

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

INDIZADA EN SciELO, LATINDEX Y LILACS

VOLUMEN **33** - Nº **4**

OCTUBRE-DICIEMBRE 2017
SANTIAGO - CHILE

- Autonomía del paciente en la práctica clínica.
- Modernización de CONACEM.
- Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en Chile.
- Caracterización de los pacientes EPOC maulinos.
- VRS, patógeno de niños y adultos.
- Enfermedades respiratorias del senescente en Chile.
- Regulación del tono vascular neonatal. Visión molecular.
- Edema pulmonar agudo por hidroclorotiazida.
- TBC en Chile: situación epidemiológica y avances del PROCET.
- Cuenta del directorio SER 2016-2017.



†
SER ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl

ISSN 0716 - 2065
ISSN 0717 - 7348

www.scielo.cl
www.serchile.cl

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

VOLUMEN 33 - Nº 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 2017



†
SER

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA
DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

(Rev Chil Enferm Respir)

EDITOR y DIRECTOR

Dr. Manuel Oyarzún G.

EDITORES ADJUNTOS

Dr. Rodrigo Moreno B.

Dr. Fernando Saldías P.

EDITORES ASOCIADOS DE SECCIONES

Actualizaciones

Casos Fisiopatológicos

Cirugía de Tórax

Educación Médica

Ética Médica

Medicina basada en evidencias

Medicina Intensiva

Notas radiológicas adultos

Notas radiológicas pediátricas

Panorama

Salud Ocupacional

Tuberculosis

Dr. Oscar Herrera G.

Drs. Carmen Lisboa B. y Marcela Linares P.

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

Drs. Ximena Cea B. y Cecilia Alvarez G.

Drs. Alberto Rojas O. y Ricardo Pinto M.

Drs. Rodrigo Gil D. y Carlos Ubilla P.

Drs. Francisco Arancibia H. e Iván Caviedes S.

Drs. Eduardo Sabbagh P. y Guillermo Ríos O.

Drs. Cristián García B. y Karla Moenne B.

Dr. Mauricio Riquelme O.

Drs. Gustavo Contreras T. y Bernardita Torrealba J.

Dr. Victorino Farga C. y Carlos Peña M.

COMITÉ EDITORIAL ASESOR

Selim Abara E.

Marisol Acuña A.

Manuel Barros M.

Sergio Bello S.

Gisella Borzone T.

Hernán Cabello A.

Mario Calvo G.

Eliana Ceruti D.

Edgardo Cruz M.

Patricia Díaz A.

Orlando Díaz P.

Sergio González B.

Patricio Jiménez P.

Javier Mallol V.

Manuel Meneses C.

Aída Milinarsky T.

Sylvia Palacios M.

María Angélica Palomino M.

Julio Pertuzé R.

Jorge Pino R.

Arnoldo Quezada L.

Valentina Quiroga S.

Ignacio Sánchez D.

Ricardo Sepúlveda M.

Alvaro Undurraga P.

Gonzalo Valdivia C.

María Teresa Valenzuela B.

María Teresa Vicencio A.

Oficina de Redacción: ser@serchile.cl

Sede Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

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

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

Tel: 222126384 - mcristina@editorialiku.cl

Representante Legal: Sr. Enrique Mena I.

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



†
SER

Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

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

Maestros de la Especialidad

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

Miembros Honorarios

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

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

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

Presidentes de Filiales

V Región

Valparaíso-Viña del Mar
Dra. Mirtha Reyes H.

VIII Región

Concepción-Talcahuano
Dr. Renato Colima S.

Región Sur

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

Coordinadores de Comisiones y Ramas

Comisiones

Apnea del sueño

Dr. Jorge Jorquera A.

Asma en Adultos

Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Asma Pediátrica

Dra. Rossana Mamani J.

Cáncer Pulmonar

Dr. Hugo Valenzuela C.

Científica e Investigación

Dra. Patricia Díaz A.

Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

Dr. Matías Florenzano V.

EPOC

Dr. Manuel Barros M.

Función Pulmonar en Adultos

Dra. Mónica Gutiérrez C.

Función Pulmonar Pediátrica

Dr. Raúl Corrales V.

Infecciones Respiratorias Adultos

Dr. Mauricio Ruiz C.

Coordinadores Congreso Anual

Dr. Matías Florenzano V. (General)

Dr. David Lazo P. (Cirugía)

Dra. Karen Czischke (Medicina)

Dra. Patricia Schönffeldt G. (Ramas)

Dra. Ana María Herrera G. (Pediatría)

Coordinadores Regionales Congreso Anual

Dr. Mauricio Riquelme O.

Dr. Nelson Toro M.

Dr. Juan Grandjean

Neumología Intervencional

Dr. Alfredo Jalilie E.

Reglamentos y Estatutos

Dr. Juan Céspedes G.

Relaciones Internacionales

Dra. Juana Pavié G.

Representantes ante CONACEM

Dr. Raúl Corrales V.

Dra. María Teresa Vicencio A.

Dr. Fernando Saldías P.

Rehabilitación Pulmonar

Dra. Laura Mendoza I.

Dra. Juana Pavié G.

Tabaco, Contaminación Ambiental y Salud Ocupacional

Dra. María Paz Corvalán B.

