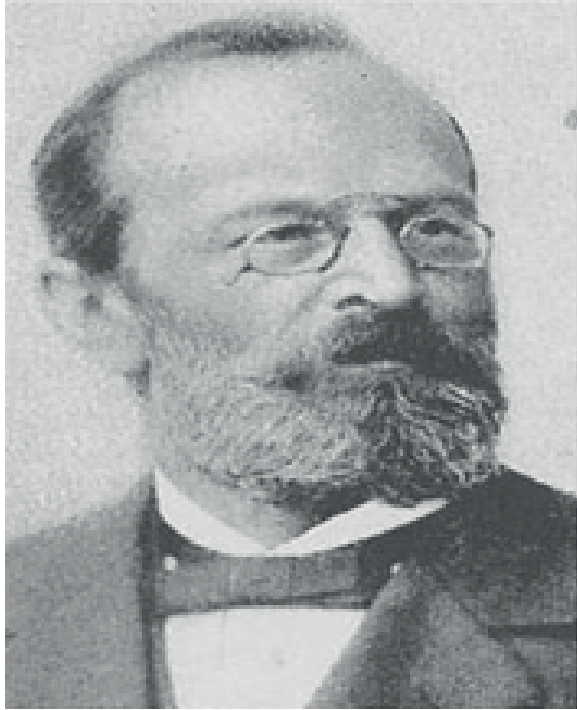


Figura 3. Dr. Bernhard Riedel.

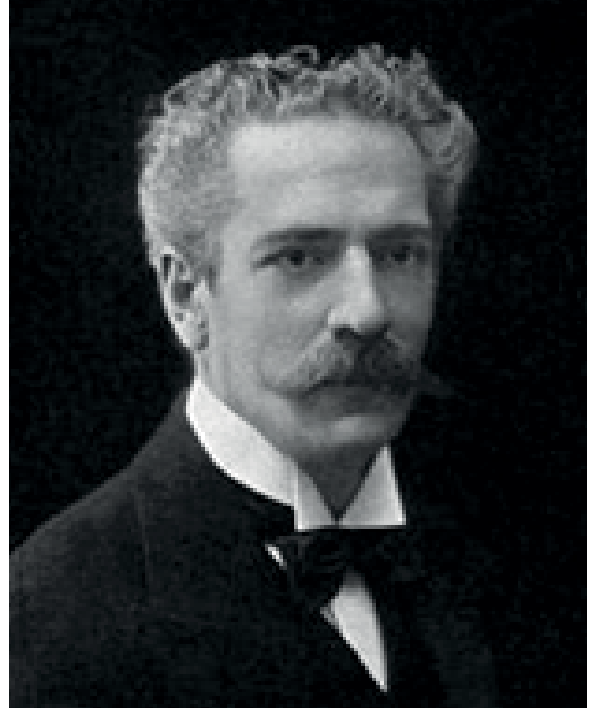


Figura 4. Dr. Joaquín Albarrán.

tación en la última década. En el 2011, surgen los términos de PAI tipo 1 y PAI tipo 2, que se corresponden con PELP y PICC, respectivamente<sup>11</sup>. Cabe decir que es la PAI tipo 1 a la que hoy se considera como manifestación pancreática de la ER-IgG4.

Desde que la PAI fue reconocida como una entidad, se registró su asociación con lesiones extrapancreáticas. Hamano et al., en 2001, identificaron un infiltrado de plasmocitos IgG4+ abundante en biopsias de fibrosis retroperitoneal vista en pacientes con PAI. El año siguiente, Kamisawa et al. expandieron la observación y documentaron que plasmocitos IgG4+ también estaban incrementados en muestras de lesiones extrapancreáticas de pacientes con PAI. Estos concluyeron que los pacientes con PAI tenían una enfermedad sistémica y propusieron una entidad llamada enfermedad esclerosante relacionada con IgG4<sup>5-7,9</sup>. A partir de esto, muchas enfermedades esclerosantes, descritas décadas e incluso siglos atrás, se empezaron a reconocer como expresión de esta condición, por lo que fue trascendental en la construcción del concepto actual de ER-IgG4.

### ENFERMEDAD DE MIKULICZ, DACRIOADENITIS Y SIALADENITIS RELACIONADA CON IGG4

En 1888, el cirujano polaco Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905) (Figura 1) publicó un caso que exhibió tumefacción bilateral, indolora y simétrica de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares. Luego, en Alemania se asoció este síndrome a pacientes con leucemia, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis y sí-

filis<sup>12</sup>. En 1927, Schaffer definió los casos en los que se detectaban enfermedades subyacentes a la tumefacción como “síndrome de Mikulicz” y aquellos casos idiopáticos como “enfermedad de Mikulicz”<sup>13</sup>. En 1933, Sjögren analizó 19 casos de queratoconjuntivitis seca, de los cuales dos presentaron tumefacción de las glándulas salivales mayores, estableciéndose luego de esto el concepto de síndrome de Sjögren. En 1953, Morgan y Castleman examinaron especímenes de 18 casos diagnosticados como enfermedad de Mikulicz, y anunciaron que la mayoría de los casos se podrían considerar como síndrome de Sjögren. Posterior a esto la enfermedad de Mikulicz se ha considerado un subtipo de síndrome de Sjögren<sup>14</sup>. En 2006, Yamamoto et al. reanalizaron el trabajo publicado por Morgan y Castleman e identificaron varios problemas en su realización, como la inclusión de casos que carecían de tumefacción de las glándulas lagrimales o solo mostraban tumefacción unilateral. El mismo grupo de investigadores realizó un estudio, diferenciando la enfermedad de Mikulicz del síndrome de Sjögren, al encontrar que, a pesar de que histológicamente son casi idénticos, datos clínicos, serológicos, inmunohistoquímicos difieren ampliamente entre ambas entidades (Tabla 1)<sup>12</sup>. Sin embargo, en esta ocasión vincularon a la enfermedad de Mikulicz con la ER-IgG4, siendo esta última la principal causante de la primera<sup>12,15</sup>.

En 2012, en el simposio internacional en ER-IgG4 hecho en Boston, Massachusetts, se establecieron las recomendaciones en cuanto a la nomenclatura de las ER-IgG4, llamándose a la enfermedad de Mikulicz causada por IgG4 dacrioadenitis y sialadenitis asociada a IgG4<sup>1</sup>, así, se puede seguir denominando enfermedad de





Figura 5. Dr. John Ormond.



Figura 6. Dr. Eduardo Tolosa.

Mikulicz a aquellos casos idiopáticos, siempre y cuando se excluya a la ER-IgG4 como causa subyacente.

### Tumor de Küttner o enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4

También conocida como sialoadenitis esclerosante crónica (SEC). Fue primeramente descrita por Hermann Küttner (1870-1932)(Figura 2) en 1896 como una tumefacción con dureza característica de una o ambas glándulas submandibulares. Es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que produce una tumefacción clínicamente indistinguible de una neoplasia<sup>16</sup>.

En 2005, Kitagaway col. examinaron los hallazgos clínico-patológicos de 13 SEC idiopática en comparación a tumefacciones de la glándula submandibular causada por SEC secundaria a sialolitiasis y a síndrome Sjögren. En todos los casos documentaron los hallazgos típicos de la ER-IgG4 que no observó en las sialadenitis secundarias a otras causas<sup>17</sup>. En 2010, Geyery col. realizaron un estudio similar, pero en una población occidental encontrándose con los mismos resultados<sup>18</sup>. De esta manera, hoy el tumor de Küttner es considerado una ER-IgG4 bajo el nombre de enfermedad glandular submandibular relacionada con IgG4<sup>1</sup>.

### Tiroiditis de Riedel o tiroiditis relacionada con IgG4

La tiroiditis de Riedel es un proceso inflamatorio de la tiroides que resulta en una tumefacción duro-pétreo, fija e indolora de la glándula. Pese a que fue descrita por primera vez en 1864 por Semple y luego en 1888 por Bolby, Bernhard Moritz Carl Ludwig Riedel (1846-1916) (Figura 3) fue el primero que hizo

una descripción completa del cuadro, en 1896, ante el Congreso Internacional de Cirugía<sup>19</sup>. Describió a dos pacientes con una envoltura fibrótica de la tiroides y las estructuras cervicales circundantes. Su rasgo característico no es el proceso fibrótico en sí, sino que este no estaba circunscripto a la tiroides, y compromete a otras estructuras cervicales, incluyendo los músculos aledaños, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, la vaina carotídea, la vena yugular y el esófago. A esto se debe que a veces la forma de presentación inicial sea la obstrucción traqueal o esofágica más que el compromiso tiroideo<sup>20</sup>. La examinación histológica de las glándulas descritas por Riedel reveló un proceso inflamatorio crónico, con “una colección de células redondas esparcidas entre tejido tiroideo normal, donde este último (es)...destruido”<sup>21</sup>.

En el siglo veinte se asoció en repetidas oportunidades a la tiroiditis de Riedel con otras enfermedades esclerosantes<sup>20</sup>.

En 2010, Dahlgren et al. detectaron los hallazgos típicos de ER-IgG4 en muestras histopatológicas de la glándula tiroides afectada por tiroiditis de Riedel y se confirmó su pertenencia al grupo de ER-IgG4<sup>21</sup>. En 2012 se recomendó la denominación de enfermedad tiroidea relacionada con IgG4<sup>1</sup>.

### ENFERMEDAD/SÍNDROME DE ALBARRÁN-ORMOND, FIBROSIS RETROPERITONEAL Y PERIAORTITIS RELACIONADAS CON IGG4

La primera descripción de una fibrosis retroperitoneal idiopática correspondió al urólogo español Joaquín María Albarrán y Domínguez (1860-1912) (Figura



Figura 7. Dr. William Hunt.

4), quien en 1905 describió el tratamiento quirúrgico de una fibrosis retroperitoneal extensa que causó obstrucción ureteral. Esta anomalía no fue reconocida como enfermedad hasta 1948, cuando el urólogo estadounidense John Kelso Ormond (1886-1978) (Figura 5) describió detalladamente un cuadro similar en dos pacientes con anuria, precedida por un período de malestar general, anemia y lumbalgia<sup>22</sup>. La autopsia de estos pacientes demostró una tumefacción fibrótica retroperitoneal que rodeó la aorta abdominal y se extendió por los riñones hasta por debajo del promontorio sacro, encerrando y comprimiendo los uréteres, sin invadirlos. El análisis histológico demostró tejido conectivo fibroso típico que rodeó sin invadir los grandes vasos, ganglios linfáticos, nervios y uréteres. Las células del área fibrótica fueron pequeñas y no hubo evidencia de malignidad. En definitiva, el tejido no tuvo características de malignidad, siendo más bien “similar a un queloide”<sup>23</sup>. Entre 1984 y 1990, estudios que se centraron en la patogénesis de esta enfermedad sugirieron que la fibrosis retroperitoneal idiopática podría ser incluida en el término de periaortitis crónica, junto con los aneurismas inflamatorios de la aorta abdominal y la fibrosis retroperitoneal perianeurismática. Estas tres entidades compartían características histopatológicas y se diferencian en cuanto la aorta esté dilatada o no, y en cuanto la fibrosis cause obstrucciones o no<sup>22</sup>.