Dr. Manuel Oyarzún G.

Dr. Gustavo Contreras T.

Tuberculosis

Dr. Victorino Farga C.

Dr. Carlos Peña M.

Ramas

Enfermería

EU. Cecilia Reyes G.

Coordinadora

Kinesiología

Klgo. Osvaldo Cabrera R.

Coordinador

Tecnología Médica

TM. Bernardine Helle E.

Coordinadora

Médico Asesor de Ramas

Dra. Patricia Schönffeldt G.

CONTENIDO

EDITORIALES

La autonomía del paciente en la práctica clínica.

Juan Pablo Beca I. 269

Modernización de CONACEM.

Lorenzo Naranjo T. 272

TRABAJOS ORIGINALES

Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en población adulta chilena.

Juan Carrillo A., Claudio Vargas R., Ariel Cisternas V. y Pedro Olivares-Tirado 275

Caracterización general de los pacientes con EPOC de la Región del Maule: resultados preliminares del estudio MaulePOC.

Jordi Olloquequi G., Sergio Jaime J., Viviana Parra R., Cintia Muñoz V., Alejandra Muñoz G., Fabiola Lastra F. Cristián Vergara E., Carolina Lara L., César Caviedes O., Karen Czischke L., Pilar García N., Elizabeth Cornejo C. y Rafael Silva O. 284

ACTUALIZACIONES

El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes

Patricia V. Díaz A. y Luis Fidel Avendaño C. 293

Las enfermedades respiratorias del adulto mayor en Chile: un desafío a corto plazo.

Ricardo Sepúlveda M. 303

Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular.

Felipe A. Beñaldo F., Javiera C. Ferrada D., Sebastián Castillo G. y Germán Ebensperger D. 308

CASO CLÍNICO

Edema pulmonar agudo no cardiogénico secundario a hidroclorotiazida.

Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Javiera Venegas B., Cristóbal Marambio C., María Guacolda Benavides G. y Carlos Inzunza P. 316

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

La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017.

Tania Herrera M. 320

PANORAMA - Mauricio Riquelme O. 325

CUENTA DEL DIRECTORIO SOCIEDAD CHILENA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. 2016-2017.

Francisco Arancibia H...... 329

Guía de requisitos para los manuscritos y declaración de la responsabilidad de autoría 336

Normas de publicación para los autores 338

EDITORIALS

Patient's autonomy in clinical practice.

Juan Pablo Beca 269

Modernizing 'CONACEM' - Autonomous Chilean Corporation of Certification of Medical Specialities.

Lorenzo Naranjo 272

ORIGINAL ARTICLES

Prevalence of risk of obstructive sleep apnea in Chilean adult population.

Juan Carrillo, Claudio Vargas, Ariel Cisternas and Pedro Olivares-Tirado 275

General characterization of COPD patients from the Maule Region, Chile: Preliminary results of the MaulePOC study.

Jordi Olloquequi, Sergio Jaime, Viviana Parra, Cintia Muñoz, Alejandra Muñoz, Fabiola Lastra, Cristian Vergara, Carolina Lara, César Caviedes, Karen Czischke, Pilar García, Elizabeth Cornejo and Rafael Silva 284

REVIEWS

Respiratory Syncytial Virus: a pathogen for the small ones and the big ones.

Patricia V. Díaz and Luis F. Avendaño 293

Respiratory diseases of older adults in Chile: a short-term challenge.

Ricardo Sepúlveda 303

Regulatory Mechanisms of neonatal pulmonary vascular tone. A molecular perspective.

Felipe A. Beñaldo, Javiera C. Ferrada, Sebastián Castillo and Germán Ebensperger 308

CASE REPORT

Hydrochlorothiazide induced non-cardiogenic acute pulmonary edema. A case report.

Javiera Venegas, Cristóbal Marambio, María G. Benavides and Carlos Inzunza 316

TUBERCULOSIS SECTION - *Victorino Farga and Carlos Peña***Epidemiological and operational situation of tuberculosis in Chile.**

Tania Herrera 320

CHRONICLE - Mauricio Riquelme 325

DIRECTORY REPORT CHILEAN RESPIRATORY SOCIETY 2016-2017.

Francisco Arancibia 329

Requirement's guideline for manuscripts submitted to this journal 336

Publishing guidelines for authors 338

La autonomía del paciente en la práctica clínica

Patient's autonomy in clinical practice

El concepto de autonomía es un elemento esencial para comprender los profundos cambios de la relación médico-paciente, o más claramente de la relación clínica, en las últimas décadas. En su origen la autonomía (del griego auto = uno mismo, y nomos = norma) es un concepto propuesto por Kant en el siglo 18, quien concibe al ser humano como un sujeto moral capaz de decidir desde su razón y libertad, que es responsable de sus actos, y quien debe ser respetado como tal. Se refiere al ser humano en abstracto más que a alguien que decide cosas concretas en condiciones particulares. En el ámbito de la Bioética la autonomía presupone la competencia o capacidad de decisión en condiciones de racionalidad, información, comprensión y libertad para aceptar tratamientos o para participar en una investigación.