Ya en el 2003, estudios centrados en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y sus asociaciones con otras enfermedades autoinmunes sugirieron la noción de un proceso sistémico autoinmune subyacente<sup>22</sup>. En 2009,



Figura 8. Dr. Jean-Martin Charcot.

Zen et al. describen que gran parte de los casos de fibrosis retroperitoneal idiopática que encontraron en Japón se correspondían con la ER-IgG4. El mismo año, Kasashima et al. describen resultados similares a los de Zen et al. pero en cuanto al aneurisma inflamatorio de aorta abdominal<sup>24</sup>. En 2012 se propuso el nombre de fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4, no adhiriéndose al concepto de periaortitis crónica ya que, pese a que puede haber cierto grado de superposición, muchas veces la capa media de la aorta también se ve inflamada, siendo el término descriptivo ideal aortitis relacionada con IgG4 cuando esta se ve afectada, y periaortitis cuando no<sup>1</sup>. Pese a los intentos de separar estas entidades sigue sobreponiéndose la periaortitis con la fibrosis retroperitoneal relacionada a IgG4. Por último, en 2013 se reafirman los resultados encontrados por Zen et al. en pacientes occidentales<sup>25</sup>.

### PEUDOTUMOR ORBITARIO, SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT Y ENFERMEDAD OFTÁLMICA RELACIONADA CON IGG4

El pseudotumor orbitario es el síndrome de inflamación orbitaria (edema periorbitario, eritema, proptosis, ptosis, diplopía y dolor con los movimientos oculares) de causa idiopática, también llamada inflamación orbitaria idiopática. Fue descrito por primera vez en 1903 por Gleason, Busse y Hochheim y ya con características clínico patológicas en 1905 por Birch-Hirschfeld. Luego de la oftalmopatía tiroidea de Graves-Basedow-Perry y de los trastornos linfoproliferativos, el pseudotumor orbitario es la tercera oftalmopatía orbitaria más común<sup>26</sup>.



Figura 9. Dr. Alix Joffroy.

En 1954, el neurocirujano español Eduardo Tolosa Colomer (1900-1981) (Figura 6), describe el caso de un hombre de 47 años que se presenta con dolor violento y continuo de la región orbitaria izquierda y disminución de la agudeza visual ipsilateral. El paciente reportó haber notado ptosis del párpado superior ipsilateral desde la semana previa, que rápidamente devino en oftalmoplejía total (3er, 4to y 6to pares) ipsilateral. Tolosa sospechó un aneurisma carotídeo subclinoideo, un meningioma o un tumor maligno, descartando el primero con una angiografía carotídea. Decidió realizar una exploración quirúrgica de la silla turca, pero lo único que detectó fue un aumento de la presión intracraneana, lo que le sugirió la posible existencia de un tumor “profundo”. Sin embargo, terminó la exploración quirúrgica sin investigar más por motivos no aclarados en su publicación. El paciente falleció al tercer día posoperatorio. Se realizó una autopsia que determinó que la porción intracavernosa de la arteria carotídea izquierda estaba rodeada de un “tejido granulomatoso excesivamente grueso y rígido”, que obstruía el lumen del seno de forma subtotal, además de causar estenosis del mismo segmento carotídeo<sup>27</sup>.

Siete años después, William Hunt (1921-1999) (Figura 7) et al. definieron una entidad idiopática en base a seis pacientes. Los autores pensaron que este síndrome de oftalmoplejía dolorosa era causado por una lesión inflamatoria en el seno cavernoso, como fue descrito por Tolosa. Además, describen la eficacia terapéutica con glucocorticoides<sup>28</sup>.

En 1966, Smith y Taxdal son los primeros en utilizar el epónimo “síndrome de Tolosa-Hunt” para la entidad consistente en oftalmoplejía dolorosa. Estos reafirman la “dramática” respuesta a glucocorticoides<sup>28</sup>.

El síndrome de Tolosa-Hunt, ya en el 2001, fue considerado por Kline et al. como un subtipo de pseudotumor orbitario ubicado más posteriormente, así involu-



Figura 10. Dr. John Hunter.

crando el seno cavernoso/fisura orbitaria superior y justificando el síndrome<sup>28</sup>. Esta noción se ve reafirmada en 2002 por Wasmeier et al.<sup>26</sup>.

El pseudotumor orbitario es considerado desde hace décadas la causa individual más común de exoftalmos unilateral, histológicamente caracterizado por una tumefacción fibrótica inflamatoria benigna y asociado desde hace más de 50 años con otras enfermedades sistémicas fibroesclerosantes<sup>20</sup>. En 1993, Levine y col. describen el caso de un hombre de 57 años con tumefacciones retrobulbares bilaterales y fibrosis retroperitoneal que invadía la aorta, uréteres y vena cava inferior<sup>26</sup>. En 2008, Sato et al. reanalizaron 78 casos de orbitopatías diagnosticadas entre 1990 y 2006 con algún trastorno linfoproliferativo y encontraron que 21 eran casos de ER-IgG4<sup>29</sup>. En 2012 se propone el nombre de enfermedad oftálmica relacionada con IgG4, dado que además de afectar la órbita puede también afectar los nervios que discurren por el seno cavernoso y otras estructuras aledañas. Aun así, siempre es preferible referir a la ER-IgG4 según la zona oftálmica específicamente involucrada, sea celulitis, miositis, etc<sup>1</sup>.

Así, hoy en día se considera que la ER-IgG4 representa un amplio grupo de pacientes antes diagnosticados con inflamación orbitaria idiopática (pseudotumor orbitario) y para determinar este último, se debe también descartar la ER-IgG4<sup>30</sup>.

### PAQUIMENINGITIS HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA Y PAQUIMENINGITIS RELACIONADA CON IGG4

La paquimeningitis hipertrófica es el engrosamiento localizado o difuso de la duramadre, puede estar ubicado en la duramadre espinal (descrito por Charcot y Joffroy), cerebral (descrita por Naffziger) o ambas<sup>31</sup>.

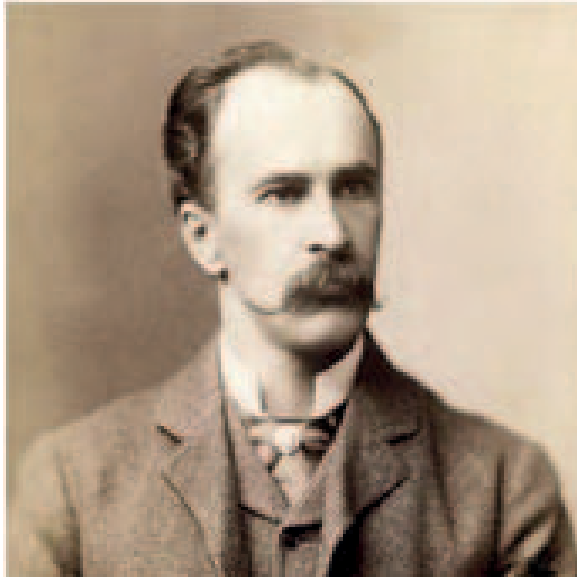


Figura 11. Sir William Osler.

En 1869, Jean-Martin Charcot (1825-1893) (Figura 8) y Alix Joffroy (1844-1908) (Figura 9) realizaron una descripción detallada de dos casos muy similares entre sí. Ambos se presentaron con atrofia muscular progresiva de miembros y síntomas paralíticos, precedidos por temblores repetitivos que desembocaron en dolores fulgurantes paroxísticos que les impedían conciliar el sueño. En ambas autopsias encuentra la región cervical protuberancial de las meninges envuelta en una suerte de *manchón o manguito* fibroso fusiforme cuya textura examinada en cortes transversales les recordó el aspecto y la consistencia del tejido de la córnea. Reconocieron en cortes transversales que este *manchón* se encontraba constituido por la duramadre y la piamadre, considerablemente engrosadas, e íntimamente unidas entre sí. Histológicamente reconocieron una proliferación conjunta con marcada turgencia de los vasos sanguíneos, multiplicación de mielocitos y la existencia de tejido fibroso. Charcot discutió que la condición podría corresponder a alguna inflamación neoplásica<sup>32</sup>.

En 1949, Naffziger y Stern describieron una paquimeningitis crónica que involucró la duramadre de la fosa posterior y región cervical superior, simulando un tumor intracraneal y, además, hicieron una revisión de toda la información disponible sobre paquimeningitis hasta esa época. Propusieron que los casos idiopáticos podrían corresponder a inflamación estéril como reacción a una infección en un área cercana (osteítis, osteomielitis), aunque no pudieron demostrarlo patológicamente<sup>33</sup>.

En 2009, Chan et al. realizaron un reporte de caso de paquimeningitis hipertrófica que cumplió con los criterios de ER-IgG4. Los mismos investigadores propusieron que esta etiología puede ser responsable de gran cantidad de casos de paquimeningitis hipertrófica, previamente considerados idiopáticos, noción reafirmada por Lindstrom

et al. en 2010<sup>34,35</sup>. En 2012, esta entidad adopta el nombre de paquimeningitis relacionada con IgG4 y se separa de las paquimeningitis hipertróficas idiopáticas<sup>1</sup>.

## CERVICITIS ESCLEROSANTE, FIBROESCLEROSIS CERVICAL O FIBROSIS CERVICAL IDIOPÁTICA

En 1974, Rice et al. presentan a la comunidad científica el primer caso de fibroesclerosis invasiva de tejidos blandos profundos del cuello. Lo primero que hacen es relacionarlo con otros reportes de mediastinitis y retroperitonitis esclerosante, sugiriendo una homologación con las demás enfermedades esclerosantes<sup>36</sup>. En 2010, Cheuk et al. revisan los archivos clínico-quirúrgicos y patológicos de cuatro hombres (dos de los cuales padecían simultáneamente una ER-IgG4) diagnosticados con fibrosis cervical idiopática, y descubren que todos estos son compatibles con la ER-IgG4<sup>37</sup>.

## FIBROSIS MEDIASTINAL IDIOPÁTICA, MEDIASTINITIS FIBROSANTE Y MEDIASTINITIS RELACIONADA CON IGG-4

La primera descripción sobre fibrosis mediastínica (FM) se adscribe al cirujano escocés John Hunter (1728-1793) (Figura 10), en el año 1757, aunque algunos prefieren la descripción hecha en 1848 por Hallett de Edinburgo. Aun así, se han publicado casos idiopáticos de obstrucción de vena cava superior por tejido fibroso de forma intermitente por más de un siglo<sup>38</sup>.

El primer artículo de revisión importante sobre fibrosis mediastínica fue hecho por Sir William Osler (1849-1919) (Figura 11) en 1903, el cual encuentra que la gran mayoría de los casos eran de etiología inflamatoria (seguidos de la infecciosa y aneurismática, y por último la neoplásica)<sup>39</sup>.

El segundo artículo de importancia (primero en enfocarse en los casos idiopáticos) es publicado por el cirujano torácico australiano Norman Barrett en 1958. Realizó una comparación entre la fibrosis mediastínica idiopática y “las demás enfermedades del tejido fibroso”, esquematizándolas en tres categorías. En la primera incluye a las enfermedades del colágeno diferenciándolas de la FM idiopática ya que estas se presentan con eritrosedimentación elevada y una tendencia a manifestarse en articulaciones. La segunda categoría incluye las enfermedades de Dupuytren, de la Peyronie, los queloides, etc. También los diferencia por el hecho de que las características del tejido fibroso presentes en estas son distintas: “menos dureza, no se palpa como un carcinoma y no infiltran estructuras circundantes”. Por último, en la tercera categoría, ubica a las fibrosis idiopáticas indistinguibles de la mediastinal en cuestión, incluyendo a la fibrosis periureteral (fibrosis retroperitoneal idiopática), al pseudotumor orbitario y a la tiroidi-

**Tabla 1:** Características clínicas de la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren

Características	Mikulicz	Síndrome de Sjögren
Edad de comienzo	50-70	40-60
Sexo	Levemente mayor en hombres	20:1 a favor de las mujeres
Tumefacción	Persistente	Recurrente
Queratoconjuntivitis seca	Nula o poca	Leve a severa
Disfunción de glándulas salivales	Nula o poca	Leve a severa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena	Nula, a veces buena
IgG sérico	Normal a muy alto	Normal a alto
Anticuerpos antinucleares	Dominancia de casos negativos	Dominancia de casos positivos
Anticuerpos anti-SS-A/SS-B	Negativos	Positivos (70%/30%)
IgG4/IgG total	Muy alto	Normal (4%)
Biopsia de glándulas	Infiltración con abundantes plasmocitos IgG4+	Sin plasmocitos IgG4+

tis de Riedel.Barret; termina la revisión sugiriendo que los cambios patológicos observados en este último grupo son muy similares entre sí, sin otra aclaración<sup>38</sup>.

En 2012 ya se concibe que un porcentaje considerable de los casos de fibrosis mediastínica idiopática corresponde a la ER-IgG4<sup>1</sup>.

## FIBROSIS EOSINOFÍLICA ANGIOCÉNTRICA

En 1985, Roberts y McCann publican una serie de casos donde se destacan lesiones estenosantes que afectan la mucosa del septum nasal, las paredes nasales laterales y la mucosa de la región laríngea subglótica. Esta lesión lleva a un aumento del espesor mucoso y a su adhesión a estructuras subyacentes. Histológicamente se caracteriza por comenzar como un exudado focal perivascular de eosinófilos acompañado por plasmocitos y linfocitos sin necrosis fibrinoide, seguido de la formación de extensas áreas de fibrosis perivascular de características angiocéntricas, “como catáfila de cebolla”. El nombre es adoptado en virtud de las características cardinales de la enfermedad<sup>40</sup>. En 2011, Deshpande et al. encuentran casualmente en un paciente con fibrosis eosinofílica angiocéntrica niveles extremadamente altos de IgG4 sérico, lo que los lleva a plantearse si esta era una de las tantas otras entidades que se estaban catalogando como ER-IgG4 en esos años. El resultado del estudio que llevaron a cabo fue categórico al demostrar que 5/5 casos diagnosticados con esta enfermedad tan rara cumplían con todos los criterios para considerarse una ER-IgG4<sup>41</sup>.

## MEENTERITIS ESCLEROSANTE, MEENTERITIS RETRÁCTIL O PANICULITIS MESENTÉRICA

En 1924, Jura et al. describen 34 casos de inflamación inespecífica, fibrosis y retracción del tejido adiposo mesentérico, a la que adoptan como mesenteritis retráctil o esclerosis mesentérica<sup>42</sup>. Posteriormente se adoptan como variantes histológicas a la lipodistrofia mesentérica (con necrosis y degeneración grasa), paniculitis mesentérica (inflamación crónica marcada), y fibrosis mesentérica o simplemente mesenteritis retráctil (con fibrosis predominante). En 1996, Emory et al. concluyen

que todas las variantes histológicas son partes del espectro de una misma enfermedad, y que el nombre de esclerosis mesentérica es un término apropiado para describirla. En 2007, Akram et al. sugieren que un subgrupo de casos puede deberse a la ER-IgG4 al ver que 4/9 casos mostraban positividad para IgG4 con técnicas inmunohistoquímicas<sup>43</sup>. En 2008, Chen et al. obtienen resultados similares encontrando lo mismo en 6/9 de sus casos y, en 2013, Kerdsirichairat et al. describen que hasta el 61% de los casos muestran cambios histopatológicos compatibles con la ER-IgG4<sup>44,45</sup>.

## CONSTRUCCIÓN DEL CONCEPTO DE ER-IGG4

Pese a que el término ER-IgG4 fue introducido en el siglo XXI, la concepción de una enfermedad fibrosante sistémica con múltiples presentaciones posibles se remonta al año 1958, cuando Barrett agrupa según su similitud patológica diversas enfermedades fibrosantes idiopáticas, dentro de las cuales incluye a la fibrosis mediastinal, tiroidea, orbitaria y retroperitoneal<sup>38</sup>. Al año siguiente, Hawk y Hazard describen la similitud histológica entre la fibrosis retroperitoneal idiopática, la fibrosis mediastinal idiopática y la tiroiditis de Riedel, y destacan que en las áreas de actividad fibroblástica se observaba la tendencia a un patrón arremolinado, lo que hoy conforma un criterio histológico para el diagnóstico de la ER-IgG4 bajo el nombre de fibrosis estoriforme<sup>2,46</sup>. Más adelante, en 1961, Cameron, Boyle y Mathews, teniendo como base lo descrito por Barrett, Hawk y Hazard, sugieren que tanto la fibrosis mediastinal idiopática, como la fibrosis retroperitoneal idiopática son variantes de una misma enfermedad<sup>47</sup>.

Por otro lado, en el año 1963, Bartholomew et al. sugieren, en base a la coexistencia de colangitis esclerosante con tiroiditis de Riedel y fibrosis retroperitoneal, una posible relación etiológica. Sugieren también que la afección fibrótica idiopática de órganos individuales (por ejemplo, tiroiditis de Riedel) podría representar una forma atípica o abortiva de una enfermedad sistémica. Además, describen la buena respuesta a los glucocorticoides<sup>48</sup>. En similitud con el trabajo de Bartholomew et



al., en 1965 Wenger, Gingrich y Mendeloff describieron un caso donde coexistían obstrucción biliar, exoftalmos bilateral y adenopatía cervical en un paciente con hiper-gammaglobulinemia. Al tomar muestras de tejido orbitario y del colédoco determinaron que los cambios patológicos eran histológicamente idénticos. También describieron que al administrar glucocorticoides al paciente, el prurito y el exoftalmos se minimizaban<sup>49</sup>. En 1967, Comings et al. describen a la fibroesclerosis multifocal familiar, sugiriendo que la fibrosis retroperitoneal, mediastinal, biliar, tiroidea y orbitaria podrían ser diferentes manifestaciones de una misma en-

fermedad. Detallan el caso de dos hermanos, cuyos padres son primos, afectados por fibroesclerosis de más de dos órganos a la vez. Sugieren que podría ser una enfermedad con herencia autosómica recesiva o poligénica<sup>20</sup>. Ya más cerca de la actualidad, y como ya ha sido comentado anteriormente, en el año 2001, Hamano et al. identifican un infiltrado de plasmocitos IgG4+ en tejidos afectados por PAI y en el año 2002, Kamisawa et al. detectan el mismo infiltrado en lesiones extrapancreáticas de pacientes con PAI. Finalmente, en el año 2012 se compilan todas las manifestaciones que integran la ER-IgG4 y se acuerda su nomenclatura<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-7.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385(9976):1460-71.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4.
4. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor; and sclerosing pancreatitis, associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg-Pathol* 2004;28(9):1193-203.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683-7.
8. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40(7):1561-8.
9. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010;60(4):247-58.
10. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving the pancreas. *Hum Pathol* 1991;22(4):387-95.
11. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):26-35.
12. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16(6):335-40.
13. Schaffer AJ, Jacobsen AW. Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child* 1927;34:327-46.
14. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953;29(3):471-503.
15. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51(1):13-20.
16. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, et al. Clinical relevance of Kuttner tumor and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 2014;21(2):257-62.
17. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-91.
18. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg-Pathol* 2010;34(2):202-10.
19. James V, Hennessey, Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(10):3031-41.
20. Comings DE, Skubi KB, Van Eys J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967;66(5):884-92.
21. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(9):1312-8.
22. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-51.
23. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory process. *J Urol* 1948;59:1072-9.
24. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009;49(5):1264-71.
25. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(2):82-91.
26. Chaudhry IA, Shamsi FA, Arat YO, Riley FC. Orbital pseudotumor: distinct diagnostic features and management. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2008;15(1):17-27.
27. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoid aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17(4):300-2.
28. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577-82.
29. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathology International* 2008;58:465-70.
30. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 2012;57(1):26-33.
31. De Virgilio A, de Vincentiis M, Inghilleri M, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. *Immunol Res* 2017;65(1):386-394.
32. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antero-latéraux.

- teraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Norm Pathol* 1869; 2: 354-67; 629-49; 744-69.
33. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis; report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry* 1949;62(4):383-411.
  34. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1249-52.
  35. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765-76.
  36. Rice DH, Batsakis JG, Coulthard SW. Sclerosing Cervicitis: Homologue of Sclerosing Retroperitonitis and Mediastinitis. *Arch Surg* 1975;110(1):120-2.
  37. Cheuk W, Tam FK, Chan AN, et al. Idiopathic cervical fibrosis—a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1678-85.
  38. Barrett NR. Idiopathic Mediastinal fibrosis. *Br J Surg* 1958;46(197):207-18.
  39. Osler WM. On obliteration of the superior vena cava. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1903;xiv:169-175.
  40. Roberts PF, McCann BG. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology* 1985;9(11):1217-25.
  41. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen G, Hamilos DL, Stone JH. Eosinophilic Angiocentric Fibrosis Is a Form of IgG4-related Systemic Disease. *Am J Surg Pathol* 2011;35:701-6.
  42. Jura V. Sullamesenteriter retratite esclerosante. *Policlinico (SezChir)* 1924;31:575.
  43. Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(5):589-96.
  44. Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? *J Clin Pathol* 2008;61(10):1093-7.
  45. Kerdsirichairat T, Mesa H, Abraham J, et al. Sclerosing mesenteritis and IgG4-related mesenteritis: case series and a systematic review of natural history and response to treatments. *Immuno Gastroenterology* 2013;2(2):119-128.
  46. Hawk WA, Hazard JB. Sclerosing Retroperitonitis and Sclerosing Mediastinitis. *Am J Clin Path* 1959;32(4):321-34.
  47. Cameron DG, Ing ST, Boyle M, Mathews WH. Idiopathic Mediastinal and Retroperitoneal Fibrosis. *Can Med Assoc J* 1961;85(5):227-32.
  48. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB, Utz DC, Ferris DO. Sclerosing Cholangitis – Its Possible Association with Riedel's Struma and Fibrous Retroperitonitis – Report of Two Cases. *N Engl J Med* 1963;269:8-12.
  49. Wenger J, Gingrich GW, Mendeloff J. Sclerosing cholangitis – a manifestation of systemic disease. Increased serum gamma-globulin, follicular lymph node hyperplasia, and orbital pseudotumor. *Arch Intern Med* 1965;116(4):509-14.