*La Bioética ha propuesto entre sus principios el de **Autonomía**, el que ha pasado a ser en general más relevante que los principios de **Justicia**, **No Maleficencia** y **Beneficencia**. Sin embargo, el derecho de las personas a "consentir" las intervenciones sobre su propio cuerpo ya había sido reconocido por el juez Cardoso en 1914. Posteriormente el juez Bray en 1957 estableció el deber de entregar la información necesaria para decidir. Se unieron así las perspectivas éticas y jurídicas que dieron origen al Consentimiento Informado como forma de respeto al derecho de las personas a ejercer su autonomía para aceptar o rechazar intervenciones o tratamientos. Sin embargo, la capacidad de cada persona para actuar autónomamente es variable por razones culturales, educacionales o emocionales, lo cual impone a los profesionales el deber de respetar la autonomía de sus pacientes, junto a la necesidad de ayudarlos a tomar decisiones en salud.*

El fundamento del consentimiento informado es por lo tanto la obligación moral de respetar las decisiones autónomas de los pacientes, para procurar así su mayor bien de acuerdo a su propio proyecto vital. Se asocia generalmente el consentimiento informado al principio de Autonomía, pero este principio va necesariamente acompañado del principio de Beneficencia y ambos se fundamentan en la dignidad y en la libertad de las personas. El consentimiento informado se convierte así en un derecho de los pacientes y en un deber de los médicos¹.

En los modelos de relación médico paciente descritos por E. Emanuel se distinguen el antiguo modelo paternalista, reemplazado por un modelo informativo en el cual el médico informa como un experto para que el paciente decida de manera autónoma. Estos extremos se combinan y complementan en los modelos interpretativo y deliberativo que se concretan en una propuesta de decisiones compartidas que considera que el paciente tiene derecho a decidir, reconociendo que su capacidad para comprender y analizar la información es limitada y variable en cada situación concreta. Por otra parte, solo el paciente puede determinar qué es lo mejor para él de acuerdo con sus valores y preferencias. Sin embargo, si el consentimiento informado se concreta solo en formularios firmados con limitada comprensión de los pacientes, lo que de hecho ocurre es una medicina paternalista con documentos de consentimiento "firmado" más que informado. Lo anterior lleva a la necesidad de distinguir entre el proceso y los formularios de consentimiento informado. El centro de los procesos de decisión en la práctica clínica debe estar en esta relación de ayuda más que en el consentimiento informado².

En la práctica clínica el consentimiento informado se ha transformado en un trámite administrativo más, solicitado al paciente para cada intervención o procedimiento y pidiendo su firma muchas veces casi inmediatamente antes de su realización. Hay poca preocupación por la información y comprensión de la misma por el paciente, y el número de documentos a firmar resulta excesivo e innecesario porque cada servicio o especialidad tiene sus propios formularios. Muchos consideran erróneamente

estos formularios como un recurso defensivo ante eventuales reclamos o demandas, mientras otros los solicitan solo para cumplir con obligaciones burocráticas.

Es necesario reencontrar el verdadero sentido del consentimiento informado, basado en el respeto a la decisión debidamente fundada de los pacientes, de tal manera que tanto el proceso como su documentación o registro tengan el mismo sentido y propósito. El proceso y el registro por el cual cada paciente manifiesta su aprobación o consentimiento tiene elementos básicos para que pueda ser considerado éticamente válido. Estos elementos son: 1) Proceso de diálogo entre un profesional que informa y un paciente que acepta o no un procedimiento o tratamiento; 2) Voluntariedad, lo cual implica que el paciente no sea presionado a la firma del consentimiento como requisito para su tratamiento; 3) Información según la competencia del paciente, de tal manera que la comprensión sea lo central por sobre la cantidad de información; 4) Competencia o capacidad de decisión del paciente, lo cual en muchos casos es complejo de determinar dada su variación por edad, nivel educacional, estado emocional o salud mental; 5) Si el paciente está impedido para decidir deberá hacerlo quien legítimamente lo representa, lo cual son los padres por sus hijos menores, los cónyuges entre ellos, y los hijos u otros familiares por los adultos mayores. Finalmente, solo si los cinco elementos descritos se cumplen cabalmente corresponde firmar un documento o registro que certifica que el paciente o su subrogante otorgan su acuerdo o autorización para que se realice un tratamiento o procedimiento.

Generalmente se habla de autonomía como un concepto abstracto, como un derecho, como un concepto jurídico o como una cualidad que se tiene o no se tiene. Sin embargo, como ya se ha planteado, lo importante es comprender la autonomía encarnada en una persona que sufre por una enfermedad y quien además debe, en estas condiciones, decidir su aceptación o rechazo a un tratamiento. Como es frecuente que el paciente comprende de manera insuficiente, los profesionales necesitan conocerlo bien para poder favorecer y respetar su autonomía en cada decisión concreta. Por esta razón, el modelo paternalista de relación médico paciente que desconoce la autonomía del paciente, o el modelo autonomista que delega toda la decisión en el paciente, deben dar paso a formas de decisiones compartidas. Este modelo es el de una relación en la cual el médico informa al paciente de manera comprensible y a la vez le ayuda a decidir o a otorgar su consentimiento, sin guiarlo de manera paternalista.