# Asma inducida por ejercicio

## Exercise-induced asthma

Claudio Xavier<sup>1,2</sup>, Xavier Bocca<sup>2</sup>, Alejandro Salvado<sup>1</sup>

### RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de inflamación de las vías aéreas, que puede ser reversible. El ejercicio físico puede ser uno de los factores que pueden desencadenar síntomas en pacientes con o sin diagnóstico de asma bronquial. Actualmente hay dos hipótesis (térmica y osmótica) que justifican la causa del asma inducida por ejercicio (AIE). El diagnóstico de AIE se establece por cambios en la función pulmonar provocados por el ejercicio, y no en función de los síntomas. Existen diversas medidas farmacológicas y no farmacológicas destinadas al tratamiento de AIE. El entrenamiento físico es beneficioso tanto en niños como en adultos con asma.

**Palabras clave:** asma inducida por ejercicio, broncoconstricción inducida por ejercicio, función pulmonar; deportistas de elite, vía aérea, aire frío y seco, agentes contaminantes.

### ABSTRACT

Asthma is a chronic disease that is characterized by the presence of inflammation of the airways, which can be reversible. Physical exercise can be one of the factors that trigger symptoms in patients with or without a diagnosis of bronchial asthma. Currently there are two hypotheses (thermal and osmotic) that explain the cause of exercise-induced asthma (EIA). The diagnosis of EIA is established by changes in lung function, caused by exercise, and not depending on the symptoms. There are several pharmacological and non-pharmacological measures aimed at the treatment of EIA. Physical training is beneficial in both children and adults with asthma.

**Keywords:** asthma induced by exercise, exercise-induced bronchoconstriction, pulmonary function, elite athletes, airway, cold and dry air, pollutants.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):147-150. <https://doi.org/10.31954/RFEM/201903/0147-0150>

### DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El asma inducida por ejercicio ocurre en el 70 a 80% de los pacientes asmáticos y en un 10 a 15% de las personas sin asma. En los deportistas de elite, la prevalencia de AIE es del 3 al 10%. La prevalencia ha aumentado en los últimos años afectando a unos países más que otros<sup>1</sup>. El asma es una enfermedad crónica que puede aparecer a cualquier edad (prevalentemente a edades tempranas). El broncoespasmo puede ser desencadenado por la realización de esfuerzos físicos hasta en un 90% de los pacientes asmáticos<sup>2</sup>.

De acuerdo con la iniciativa global para el asma (GINA), dicha enfermedad crónica se caracteriza por un proceso inflamatorio de las vías aéreas, asociado a hiperreactividad bronquial. La obstrucción del flujo aéreo es a menudo reversible de manera espontánea o con tratamiento<sup>3</sup>. El ejercicio físico es uno de los factores que puede desencadenar síntomas en sujetos con diagnóstico de asma bronquial, además que un porcentaje elevado de pacientes con

dicha patología tiene vías aéreas hiperreactivas al ejercicio. Existe también un grupo de la población que puede padecer broncoespasmo o asma inducida por ejercicio (AIE), sin tener diagnóstico previo de asma bronquial<sup>4</sup>.

La broncoconstricción inducida por ejercicio es definida como el estrechamiento transitorio de la vía aérea inferior después del ejercicio en presencia o ausencia de asma clínicamente reconocida<sup>5</sup>.

Aunque los términos asma inducida por ejercicio (AIE) y broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) se forman en uso indistinto en ocasiones, diversas sociedades científicas acordaron que el término "AIE" debe emplearse cuando los síntomas de asma aparecen después de un ejercicio intenso, mientras que el término "BIE" debe utilizarse cuando exista una reducción de la función pulmonar después de un ejercicio<sup>6</sup>.

Los atletas altamente entrenados tienden a estar expuestos frecuentemente y durante un largo período de tiempo al aire frío durante el entrenamiento de invierno, a los alérgenos del polen en primavera y verano, diferentes sustancias químicas utilizadas como desinfectantes en piscinas. Estos factores probablemente expliquen por qué los atletas de élite tienen AIE con tanta frecuencia. Esta condición es más común en los deportes de resistencia, como ciclismo, natación o carreras de larga distancia. La incidencia de AIE varía de entre un tres a un treinta y cinco por ciento y depende del entorno de prueba, el tipo de ejercicio utilizado y la población de atletas analizada. El riesgo de desarrollar AIE en nadadores es mucho mayor<sup>7</sup>.

Existen dos hipótesis que explican la causa del AIE, la hipótesis térmica y la hipótesis osmótica. La hipótesis térmica

1. Hospital Británico de Buenos Aires. Laboratorio Pulmonar.

2. Clínica Monte Grande. Servicio de Función Pulmonar y Ejercicio.

Correspondencia: Dr. Alejandro Salvado. Laboratorio Pulmonar. Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel: +5411 43096400. [drs salvado@yahoo.com.ar](mailto:drs salvado@yahoo.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/07/2019 | Aceptado: 16/08/2019

*mica* propuso que cuando el enfriamiento prolongado de las vías respiratorias es seguido por un recalentamiento rápido, puede resultar en vasoconstricción y en una hipermia reactiva del sistema circulatorio bronquial. La *hipótesis osmótica* propone que a medida que el agua se evapora del líquido de la superficie de la vía aérea, se vuelve hiperosmolar y proporciona un estímulo osmótico para que el agua se mueva desde cualquier célula cercana, causando la pérdida de volumen celular y, eventualmente, una mayor secreción de mediadores inflamatorios<sup>8</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar de asma de esfuerzo ante la presencia de tos, disnea u opresión torácica después de iniciar ejercicio en toda persona con historia clínica de asma, atopia o rinitis, o con diagnóstico previo de hiperreactividad bronquial. El diagnóstico diferencial debe hacerse respecto de las enfermedades que producen disnea de diversa etiología, como las de origen cardíaco, metabólico, hematológico u otorrinolaringológico<sup>9</sup>.

Las manifestaciones clínicas del AIE pueden variar desde una ligera disminución del rendimiento hasta, de manera poco frecuente, un broncoespasmo grave. Los signos y síntomas más habituales son tos, sibilancias, sensación de rigidez torácica y disnea. A su vez, la fatiga muscular puede aparecer de forma enmascarada, y no tiene relación con el nivel de entrenamiento o distanciamiento del deporte.

El diagnóstico de AIE se establece por cambios en la función pulmonar, provocado por el ejercicio, y no en función de los síntomas. Se deben realizar mediciones de la función pulmonar después de un ejercicio específico. El protocolo de ejercicio específico se utiliza para determinar si el AIE está presente y para cuantificar la severidad del trastorno. El volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) se utiliza para diagnosticar este síndrome, dado que esta medida tiene mejor repetibilidad y es más discriminador que el pico flujo. La respuesta de la vía aérea se expresa como el porcentaje de caída del FEV<sub>1</sub> desde el valor basal de referencia. La diferencia entre el FEV<sub>1</sub> preejercicio y el valor FEV<sub>1</sub> posejercicio más bajo (registrado dentro de los treinta minutos luego de finalizado el ejercicio) es expresada como porcentaje de cambio o caída. El criterio utilizado para diagnosticar AIE es un porcentaje de caída del FEV<sub>1</sub> mayor a un diez por ciento<sup>10</sup>.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

En relación con el tratamiento farmacológico típicamente utilizado para el tratamiento de AIE, encontramos broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas de corta duración (SABA), broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas de larga duración (LABA), corticosteroides inhalatorios (ICS), receptores antagonistas de los leucotrienos (LRA), agen-

tes estabilizadores de células cebadas o mastocitos (MCS), agentes anticolinérgicos inhalatorios (IAA) y, además, antihistamínicos (AH)<sup>11</sup>.

Hace solo unos años la medicación para el asma era considerada dopaje, pero en la actualidad el deportista asmático puede utilizar terapia inhalatoria con ICS. Respecto de los broncodilatadores, se permite el salbutamol, el salmeterol y el formoterol, mientras que la terbutalina requiere una autorización terapéutica para su suministro<sup>12</sup>. Por otro lado, diversas estrategias se pueden implementar para tratar de atenuar el daño en la vía aérea causado por la hiperventilación o agentes nocivos en deportistas con diagnóstico de AIE<sup>13</sup>:

1. Evitar el ejercicio en lugares de congestión vehicular alta y hacer ejercicio por lo menos 250 metros alejado de las carreteras principales (reducción de la inhalación de partículas nocivas).
2. Las instalaciones deportivas, parques y áreas de ejercicio cercanas a carreteras deben de estar resguardadas con árboles.
3. Es aconsejable que los ciclistas y atletas entrenen temprano por la mañana, cuando los niveles de material particulado y contaminantes son menores en comparación con otras horas del día.
4. En el caso del entrenamiento en ambiente frío, para evitar la deshidratación de la vía aérea se debe aumentar el contenido de agua en el aire inspirado. Esto puede realizarse incrementando la respiración nasal (estrategia de utilidad limitada en el caso de entrenamiento de alto rendimiento, debido a la hiperventilación que requiere de respiración nasal y oral), o bien mediante un dispositivo intercambiador de humedad y calor, que se utiliza con una pieza bucal o máscara (es la única estrategia efectiva en deportes de invierno de alto rendimiento).
5. En los deportes que se realizan en piscinas cloradas, es importante la mantención regular, aseo de las piscinas y adecuada ventilación. Además, el tricloruro de nitrógeno (NCl<sub>3</sub>), un subproducto de la cloración, es un irritante de la vía aérea que puede causar disrupción aguda (se ha demostrado que con niveles de NCl<sub>3</sub> inferiores a 0,3 mg/m<sup>3</sup>, no se observan cambios agudos en la función pulmonar, considerándose estos niveles como seguros).
6. Un punto muy importante en los deportes realizados en piscinas cloradas es evitar la formación de cloraminas, para ellos es necesario adecuar ciertas conductas a fin de evitar los compuestos nitrogenados orgánicos, como ducharse con agua y jabón previo ingreso a la pileta, usar gorra de natación, traje de baño reservado exclusivamente para la natación, zonas de baño de pies con desinfectante apropiado, eliminación de maquillaje y otros cosméticos.
7. Los nadadores de élite y nadadores sincronizados deben evitar permanecer en un ambiente clorado al llevar a cabo el entrenamiento fuera de agua.

Otra recomendación importante es alargar el calentamiento e incluir breves períodos de actividad intensa (debido al período refractario que puede durar hasta tres horas). Por otro lado, conviene disminuir progresivamente el nivel de esfuerzo, y no interrumpirlo bruscamente.

El entrenamiento físico disminuye los requerimientos ventilatorios para un determinado nivel de actividad, con lo que reduce las ocasiones de AIE, aumentando el nivel de ejercicio necesario para que se desencadenen los síntomas.

Es importante mencionar que, dado que la obstrucción de la vía aérea en pacientes con asma es reversible, el buen suministro de broncodilatadores y una correcta entrada en calor (adecuado control de la enfermedad) previenen la broncoconstricción<sup>14</sup>.

Además de los deportistas de élite que padecen asma, encontramos otro grupo de pacientes asmáticos cuya condición física es limitada. Dichos pacientes son físicamente inactivos y la incidencia estadística muestra que son físicamente menos activos comparados con sujetos sanos. Una posible razón es que los pacientes con asma evitan ejercitarse debido al temor que produce la aparición de los síntomas respiratorios<sup>15</sup>.

La reducción del rendimiento físico es común tanto en adultos como en niños con asma. La obstrucción crónica de las vías respiratorias y una mayor sensibilidad a diferentes estímulos (por ejemplo, esfuerzo físico) contribuyen a la reducción del rendimiento. La actividad física es valiosa y necesaria para todas las personas con asma. El entrenamiento físico mejora la capacidad física, reduce la disnea (dificultad para respirar) y mejora las dificultades respiratorias inducidas por el ejercicio. Las personas con un grado bajo a moderado de obstrucción bronquial pueden participar en el entrenamiento físico en iguales condiciones que las personas sanas. El entrenamiento debe incluir ejercicios aeróbicos, de fuerza y de flexibilidad. Las actividades adecuadas incluyen natación, deportes de pelota, ciclismo, caminata y ejercicios aeróbicos en medio terrestre y acuático. La recomendación para las personas con obstrucción severa debe ser entrenamiento de fuerza, entrenamiento de flexibilidad y ejercicio físico aeróbico de leve intensidad<sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen dos tipos: el tratamiento profiláctico antiinflamatorio y el tratamiento previo al ejercicio. El tratamiento profiláctico antiinflamatorio incluye broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas de larga duración, corticoides inhalatorios y antileucotrienos. El tratamiento previo al ejercicio incluye broncodilatadores de corta acción y los cromoglicatos. Concluyendo, podemos decir que el AIE puede ser un signo de mal control del asma y un manejo adecuado del mismo permite una práctica deportiva segura y eficaz<sup>17</sup>.

En cuanto al nivel de evidencia clínica de conceptos que se relacionan con el AIE, mencionamos a continuación una lista de los mismos<sup>18</sup>:

## Generales

Nivel de evidencia clínica clase A

-La crisis AIE ocurre después del ejercicio.

-El ejercicio provocador de AIE debe ser intenso y duradero.

-La crisis de AIE puede ocurrir durante el ejercicio submáximo si es sostenido, sobre todo en niños.

-La crisis de AIE se debe a una pérdida de calor y humedad de las vías respiratorias. La evitación de esta pérdida eleva el umbral de crisis.

-La crisis de AIE se debe a una pérdida de calor y humedad de las vías respiratorias. La evitación de esta pérdida eleva el umbral de crisis.

## Diagnóstico

Nivel de evidencia clínica clase A

- El diagnóstico de AIE lo hace el clínico preguntando, y se confirma, a veces, con las pruebas complementarias.

- La única prueba que confirma el AIE es la presencia de los signos y síntomas de asma y la disminución del FEV<sub>1</sub> después de un ejercicio. Cualquier otra prueba expresa una hiperreactividad bronquial que sirve para apoyar una historia clínica orientativa, ya sea con manitol, metacolina o suero salino hipertónico.

## Prevención y tratamiento

Nivel de evidencia clínica clase A

- La mejor prevención del AIE es cuidar y tratar bien el asma.

- La crisis de AIE se previene en gran medida haciendo un buen calentamiento y tomando medicación preventiva.

- La medicación preventiva por excelencia son los broncodilatadores beta agonistas.

- La práctica deportiva beneficia la funcionalidad del sistema respiratorio, también en el asmático.

- La práctica deportiva eleva el umbral de crisis del AIE en el niño.

- El deporte ideal para evitar la crisis de AIE es la natación.

- Muchos niños con asma, pudiendo desarrollar AIE, demuestran disnea en el ejercicio debido a un nivel de condición física bajo. Se debe evaluar para evitar un tratamiento adicional que nunca será efectivo.

Nivel de evidencia clínica clase B

- La práctica deportiva, sin duda con un buen cuidado del asma, disminuye el absentismo escolar por asma.

- La natación no hace asmático al que no lo es, ni empeora al que lo es, salvo que no esté bien cuidado.

Nivel de evidencia clínica clase D

- El deporte ideal para el niño con asma es el que le guste.

- El asma es una enfermedad de riesgo y debe tenerse en cuenta en sujetos que van a hacer actividades lúdicas y deportivas en que una crisis puede poner en peligro su vida o la de otros.



## Para deportistas de alto rendimiento:

### Nivel de evidencia clínica clase A

- Existe una mayor prevalencia en deportistas con hiperreactividad bronquial en los deportes de intensidad y larga duración (ciclismo, carreras, natación, esquí de fondo).
- Ciertos deportes, por practicarse en ambientes con un aire en condiciones determinadas de humedad y temperatura, facilitan la presencia de asma de esfuerzo en el individuo hiperreactivo.
- Ciertos deportes, cuando se practican asiduamente y de forma intensa, provocan modificaciones del epitelio respiratorio.
- Esta modificación del epitelio respiratorio lleva a alteraciones inmunológicas locales, inflamación y mayor presencia de infecciones respiratorias en el deportista.
- Ciertos deportes llevan al aparato respiratorio a procesos fisiopatológicos, cuya manifestación es la presencia de síntomas similares al asma, como el edema pulmonar o la hipoxemia de esfuerzo.

### Nivel de evidencia clínica clase B

- Las modificaciones del epitelio respiratorio son más sintomáticas en el deportista con asma.

### Nivel de evidencia clínica clase D

- No toda la disnea de esfuerzo en el asmático o en el deportista hiperreactivo es asma.

## Dopaje

No hay evidencia clínica suficiente:

- El asmático puede competir en igualdad de condiciones que el no asmático sin incurrir en dopaje.
- Los beta agonistas salbutamol, salmeterol y formoterol y cualquier tipo de corticosteroide NO son dopaje a dosis terapéuticas y administrados de forma tópica (inhalación o instilación nasal).
- Si se desea administrar terbutalina se debe solicitar una autorización terapéutica.
- Los antileucotrienos y los antihistamínicos NO son dopaje.

## CONCLUSIONES

El asma inducida por el ejercicio produce síntomas respiratorios como el estrechamiento agudo de las vías respiratorias que ocurre como resultado del ejercicio. El ejercicio de alta intensidad en ambientes contaminados (aire frío, humedad, contaminación, alérgenos) puede aumentar el riesgo de síntomas de broncoconstricción y asma en los atletas. Los procedimientos diagnósticos deben incluir el examen físico, evaluación de atopia y pruebas funcionales del sistema respiratorio.

El tratamiento del asma en los deportistas debe contemplar las normas antidopaje vigentes.

Comprender las directrices de las guías internacionales contribuye a proporcionar directrices prácticas de manejo de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz VL. Asma inducida por ejercicio. Revista Médica de la Universidad Veracruzana 2004;4(1):17-25.
2. Zabala GR. Asma inducido por ejercicio. Educación Física y Deportes 1997;48:76-85.
3. GINA. From the global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA); 2018. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Consultado el: 18/03/2019.
4. Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. Chest 2005;128(6):3966-74.
5. Spector S, Tan R. Exercise-induced bronchoconstriction update: therapeutic management. Allergy Asthma Proc 2012;33(1):7-12.
6. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part I of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. Allergy 2008; 63:387-403.
7. Covantev S, Corlateanu A, Botnaru V. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. Austin J Pulm Respir Med 2016; 3(1):1037.
8. Anderson SD and Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... J Allergy Clin Immunol 2000; 106:453-9.
9. Drobnic F. Asma inducida por el esfuerzo y deporte. Una puesta al día práctica. Rev Asma 2016;1(1):7-13.
10. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:1016-27.
11. Backer V, Lund T, Pedersen L. Pharmaceutical treatment of asthma symptoms in elite athletes - doping or therapy? Scand J Med Sci Sports 2007;17(6):615-22.
12. World anti doping agency. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/>. Consultado el: 20/03/2019.
13. Nuñez CM, Mackenney PJ. Asma y ejercicio. Revisión bibliográfica. Rev Chil Enf Respir 2015;31:27-36.
14. Fisiología Clínica del Ejercicio de López Chicharro J y López Mojares LM. Editorial Panamericana 1ª Edición, Año 2008, Buenos Aires, Argentina.
15. Storer TW, Cooper CB. Exercise Prescription for Patients with Pulmonary Disease. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 2014, 7ª edición. Editorial Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, EEUU.
16. Jerning C, Martinander E, Bjerg A, et al. Asthma and physical activity - A population based study results from the Swedish GA<sup>2</sup> LEN survey. Respiratory Medicine 2013;107:1651-8.
17. Canino Calderin EM, Diez Recinos AL, Aguilar Fernandez AJ, Cabrera Roca G. Asma y Broncoespasmo inducido por ejercicio. Canarias pediátrica 2012;38(3):132-7.
18. Emtner M. Asthma. Physical activity in the prevention and treatment of disease. Asthma 2010;17:232-41.

# Metástasis calcificada de nódulo axilar en un cáncer de mama: reporte de un caso

## Axillary lymph node calcifications metastasis in a cancer breast: a case report

María de la Caridad Campos Bernardo<sup>1</sup>, Yoandry Calderón Montero<sup>1</sup>, Juan F. Mantilla Hernández<sup>2</sup>, Jonathan Pérez Restrepo<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 62 años con antecedente de tabaquismo, quien hace 2 meses cursó con mastalgia concomitante a nódulo palpable en mama y axila izquierda. A su ingreso al Servicio de Diagnóstico por Imágenes, se documentó en estudios una lesión en el cuadrante superior de la mama izquierda con microcalcificaciones las cuales se proyectaban de igual forma en la cadena ganglionar axilar ipsilateral. Se realizó biopsia y el estudio histopatológico reportó un carcinoma ductal de mama infiltrante de alto grado con microcalcificaciones concomitantes a adenopatías de similares características con marcada reacción leucocitaria. A pesar de que las microcalcificaciones en el cáncer de mama son frecuentes en el estudio mamográfico, la presentación de las mismas en los ganglios linfáticos axilares es infrecuente.