Resulta necesario preguntarse para qué actos médicos se requiere el consentimiento informado. Si se piensa como una forma de participación o aceptación del paciente en las decisiones, la respuesta es que es necesario siempre. Pero si se plantea la pregunta de cuando se requiere un proceso formal con información escrita y formularios firmados, la respuesta es que es más necesario mientras mayor sea el riesgo de una intervención, más alternativas existan y menor sea el beneficio esperado. Será entonces menos necesario mientras menores sean los riesgos de una intervención, menos alternativas existan y mayores sean los beneficios esperados. En la práctica los procesos de consentimiento informado, incluyendo información y registro en documentos o formularios, son necesarios antes de intervenciones quirúrgicas, tratamientos o procedimientos diagnósticos invasivos, intervenciones de alta complejidad, ingreso a cuidados intensivos, y también para decisiones de abstención, rechazo o retiro de tratamientos.

El desafío es encontrar formas para optimizar estos procesos de acuerdo a la esencia del consentimiento informado como un derecho del paciente a ejercer su autonomía, y al deber del médico de informar y ayudarlo a tomar sus decisiones. Esto compromete de alguna manera a todos los involucrados en los procesos de decisión y de consentimiento informado. En otras palabras, significa lograr que los pacientes tengan claro su derecho y sus limitaciones para decidir y para consentir, que los médicos y otros profesionales comprendan el sentido del consentimiento informado y su deber de informar de manera veraz y comprensible los tratamientos que proponen. A lo anterior es necesario agregar que las instituciones y sus directivos, auditores y abogados, comprendan el consentimiento informado como un proceso compartido de decisiones que, para algunos tratamientos o procedimientos, se registra en documentos firmados por los pacientes o por sus representantes^{3,4}.

Como respuesta a la mencionada deformación del consentimiento informado, se han planteado cambios sustanciales en los procesos de decisión. Algunas propuestas buscan transformar los formularios en estrategias diferentes. Una de ellas, del Royal College of Surgeons en el Reino Unido propone un

procedimiento de Request for Treatment, proceso en el cual el paciente solicita su tratamiento después de estudiar las alternativas, y el médico es quien firma aceptando su ejecución. De esta manera el paciente es el centro de la decisión, más allá de ser alguien quien firma un formulario como requisito para el tratamiento. Otras alternativas en desarrollo son nuevas maneras de informar utilizando medios digitales o impresos diseñados para la mejor comprensión de los procedimientos por parte del paciente. Son los denominados Decision Aids, entendidos como formas de apoyo al paciente para mejorar su decisión. Los pacientes que han decidido con estas formas de apoyo han destacado sentirse más conocedores del tema, más respetados en sus valores y más participativos en la decisión tomada⁵.

A modo de conclusión, se plantea que en la práctica clínica los formularios de consentimiento informado en uso no constituyen una forma apropiada de comunicación y decisión, ni demuestran que estos procesos se han realizado de manera válida. Son más bien formularios para la firma de pacientes, redactados por profesionales de la salud o por autoridades institucionales. Estos documentos son muy variados, tienen formalidades diversas, no son exigencias legales y en su mayoría no son por sí mismos un verdadero consentimiento informado. Son constancias formales de que el paciente o su subrogante ha otorgado su consentimiento, aunque sabemos que las más de las veces es solo un formulismo para cumplir con exigencias normativas. Por esta razón, se invita a los lectores a un análisis crítico y a un camino creativo para lograr que el consentimiento informado sea una manera de ayudar a procesos de decisiones compartidas entre profesionales y pacientes, a quienes se respeta auténticamente su autonomía.

Dr. Juan Pablo Beca Infante

Profesor titular de Medicina,

Director del Magíster Interuniversitario de Bioética,

Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo,

Miembro Honorario de la Academia Chilena de Medicina

Email: jpbeca@udd.cl

Bibliografía

1. SIMON P. Diez mitos en torno al consentimiento informado. An Sist Sanit Navar 2006; 29 (Supl. 3): 29-40.
2. SHAW D, ELGER B. Evidence-Based Persuasion: An Ethical Imperative. JAMA 2013; 309: 1689-90.
3. KRUMHOLZ HM. Informed consent to promote patient-centered care. JAMA 2010; 303:1190-1.
4. BRAITHWAITE RS, CAPLAN A. Does patient-centered care mean that informed consent is necessary for clinical performance measures? J Gen Intern Med 2014; 29: 558-9.
5. SPATZ ES, KRUMHOLZ HM, MOULTON BA. The New Era of Informed Consent Getting to a Reasonable-Patient Standard Through Shared Decision Making. JAMA 2016; 315: 2063-4.

Modernización de CONACEM

Modernizing 'CONACEM' - Autonomous Chilean Corporation of Certification of Medical Specialities

La Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas: CONACEM nace en 1984 frente a la necesidad que una Institución autónoma, independiente, del más alto nivel académico y técnico se hiciera cargo de la Certificación de Especialidades Médicas en Chile. Para su constitución concurren las Instituciones Médicas más importantes e influyentes del país, como son la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH), la Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Chile (ASOCIMED), la Academia Chilena de Medicina y el Colegio Médico de Chile. Hasta ese momento los únicos especialistas con título universitario eran aquellos formados a través de un programa universitario, cuyos docentes podían no tener una especialidad reconocida tan claramente como sus propios alumnos.