**Palabras clave:** cáncer de mama, ganglio linfático, microcalcificaciones, mamografía, axila.

### ABSTRACT

A 62-year-old woman with a history of smoking and two months of pain in the left breast associated to palpable nodules in the breast and in the axilla. A mammogram showed a nodule in the superior external quadrant with microcalcifications within it, as in a lymph node close to the nodule. A biopsy was performed, and a the histopathological study showing a high grade invasive ductal carcinoma with microcalcifications, as well as in the lymph node, with the same characteristics and with marked leukocyte reaction. Despite the fact that microcalcifications are common in breast cancer mammograms, this finding within axillary nodes is infrequent.

**Keywords:** breast cancer, lymph node, microcalcifications, mammograms, axilla.

Fronteras en Medicina 2019;14(3):151-153. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0151-0153>

### INTRODUCCIÓN

Las calcificaciones en los ganglios linfáticos axilares son un hallazgo infrecuente en los estudios por mamografía, pero su presencia se asocia a entidades de carácter benigno o maligno<sup>1</sup>. Existen condiciones tanto locales como sistémicas que pueden tener como manifestación mamográfica calcificaciones en los ganglios axilares.

Las entidades benignas en las que se puede observar este hallazgo son: enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis), posvacunal (BCG), farmacológicas (sales de oro en el tratamiento de artritis reumatoide), cuerpos extraños, entre otras<sup>2</sup>.

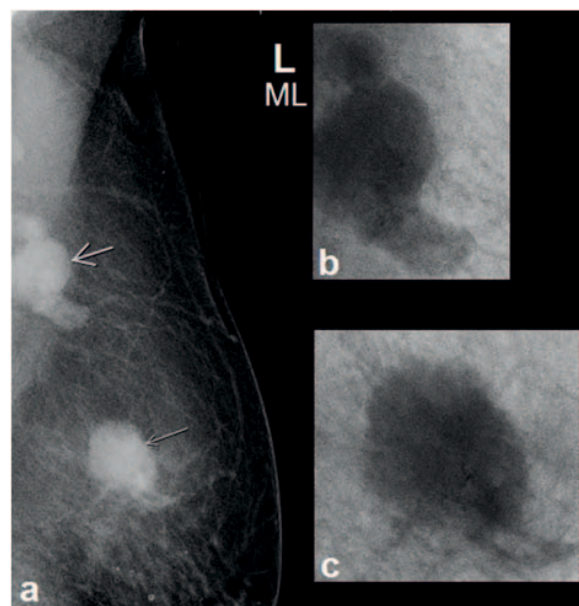
Por otra parte, las entidades malignas que se asocian corresponden a neoplasias metastásicas como lo son carci-

1. Servicio de Radiología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba.
2. Servicio de Radiología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente: "Hermanos Ameijeiras", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Jonathan Pérez Restrepo. Servicio de Imagenología, Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Calle San Lázaro No. 701 esquina a Belascoain. Piso 5. Centro Habana. La Habana, Cuba. [jperezrmd@gmail.com](mailto:jperezrmd@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/06/2019 | Aceptado: 31/08/2019



**Figura 1.** a. Mamografía vista medio lateral: imagen nodular ovalada, espiculada e hiperdensa, con microcalcificaciones pleomórficas que distorsionan la arquitectura (flecha delgada), adenomegalia axilar lobulada con microcalcificaciones de similares características (flecha gruesa). b y c. Vista de magnificación selectiva con inversión de la polaridad: se visualizan con detalle las microcalcificaciones tanto en la adenopatía axilar (b) como en el nódulo mamario (c).



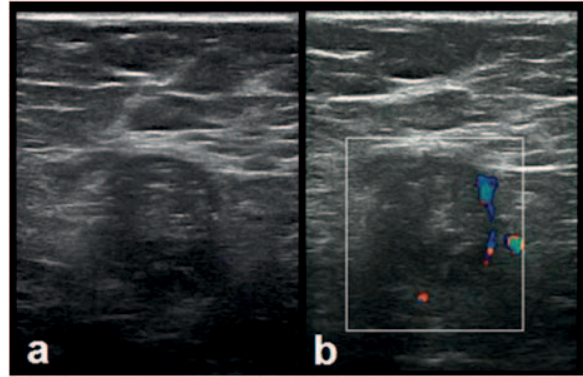
**Figura 2.** Ultrasonido modo B: lesión nodular de baja ecogenicidad de márgenes microlobulados y angulados, heterogénea con microcalcificaciones intranodulares con distorsión del patrón mamario BIRADS 5.

noma de ovario, de tiroides, colon, primario de mama y linfoma (postratamiento)<sup>2</sup>.

Witten describió, por primera vez, la asociación de las microcalcificaciones axilares en una neoplasia de mama<sup>3</sup>. Veintinueve años más tarde, Chen et al. describieron por primera vez, la asociación de los nódulos metastásicos en un carcinoma papilar de tiroides<sup>4</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenina de 65 años menopáusica desde los 50 años con antecedentes de tabaquismo crónico durante 40 años e infarto de miocardio, sin requerir terapia de revascularización, quien consultó al Servicio de Mastología por presentar desde hacía dos meses mastalgia concomitante a nódulos palpables en cuadrante superoexterno de mama y axila izquierda. En su valoración, se encontraba en buenas condiciones generales, alerta, afebril, hidratada, sin ángor, con signos vitales: Frecuencia cardíaca de 60 latidos/minuto; Frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/minuto; Temperatura de 36°C, Saturación de oxígeno: 90%, Fracción de oxígeno Inspirado (FIO<sub>2</sub>): 21%. Se palpa en mama izquierda una lesión nodular que mide 3x3 cm indurada, adherida a planos profundos con ligero dolor a la palpación que retrae ligeramente la piel adyacente sin apreciar ulceración ni secreción por el pezón, a la exploración axilar, se palpa un nódulo de similares características de 2x2 cm indoloro a la palpación,



**Figura 3.** Ultrasonido modo B: adenomegalia en prolongación axilar redondeada con pérdida de su morfología e hilio heterogéneo y con microcalcificaciones en su interior BIRADS AXILAR 5.

resto del examen físico sin evidenciar alteraciones. Al ingreso hospitalario, se reporta en el estudio mamográfico ambas mamas de densidad grasa en la cual se proyectó hacia el cuadrante superior externo de la mama izquierda, una imagen nodular ovalada, de márgenes espiculados de alta densidad que mide 2.9x2.5 cm, con microcalcificaciones pleomórficas que distorsionan la arquitectura de la glándula, concomitante a adenomegalia axilar lobulada 3.6x2.5 cm con microcalcificaciones de similares características a la lesión nodular ipsilateral (**Figura 1**). El ultrasonido confirma la presencia de una mama de ecoestructura adiposa homogénea, con una lesión de forma ovalada antiparalela al tejido circundante, heterogénea con calcificaciones intranodulares, con una adenopatía axilar redondeada, circunscrita, de corteza hiperecogénica gruesa con pérdida del hilio y vascularización a la periferia al estudio Doppler (**Figuras 2 y 3**), que coinciden en sus diámetros con el hallazgo mamográfico; ambos estudios se catalogaron con un BIRADS 5 y BIRADS AXILAR 5.

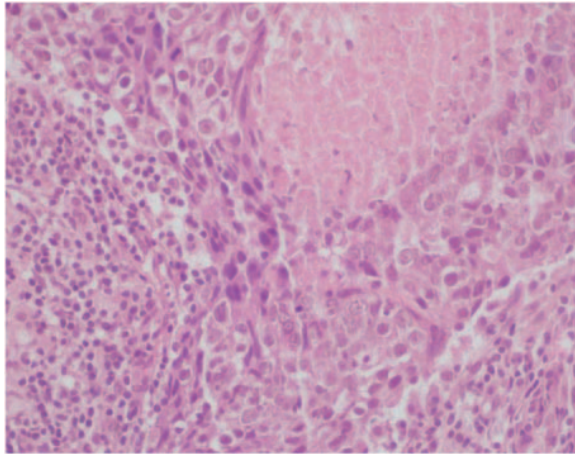
Se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) de las dos lesiones y el estudio histopatológico reporta un carcinoma ductal invasor de alto grado con metástasis ganglionar con comedonecrosis (**Figuras 4 y 5**). Se inició tratamiento neoadyuvante y continúa hasta la fecha en seguimiento por el Servicio de Mastología y Oncología.

## DISCUSIÓN

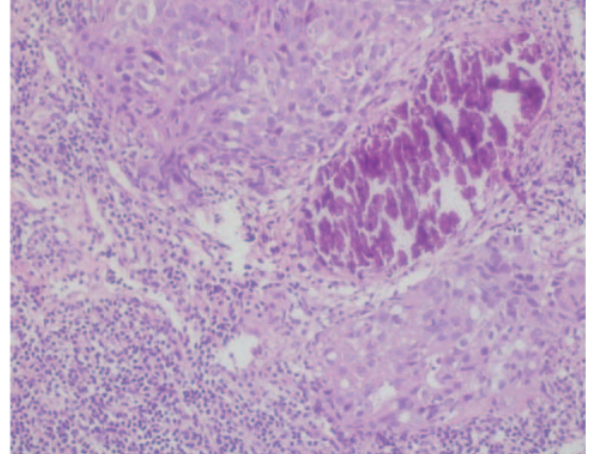
Existen tres tipos de calcificaciones en los ganglios axilares que pueden ser vistos por mamografía: 1) microcalcificaciones (metástasis de cáncer de mama), 2) densidades amorfas o puntiformes que simulan calcificaciones (sales de oro inyectadas en el tratamiento de artritis reumatoide o pigmentos metálicos de tatuajes) y 3) calcificaciones agrupadas benignas (enfermedades granulomatosas como se ven en la tuberculosis y la sarcoidosis), las cuales se pueden identificar en ultrasonido como focos ecogénicos con sombra acústica posterior<sup>5</sup>.

A pesar de que existe una asociación del carcinoma de mama y su compromiso ganglionar de la cadena axilar, el





**Figura 4.** Fotomicrografía de BAG nódulo mamario, tinción H-E 60X: carcinoma ductal invasor de alto grado de malignidad con infiltrado linfocitario peritumoral severo, focos de necrosis tumoral y desmoplasia.



**Figura 5.** Fotomicrografía de BAG adenomegalia, tinción H-E 40X. Metástasis ganglionar de carcinoma ductal con comedonecrosis.

espectro es infrecuente<sup>1,5,6</sup>. Se han descrito también este tipo de calcificaciones en el linfoma tras el tratamiento adyuvante y en los carcinomas de ovario, tiroides y colon<sup>1,2,5,6</sup>. Se estima que alrededor del 30-50% de los carcinomas de mama tienen calcificaciones por mamografía<sup>1</sup>; sin embargo, pocos casos hay reportados en la literatura con microcalcificaciones axilares, estas se caracterizan por ser amorfas dentro de una adenopatía alargada, circunscrita y densa<sup>6</sup>. Otras neoplasias primarias como el carcinoma papilar de ovario presentan calcificaciones amorfas con distribución periférica y un nódulo necrótico con degeneración hialina<sup>6</sup>.