La primera tarea de CONACEM fue validarse como la Institución Certificadora, lo cual logró en el transcurso de los años, llegando a tener el prestigio de una marca reconocida. Actualmente CONACEM está constituida por un Directorio de 13 miembros que representan a las Instituciones que la componen: Academia de Medicina (1), ASOFAMECH (4), ASOCIMED (4) y Colegio Médico de Chile (4). Cuenta con un Secretario Ejecutivo que le da continuidad a su accionar y una pequeña planta administrativa. El Directorio es apoyado por 58 Comités de Especialidades con 7 miembros cada uno, más de 150 profesores examinadores. Lo que significa más de 570 médicos participando de manera ad honorem al objetivo de esta Corporación. CONACEM se caracteriza por ser una institución representativa de la medicina chilena, con una enorme experiencia en certificación de especialistas, reconocida a todo nivel, de gran mística representada en sus médicos participantes, transparente, independiente y sin fines de lucro. A diciembre de 2016 ha efectuado 13.506 certificaciones de especialistas. Está centrada en la certificación de especialistas médicos y en la definición y reconocimiento de nuevas especialidades médicas. Tempranamente se confeccionó los requisitos generales para la certificación de especialidades, definiendo las especialidades a certificar, ya fuesen primarias o derivadas y los requisitos específicos de cada una de ellas. Actualmente para los médicos la certificación de especialidad es absolutamente necesaria, tanto para el sistema público como privado de salud, a pesar de ello para CONACEM constituye un acto absolutamente voluntario.

En febrero del año 2004 se dicta la ley 19.937 de Autoridad Sanitaria que establece un sistema de certificación de especialistas y encomienda a los Ministerios de Salud y de Educación para definir las entidades certificadoras y las condiciones de su funcionamiento y autorización.

El 6 de noviembre de 2008 se dicta el Decreto Supremo N° 57 sobre Reglamento de Certificación de las Especialidades y Subespecialidades de los Prestadores Individuales de Salud y de la Entidades que la otorgan el cual establece 24 especialidades y 18 subespecialidades, dispone dictar Normas Técnicas Operativas por parte del Ministerio de Salud, dispone los requisitos para la autorización de la entidades certificadoras, define que la vigencia de la certificación fluctuará entre 5 y 10 años, establece que las universidades podrán certificar aquellas especialidades con programas acreditados, se crea un 'Registro Público de Prestadores Individuales' a cargo de la Intendencia de Prestadores de Salud.

El 5 de febrero de 2013 se dicta el Decreto Supremo N° 8, que deroga el Decreto Supremo N° 57, el cual define 52 Especialidades Médicas Primarias y Derivadas (Subespecialidades) y define también los criterios para incorporar nuevas especialidades al sistema de certificación.

Inicialmente las certificaciones vigentes el año 2008 serían válidas por un plazo de 7 años, modificaciones posteriores han establecido que su duración se extenderá hasta el 31 de diciembre de 2019.

La Resolución Exenta N° 399 del 11 de febrero de 2014 del Ministerio de Salud autoriza a CONACEM como entidad Certificadora de Especialidades Médicas. La autorización como entidad certificadora fue hecha inicialmente para 24 especialidades primarias y derivadas, actualmente estas llegando a las 52.

Ha habido dos situaciones que se han transformado en dos grandes desafíos para CONACEM. En primer lugar la solicitud de 'Certificación por formación en el extranjero'. El año 2015 tuvimos 122 solicitudes por esta vía, de las cuales el 56% eran extranjeros y el 44% eran chilenos; al 30 de septiembre de 2017 las solicitudes eran 929 (93% extranjeros y 7% chilenos). Recientemente se publicó la ley 20.985, la cual permite que médicos extranjeros con certificado de especialidad de su país, puedan solicitar a CONACEM el reconocimiento de su especialidad sin tener el título profesional de médico cirujano válido para ejercer en Chile. Están eximidos de presentar el documento habilitante. La certificación es solo para la especialidad o subespecialidad solicitada y solo para el Sector Público. Esta situación ha provocado un aumento exponencial de solicitudes que es un desafío no solo por el aumento del número de postulantes, sino por la necesidad de suplir, aunque sea solo parcialmente, la falta del examen habilitante de médico cirujano.

El segundo desafío es la 'recertificación de especialistas'. La recertificación en una especialidad médica significa en esencia refrendar la certificación existente, de modo que las constataciones de idoneidad de ese reconocimiento inicial mantengan su valor y actualidad. Sus fundamentos son múltiples y están debidamente justificados. Desde agosto del año 2008 CONACEM otorga el título de especialista con fecha de caducidad a los 10 años y con recertificación cada 7 años. En este nuevo régimen hay alrededor de 3.000 certificaciones entregadas desde agosto de 2018, las cuales deben comenzar con el proceso de recertificación. A la situación previamente descrita es necesario agregar que de acuerdo a la legislación vigente existe alrededor de 20.000 especialistas con vencimiento de su especialidad el 31 de diciembre de 2019, los cuales deberían someterse al proceso de recertificación o renovación de la especialidad.