**Evaluación por mamografía.** Para su observación, se requiere una proyección medio lateral oblicua (MLO) o medio lateral (ML). Una adenopatía normal es oval, circunscrita, con un centro radiolúcido en relación con un hilio grueso, a diferencia de un nódulo patológico como se describió en el apartado anterior<sup>6</sup>.

**Evaluación por ultrasonido.** Se considera el segundo estudio por imagen que complementario a la mamografía, ideal para el estudio de las linfadenopatías, además

de guiar de manera precisa la obtención de la muestra histopatológica de la lesión estudiada<sup>7,8</sup>.

Un nódulo normal posee una corteza delgada hipoeocogénica en la periferia con un hilio de predominio ecogénico, a diferencia de uno de características malignas, con una configuración redondeada o alargada con una corteza gruesa o prominente y un hilio delgado casi imperceptible, al estudio Doppler, presenta un aumento en la señal de flujo hacia la periferia<sup>9</sup>.

Para concluir, las calcificaciones malignas en los ganglios linfáticos axilares son entidades infrecuentes que se pueden confundir con una lesión benigna, por lo que una adecuada caracterización imagenológica permite establecer un diagnóstico diferencial al momento de evaluar las mismas. Por tanto, se convierte en un desafío para el médico radiólogo utilizar a su favor los datos clínicos y las diferentes modalidades de imagen (mamografía, ultrasonido, etc.) con el fin de disminuir los márgenes de error al documentar la entidad y establecer una conducta terapéutica adecuada, tal como se observó en el caso presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Helvie MA, Rebner M, Sickles EA, Oberman HA. Calcifications in metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151(5):921-2.
2. Cao MM, Hoyt AC, Bassett LW. Mammographic signs of systemic disease. *RadioGraphics* 2011;31:1085-100.
3. Witten D. The breast. *Editorial Yearbook Medical*, Chicago, IL, USA 1969.
4. Chen SW, Bennett G, Price J. Axillary lymph node calcification due to metastatic papillary carcinoma. *Australas Radiol* 1998;42:241-3.
5. Görkem S, O'Connell AM. Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:473-9.
6. Johnson JM, Franceschi AM, Reed MS, Primm JC, Herschorn SD. Axillary Lymph Node Calcification: A Review of Local and Systemic Disease Processes. *Contemporary Diagnostic Radiology* 2014;37(13):1-6.
7. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 250:41-9.
8. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound Med* 2004;23:63-71.
9. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000;215:568-73.

# Eosinófilos en la vía aérea

## Eosinophils in the airway

Bethy Camargo Vargas

Fronteras en Medicina 2019;14(3):154. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/201903/0154-0154>

El eosinófilo es un leucocito polimorfonuclear bilobulado derivado de la médula ósea que circula en la sangre periférica de 8 a 12 horas y luego migra a los tejidos. Su desarrollo en la médula ósea es estimulado por diversas interleucinas, como la IL-5, la IL-3 y el GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocito-macrófago)<sup>1</sup>. Posee gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas y proteínas que liberan mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, intervienen en la inmunomodulación, en mecanismos de reparación tisular y de remodelación posterior a destrucción tisular, tienen función citotóxica, principalmente en la inmunidad antiparasitaria, y además intervienen en la fisiopatología de procesos alérgicos<sup>2</sup>.

Los eosinófilos están presentes en sangre periférica en personas sanas (2 al 5% del total de leucocitos). Niveles más altos en la sangre periférica o en ciertos tejidos sue-

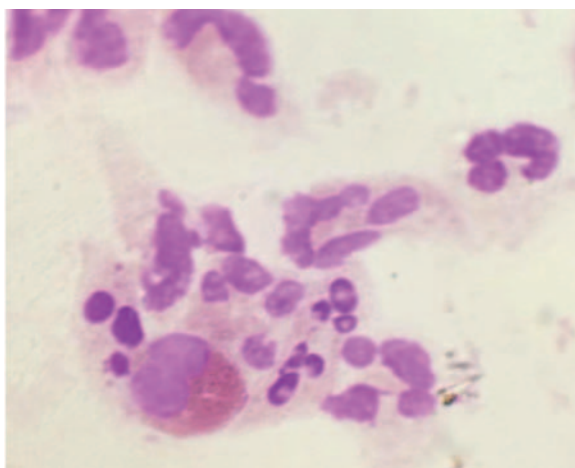
len indicar un proceso patológico; particularmente, en el sistema respiratorio pueden causar una variedad de síntomas y asociarse a enfermedades como el asma, la neumonía eosinofílica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la neumonitis por hipersensibilidad y la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos<sup>3</sup>.

El fenómeno de migración leucocitaria del eosinófilo es igual al de cualquier leucocito, estimulado por moléculas de adhesión, pero guiado por factores quimiotácticos, RANTES y eotaxina. Los eosinófilos en tejidos sobreviven menos de 48 horas, pero existen mecanismos antiapoptóticos con los cuales pueden estar entre 12 a 14 días.

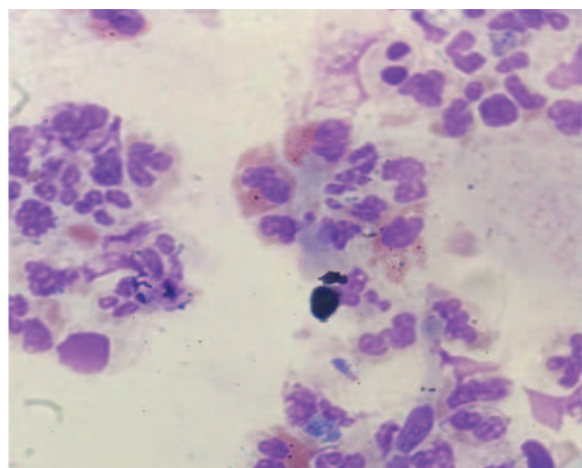
La presencia de eosinófilos en la vía aérea se puede objetivar a través del recuento celular en esputo inducido con valores normales para niños (<2.5%) y adultos (<3%).

### BIBLIOGRAFÍA

1. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and Eosinophil-Associated Diseases: an Update. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):505-17.
2. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int* 2018;2018:9095275.
3. Eng SS, DeFelice ML. The Role and Immunobiology of Eosinophils in the Respiratory System: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50(2):140-58.



**Figura 1.** Muestra de esputo inducido, 100X, tinción de May-Grunwald-Giemsa. En el círculo se observa el eosinófilo (núcleo bilobulado y con presencia de gránulos).



**Figura 2.** Muestra de esputo inducido, 40X, tinción de May-Grunwald-Giemsa. Patrón celular mixto. a) eosinófilos, b) neutrófilos, c) macrófagos

Centro Respiratorio de Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", CABA

Correspondencia: Dra. Bethy Camargo Vargas. Centro Respiratorio, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Gallo 1330, C1425EFD CABA, Rep. Argentina. Tel: 4963-3224. [bethycamargo@gmail.com](mailto:bethycamargo@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/07/2019 | Aceptado: 31/08/2019



# Pedro Laín Entralgo (1908-2001), médico e historiador

## Pedro Laín Entralgo (1908-2001), doctor and historian

Pablo Young

Fronteras en Medicina 2019;14(3):155-156. <https://doi.org/10.31954/RFEM/201903/0155-0156>

Señores editores, quise recordar aquí una de las figuras del Siglo XX, y que ha dejado enseñanzas en la medicina toda. El Dr. Pedro Laín Entralgo (**Figura 1**) fue un destacadísimo médico e intelectual español, además de un notable investigador en el campo de la historia de la Medicina, así como en diversos ámbitos del pensamiento y la cultura<sup>1</sup>. Para muchos, es el humanista e investigador médico más destacado de la España del Siglo XX y el precursor de una enseñanza renovada y creativa de las ciencias sociales y humanas en la formación del médico<sup>2-5</sup>.

Nació el 15 de febrero de 1908 en Urrea de Gaen (Teruel). Cursó sus estudios de Bachillerato en Soria, Teruel, Zaragoza y Pamplona, los de Medicina y Química en Valencia y Madrid y, en su paso por Viena, realizó estudios de Psiquiatría. Trabajó como médico en la comunidad de Guadalquivir; luego, fue médico de guardia en el Instituto Psiquiátrico Provincial de Valencia<sup>2</sup>.

Al estallar la guerra civil, se alineó en el bando de los sublevados. Tenía entonces 28 años de edad. Se afilió a la Falange, colaboró con la revista Arriba España y dirigió la sección Ediciones del Servicio Nacional de Propaganda, convertida después en Editora Nacional. En 1940, fundó la revista Escorial y fue separado del partido oficial<sup>3</sup>.

En 1942, a los 34 años de edad, obtuvo la Cátedra de Historia de la Medicina en la Universidad Central de Madrid, la que ejerció hasta su jubilación, en 1978. Fue, además, Rector de dicha casa de estudios entre 1952 y 1956. Una disputa con el Ministro de Educación de la época provocó el término de su cargo y su ingreso en lo que fue llamado el “exilio interior”. Laín fue el fundador y Director del Instituto Arnau de Vilanova, dedicado a la historia de la Medicina, del Consejo

Superior de Investigaciones Científicas y de la revista Archivo Iberoamericano de Historia de la Medicina y Antropología Médica<sup>4</sup>.

Fiel seguidor del pensamiento de José Ortega y Gasset y Xavier Zubiri, su contribución más significativa ha sido la elaboración de una antropología filosófica que tiene en cuenta la biología, la fisiología y la neurología. Para él la “antropología de la esperanza” es un intento de analizar los originales mecanismos del “esperar” humano. Además ha estudiado la realidad y los supuestos metafísicos y fisiológicos del “otro”, que están presentes en la constitución de todo “encuentro”, de importancia central en la vida humana.

Su obra intelectual fue magnífica. Escribió numerosos libros y ensayos sobre temas históricos, médicos y antropológicos, así como obras de carácter literario y filosófico. Entre otros libros relacionados con la medicina es autor de: *Medicina e Historia* (1941); *La historia clínica: historia y teoría del relato patográfico* (1950); *Historia de la Medicina moderna y contemporánea* (1954); *Grandes médicos* (1961); *Marañón y el enfermo* (1962); *Nuestro Cajal* (1967); *La relación médico paciente: historia y teoría* (1964); *La medicina hipocrática* (1970); *Historia Universal de la Medicina* (1982) (**Figuras 2 y 3**); *Antropología Médica* (1984); *Ciencia, técnica y medicina* (1986), entre otros. Entre sus más conocidos ensayos y obras de carácter literario y filosófico, están: *Menéndez Pelayo* (1944); *Las generaciones de la historia* (1945); *La Antropología en la obra de Juan Luis de Granada* (1946); *Palabras menores* (1952); *La aventura de leer* (1956); *Teoría y realidad del otro* (1961); *La espera y la esperanza* (1962); *Sobre la amistad* (1972); *El problema de ser cristiano* (1997) y *Hacia la recta final* (1998). Su preocupación y amor por su Patria se reflejan en sus ensayos: *España como problema* (1949); *Descargo de conciencia* (1976); *A qué llamamos España* (1984) y *En este país* (1986), entre otros. El último libro publicado por Laín fue *La empresa de envejecer*. En su sentido más profundo, estas obras son un llamado a la comprensión del otro, a la esperanza, a la amistad y el amor<sup>1-5</sup>. Estuvo casado con Milagros Martínez Prieto, de la que enviudó en 1993 y con quien tuvo dos hijos, Milagros y Pedro.

Clínica Médica, Hospital Británico.

Correspondencia: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393. pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 02/08/2019 | Aceptado: 29/08/2019



Figura 1. Pedro Laín Entralgo<sup>1</sup>.

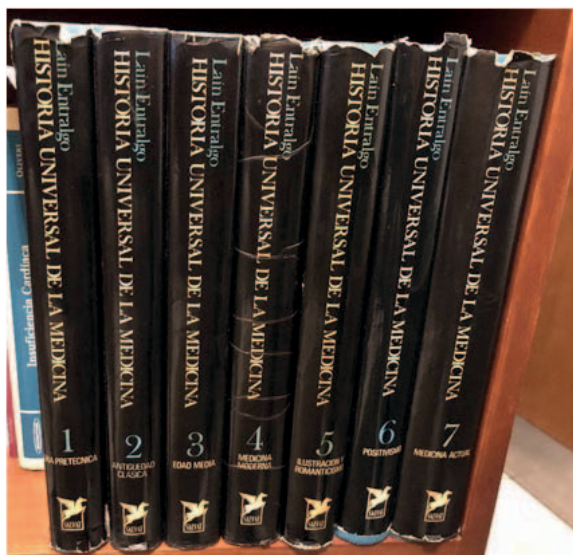


Figura 2. Historia Universal de la Medicina (Biblioteca personal).

Sus méritos intelectuales lo llevaron a ser designado miembro numerario de la Real Academia de Medicina, en mayo de 1946. Además, fue incorporado a la Real Academia de la Lengua, en 1954, y a la Real Academia de la Historia, en 1962. Presidió la Academia de la Lengua entre 1982 y 1987 en reemplazo de Dámaso Alonso. Fue nombrado Doctor Honoris Causa de las Universidades de San Marco de Lima, Toulouse de Francia, Zaragoza y Valencia de España. Perteneció, asimismo, a la *Akademie der Wissenschaften von Heidelberg*, la Academia Leopoldina de Halle, *Académie Internationale d'Histoire des Sciences*, de la *Hispania Society of America* y la *Royal Society* de Londres<sup>5</sup>. En 1975 fue galardonado con el Premio Montaigne de periodismo, en reconocimiento a su labor como médico y ensayista; en 1978, le fue otorgada la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio; en 1980, la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad y el Premio Aznar otorgado por la agencia Efé; en 1989, el Premio Príncipe de Asturias de Humanidades; en 1991, el V Premio Internacional Menéndez Pelayo por su obra científica y literaria, sus trabajos acerca de la historia de la medicina y su estudio sobre el humanista que da el nombre al galardón; y, en 1999, el Premio Internacional de Ensayo Jovellanos por su obra *¿Qué es el hombre?*, evolución y sentido de la vida. También incursionó en la dramaturgia, recibiendo el Premio Nacional de

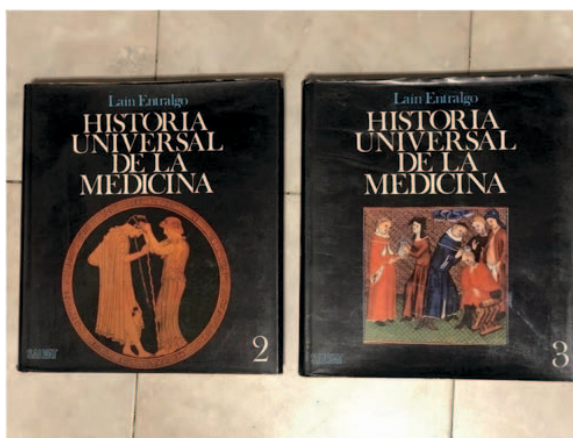


Figura 3. Tomos 2 y 3 de la Historia Universal de la Medicina (Biblioteca personal).

Teatro en la temporada 1970-71 y el Premio Hermanos Machado por su obra *El empecinado*, en 1985<sup>2,4</sup>. Pedro Laín Entralgo falleció en Madrid el 5 de junio de 2001. En palabras del gran Francesco Petrarca (1304-1374), en su triunfo “Sobre la vida triunfa el amor, /sobre el amor, la muerte, /sobre la muerte, la fama, /sobre la fama, el tiempo, /y sobre el tiempo, la eternidad”, por sus aportes, Laín está destinado al recuerdo eterno. Los médicos de este nuevo milenio debemos mirar en este historiador con todo su ejemplo y enseñanza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goic AG. Pedro Laín Entralgo, médico y humanista. *Rev Méd Chile* 2002;130:101-6.
2. Paniagua Arellano JA. Don Pedro Laín Entralgo, profesor de historia de la Medicina. *Dynamis* 2002;22:495-508.
3. Albarracín Teulón A. La humanidad de Pedro Laín Entralgo. *Med Hist (Barc)* 2001;3:1-15.
4. Balaguer Perigüell E. En memoria de Pedro Laín Entralgo. *Dynamis* 2002;22:509-14.
5. Izumi H. Pedro Laín Entralgo, médico-historiador y pensador: Nihon shigaku *Zasshi* 2003;49:493-501.

# Reglamento de Publicaciones

## Rules of publications

*Fronteras en Medicina* es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas. Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

**Presentación de manuscritos.** Se enviarán los manuscritos en formato Word.doc al e-mail: [trabajosfronteras@hbritanico.com.ar](mailto:trabajosfronteras@hbritanico.com.ar)

- **La primera página** llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.
- **La nota que acompañe el envío de un trabajo** estará firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un máximo de 6 autores; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una vez aprobada la publicación del trabajo, *Fronteras en Medicina* retiene los derechos de su reproducción total o parcial.
- Las secciones incluyen: **Artículos originales** (trabajos completos y comunicaciones breves), **Caminos críticos** (Guías de Práctica Clínica u algoritmos comentados), **Revisiones**, **Reuniones** o **Ateneos anatomoclínicos**, **Reporte de casos**, **Imágenes en Medicina**, **Historia de la Medicina**, **Editoriales**, **Cartas al Comité de Redacción** y **Comentarios bibliográficos**.
- Los **Artículos originales** y **Comunicaciones breves** deben publicarse en español y con un resumen en inglés. Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial o Times New Roman cuerpo 12. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título abajo a la derecha.
- **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. **Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos:** se evitará utilizarlas en el título y en el resumen. Solo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.
- Los **Trabajos originales** estarán divididos en Introducción (que no debe llevar título), Materiales y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones, un Resumen en español y otro en inglés (*Abstract*), precedidos por el correspondiente título. Los trabajos en inglés llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el *Abstract*. Ambos resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (*keywords*) al final del *Abstract*. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings*, MeSH). Para cada sección se iniciará una nueva página.
- En la **Introducción** se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.
- **Materiales y métodos:** estos deben incluir una descripción de: (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características, (b) los métodos, aparatos y procedimientos; en estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas), (c) guías o normas éticas seguidas, aclarando si el trabajo cuenta con la autorización del Comité de Revisión Institucional y (d) descripción de métodos estadísticos.
- **Material complementario:** esta revista acepta material como videos que solo serán publicados en línea (<http://revistafronteras.com.ar>). En caso de enviar material complementario, por favor incluya el adjunto con el envío del manuscrito y asegúrese de declarar en su carta de presentación que incluye material para la Web solamente.
- **Resultados:** se deben presentar en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.
- **Discusión:** resaltar los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.
- **Agradecimientos:** si corresponden, deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los conflictos de intereses.

- La **Bibliografía** se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione 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>. En el texto, las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo con los siguientes ejemplos:

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, Reuters J, Sanfilo JS, Oberto R. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology* 2005;16:802-5.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005;28: 2486-91.
3. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L. Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 1995;131:1193-203.
4. Kremer A. Astenia como motivo principal de consulta. En: Cámara MI, Romani A, Madoery C, Farías J (eds). *Avances en medicina* 2002. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; 2002, p 287-98.
5. De los Santos AR. Astenia. En: Argente HA, Alvarez ME (eds). *Semiología Médica*. 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2005, p 126-35.
6. Whinney IR. Fatiga. En: Whinney IR (ed). *Medicina de Familia*. 1ª Ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1995, p 267-78.
7. Franken FH, Absolon KB. *Diseases of famous composers*. Rockville: Editorial Kabel Publishers; 1996, p 173-87.
8. Neumayr A. Frederic Chopin. En: Neumayr A. *Music and medicine: Chopin, Smetana, Tchaikovsky, Mahler. Notes on their lives, works and medical histories*. Bloomington, Illinois, EE.UU.: Editorial Press Media; 1997, p 11-137.
9. En: [http://www.perfil.com.ar/ediciones/2012/2/edicion\\_652/contenidos/0058.html](http://www.perfil.com.ar/ediciones/2012/2/edicion_652/contenidos/0058.html); consultado el 4/5/2012.
10. Raffo CHG. Cuidado con el bronce. <http://www.icarodigital.com.ar/diciembre2001/Salud%20y%20Sociedad/cuidadoconelbronce.htm>; consultado el 20 de enero de 2012.

- Las comunicaciones personales se citan en el texto. Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las notas aclaratorias irán al pie, y no en el título. No emplear lí-

neas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la tabla. Las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripcón que permita identificarlas y una leyenda explicativa debajo de cada figura; en el caso de que la figura se haya tomado de internet, debe estar especificado de la siguiente manera, p. ej: Figura 1. Frederic Chopin. En: [http://fo-globe.com/data\\_images/main/frederic-chopin/frederic-chopin-03.jpg](http://fo-globe.com/data_images/main/frederic-chopin/frederic-chopin-03.jpg); (consultado 2/9/2017). Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. Tanto las tablas como las figuras deben quedar adjuntadas en el manuscrito detrás del cuerpo del manuscrito o sea después de la bibliografía.

- Los **Artículos de revisión**, adelantos en medicina (actualizaciones, *reviews*), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.
- Los **Caminos críticos** tendrán una extensión máxima de 2000 palabras sin contar los algoritmos con menos de 50 referencias.
- Las **Reuniones o Ateneos anatomoclínicos, Reporte de casos**, tendrán una extensión máxima de 1500 palabras sin contar el resumen ni bibliografía y deben tener menos de 20 referencias. Las **Imágenes en Medicina** pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computarizadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales, pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.
- Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 1000 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los **Editoriales** quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.
- Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.
- **Envío de la versión final.** Se deben enviarlos los manuscritos al mail: [trabajosfronteras@hbritanico.com.ar](mailto:trabajosfronteras@hbritanico.com.ar)