Ambas situaciones plantean a CONACEM grandes desafíos de modernización, profesionalización y perfeccionamiento. Debemos efectuar nuestro trabajo de evaluación en un plazo prudente que debería fluctuar entre 12 y 18 meses.

En el caso de la 'evaluación por formación en el extranjero' cada una de las etapas debe ser cumplida en plazos acotados: revisión de antecedentes por los diferentes comités, el examen teórico y luego el examen práctico. La modalidad más frecuente del examen teórico es una prueba de múltiple elección, que se toma dos veces al año, para aprobarlo se requiere un 65% de preguntas correctas. Para la correcta confección de las preguntas que reflejen los aspectos técnicos y conocimientos mínimos a evaluar, la corrección de las pruebas y el análisis de los resultados, es necesario contar con un equipo de apoyo docente especializado permanente que nos esté colaborando. Para la evaluación práctica de acuerdo a la especialidad, se debe escoger la mejor manera de lograrlo, quizás en muchas especialidades seguirá siendo un examen al lado del enfermo o escogeremos otro como el Examen Clínico Estructurado Objetivo (OSCE: Objective Structured Clinical Examination), diseñado para evaluar el desempeño de habilidades clínicas y las competencias en habilidades tales como la comunicación, el examen clínico, procedimientos, prescripción médica, evaluación de imágenes e interpretación de resultados. Se logra mediante un circuito de estaciones cortas, en que cada candidato es examinado individualmente por uno o dos examinadores imparciales de manera real o simulada, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, obteniendo una nota por cada paso, haciendo la evaluación de habilidades clínicas más objetiva. Lo anterior lleva aparejada ciertas preguntas, pensando que la aprobación teórica alcanza al 50% de los postulantes: ¿podremos tomar el examen práctico con el sistema que tenemos, con profesores ad honorem o deberemos establecer un sistema de honorarios para nuestros profesores?; ¿cuál es el valor razonable a cancelar por cada examen práctico?; ¿el pago será de manera directa o a través de instituciones en convenio?; ¿nos obligará o no a aumentar nuestros aranceles?

En el caso de la recertificación, ya tenemos un reglamento que establece los requisitos generales y un sistema de créditos, que para aprobarla se requiere un mínimo de 100 puntos repartidos en cuatro actividades: asistenciales, académicas, de educación continua y otras. La enorme tarea nos obliga a comenzar la recertificación este año 2018, para ello se requiere constituir un equipo destinado a esta actividad a la brevedad, de tal manera que en agosto del año 2018 oficialmente comencemos el proceso de recertificación. Como dificultad carecemos de un 'Reglamento de Recertificación o de Renovación de la Certificación' por parte del Ministerio de Salud, el cual deberá establecer quienes tienen derecho a ella, establecer sus grandes lineamientos y definir los plazos para realizarla. Parece prudente la gradualidad en la realización de la Recertificación, para evitar una situación de atochamiento de muy difícil solución.

En resumen debemos adaptarnos al nuevo escenario en el que estamos inmersos, analizar las diferentes proposiciones esbozadas y pronunciarnos sobre los caminos a seguir de tal manera de mantenernos como la institución responsable de la Certificación y de la Recertificación en Chile, que es lo más conveniente para la Medicina Chilena.

Lorenzo Naranjo Tapia

Presidente,

Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas,

Email: conacem@mcloud.cl

Bibliografía

- 1.- LÓPEZ J M, HERVÉ L. Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas (1984-2015). Talleres de Gráfica LOM. Santiago de Chile. 1ª Edición. Diciembre 2016 (256 págs.) ISBN 978-956-9920-00-4

Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en población adulta chilena

JUAN CARRILLO A.*, CLAUDIO VARGAS R.**,
ARIEL CISTERNAS V.* y PEDRO OLIVARES-TIRADO***

Prevalence of risk of obstructive sleep apnea in Chilean adult population

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a neglected chronic disease probably emerging under appropriate epidemiological conditions in Chile. Our goal was to estimate the prevalence of OSA risk in adult population. **Patients and Methods:** From the 2nd Chilean Health Survey 2010 (NHS), we estimate the prevalence of risk of OSA in population ≥ 18 years, as a derived proxy from STOP-Bang Questionnaire. A clinical prediction rule-CPR: habitual snoring, daytime sleepiness, nocturnal breathing pauses, blood hypertension, BMI > 35 kg/m², age > 50 y.o., neck circumference ≥ 43 cm (men) and ≥ 41 cm (women) and male, was constructed. According to the total score subjects were classified as: Low (< 3), Medium (3-4), and High Risk (≥ 5). SPSS Software (v22) modules for complex survey was used to obtain population prevalence and 95% confidence intervals. **Results:** 5,069 records were obtained, mean age 48 ± 18 years, 60% women. A subsample of 4,234 fulfil the criteria per the CPR. The expanded sample (representing 11,279,865 persons), yielded the following results: Low risk 60.7% (CI 95%, 58-63.4), Medium 31.1% (28.7-33.6) and High 8.2% (7-9.5). Men with Low risk 45.8% (41.7-49.9), Medium 41.1% (37.3-45.1), High 13.1% (11-15.5). Women with Low risk 74.6% (71.6-77.4), Medium 21.8% (19.4-24.4), High 3.6% (2.5-5.1). We observed an increasing trend in High risk of OSA from 0.3% (0-1.8) in 18-24 years old group to a 22.9% (18.4-28.2) in people aged > 65 years old. Men with the highest prevalence of High risk OSA are in 7 of the 15 Regions: Araucanía (24%), Aysén (21.3%), Coquimbo (18%), Maule (17.8%), Bio-Bio (17%), Arica (16,2%) and O'Higgins (15.7%). **Conclusion:** OSA is a prevalent condition in Chilean Population, is higher in men than in women and a positive age trend of high risk OSA was observed.

Key words: Sleep apnea, obstructive; risk; prevalence; surveys and questionnaires.

Resumen

Introducción: En Chile la apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad crónica insuficientemente reconocida, que probablemente emerge bajo condiciones epidemiológicas apropiadas. Nuestro objetivo fue estimar su prevalencia en nuestra población adulta. **Pacientes y Métodos:** A través de la 2^a Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2010, estimamos la prevalencia de riesgo de AOS en población ≥ 18 años de edad. Derivada del STOP-Bang Questionnaire construimos una regla de predicción clínica-RPC: ronquido habitual, somnolencia diurna, pausas respiratorias nocturnas, hipertensión arterial, IMC > 35 kg/m², edad > 50 años, circunferencia cervical ≥ 43 cm (hombres) y ≥ 41 cm (mujeres), sexo: hombre. Según el puntaje total, el riesgo de los sujetos se clasificó como: Bajo (< 3), Medio (3-4) y Alto (≥ 5). Para obtener prevalencia e intervalos de confianza al 95%, usamos el módulo para muestras complejas del Software SPSS (v22). **Resultados:** Obtuvimos 5.069 registros, edad promedio: 48 ± 18 años, 60% mujeres. Una submuestra de 4.234 cumplió los criterios de la RPC. La muestra expandida (representando 11.279.865 personas) arrojó los siguientes resultados: riesgo Bajo 60,7% (CI 95%, 58-63,4), Medio 31,1% (28,7-33,6) y Alto 8,2% (7-9,5). Riesgo en hombres: Bajo

* Unidad de Medicina del Sueño, Servicio de Medicina Respiratoria, Instituto Nacional del Tórax.

** Departamento de Estadísticas y Ciencia de la Computación, Universidad de Santiago.

*** Departamento de Estudios y Desarrollo, Superintendencia de Salud.

45,8% (41,7-49,9), Medio 41,1% (37,3-45,1), Alto 13,1% (11-15,5). Riesgo en mujeres: Bajo 74,6% (71,6-77,4), Medio 21,8% (19,4-24,4), Alto 3,6% (2,5-5,1). Observamos un incremento del riesgo Alto de AOS desde 0,3% (0-1,8) en el grupo etario de 18-24 años, a 22,9% (18,4-28,2) en las personas mayores de 65 años. Los hombres con la mayor prevalencia de Alto riesgo de AOS provenían de 7 de las 15 Regiones de Chile: Araucanía (24%), Aysén (21,3%), Coquimbo (18%), Maule (17,8%), Biobío (17%), Arica (16,2%) y O'Higgins (15,7%). **Conclusiones:** La AOS es una condición prevalente en la población chilena, es mayor en hombres que en mujeres y se observó que el riesgo Alto tiende a aumentar con la edad.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, riesgo, prevalencia, encuestas y cuestionarios.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por un aumento de la resistencia en las vías aéreas superiores, lo cual genera obstrucción total (apneas) o parcial (hipopneas) en forma repetitiva durante el sueño¹. Son estas obstrucciones repetitivas las que desencadenan los mecanismos fisiopatológicos que tendrán repercusión patológica a corto, mediano y largo plazo, a saber: 1) Cambios en la presión negativa intratorácica; 2) Hipoxia intermitente crónica; 3) Fragmentación del sueño y 4) Privación parcial del sueño¹.

Entre las consecuencias de la AOS destacan su asociación conocida con: aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular^{2,3}, aumento de trastornos depresivos^{4,7}, aumento del riesgo de accidentes de tráfico⁸⁻¹⁰, pérdida de productividad (incluyendo ausentismo laboral)¹¹⁻¹³ y deterioro neurocognitivo^{14,15} y de la calidad de vida¹⁶⁻¹⁸. Todo lo anterior implica un alto costo sanitario, especialmente en relación con los pacientes no tratados^{16,19}.

Los principales factores de riesgo de AOS son la obstrucción de las vías aéreas superiores^{20,21}, sexo masculino, el exceso de peso²¹⁻²³, el aumento de la edad^{21,24}, la menopausia en mujeres²⁵. Otros factores de riesgo son el consumo de medicamentos hipnóticos sedantes²⁶ y también sustancias como el alcohol y el tabaco²⁷.

El grupo de trabajo para AOS de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) propuso en el año 2009, los siguientes criterios de clasificación de gravedad basado en el Índice de Apnea/hipopnea (IAH). Leve = IAH ≥ 5 y < 15 eventos/hora, Moderada = IAH ≥ 15 y < 30 eventos/hora y Severa = IAH ≥ 30 eventos/hora²⁸.

Los estudios epidemiológicos muestran que, en los últimos 25 años, la prevalencia de AOS ha estado incrementando en los países occidentales, en paralelo con el aumento de la epidemia de obesidad. Así, por ejemplo, para la AOS moderada/severa, el estudio de la cohorte de Wisconsin

(Estados Unidos) en 1993, mostró una prevalencia de 9% para los hombres y 4% para las mujeres²⁹. Posteriormente, el estudio de la cohorte de Vitoria-Gasteiz (España) publicado en 2001, mostró una prevalencia de 14% en hombres y de 7% en mujeres³⁰. El estudio epidemiológico de Sao Paulo (Brasil) en 2010 mostró una prevalencia de 24,8% en hombres y de 9,6% en mujeres³¹. El estudio de la cohorte de Lausana (Suiza) en 2015, encontró una prevalencia de 49,7% en hombres y de 23,4% en mujeres³². El estudio de Sao Paulo mostró una asociación mucho más alta con el sexo masculino, la obesidad, y la menopausia en las mujeres, y el riesgo aumentaba con la edad en ambos sexos. En este mismo estudio, el nivel socioeconómico bajo mostró ser un factor protector para los hombres, pero mostró ser un factor de riesgo para las mujeres³¹.

Por otra parte, en un estudio de cuatro ciudades latinoamericanas (Ciudad de México, Montevideo, Santiago y Caracas), la población adulta de la ciudad de Santiago tenía una prevalencia de ronquido habitual de 66,4%, somnolencia excesiva diurna de 22,7% y de la asociación de ronquido + somnolencia + apneas (observadas) de 6,4%, ronquido + apneas de 11%, insomnio de 41,6%, uso de sedantes de 23,7% y siesta diurna de 28,7%. En todos los síntomas respiratorios del sueño estudiados, en sus distintas asociaciones, así como en insomnio, uso de sedantes y siesta diurna, la prevalencia en la población de Santiago era mucho más elevada que en el resto de las ciudades estudiadas³³.

Debido al alto costo y la escasa cobertura de la polisomnografía (PSG) -que es el *Gold Estándar* para el diagnóstico- se han desarrollado dispositivos para diagnóstico ambulatorio y diversos cuestionarios de sueño y reglas de predicción clínica (RPC), con el propósito de contar con herramientas que permitan el tamizaje en población general y en poblaciones con comorbilidades asociadas. Uno de estos, el Cuestionario STOP-Bang (CSB), originalmente desarrollado como herramienta para detectar AOS en pacientes obesos

candidatos a cirugía bariátrica³⁴, posteriormente ha sido aplicado a otras poblaciones quirúrgicas y de pacientes derivados a clínicas de sueño³⁵. Es una herramienta de tamizaje replicable, concisa y fácil de usar. Está constituido por ocho preguntas basadas en aspectos clínicos de la AOS (presencia de ronquido fuerte, fatiga/somnolencia diurna, apneas observadas, antecedente de hipertensión arterial, índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², circunferencia de cuello ≥ 43 cm en hombres y ≥ 41 cm en mujeres, sexo masculino), con respuestas dicotómicas (Sí/No) con un puntaje total que va de 0 a 8. Ha mostrado ser superior que la Escala de Somnolencia de Epworth, el Cuestionario Berlín y el Cuestionario STOP en el tamizaje de pacientes con sospecha de AOS³⁶.

Con el CSB los pacientes pueden ser clasificados por riesgo de AOS basado en los respectivos puntajes. La sensibilidad del puntaje ≥ 3 para detectar AOS moderada a severa (IAH ≥ 15 eventos/hora) y AOS severa (IAH ≥ 30 eventos/hora) es de 93% y 100%, respectivamente. Los correspondientes valores predictivos negativos son 90% y 100%. A medida que el puntaje aumenta desde 0 a 2 hasta 7 a 8, la probabilidad de AOS moderada a severa aumenta de 18 a 60% y la probabilidad de AOS severa se eleva de 4% a 38%. Los pacientes con puntaje en el CSB de 0 a 2 pueden ser clasificados como de bajo riesgo para AOS moderada a severa, mientras que aquellos con puntaje de 5 a 8 pueden ser clasificados como de alto riesgo para AOS moderada a severa. En pacientes cuyos puntajes en el CSB están en el rango medio (3 o 4), se requieren criterios adicionales para la clasificación. Por ejemplo, un puntaje ≥ 2 más un IMC > 35 kg/m² podría clasificar a ese paciente como de alto riesgo para AOS moderada a severa. De esta manera, los pacientes pueden ser estratificados por riesgo de AOS de acuerdo con el puntaje en el CSB³⁷.

Pacientes y Método

El marco muestral de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (ENS) fue constituido a partir del Censo de Población y Vivienda del año 2002, excluyendo la II Región de Antofagasta rural y el área urbana de la comuna de Putre, por razones técnicas (porque no se alcanzaba a llegar a un recinto de salud en ninguna de esas dos localidades)³⁸. La muestra de la ENS 2009-2010 tiene representatividad nacional y regional, dado que las características del diseño muestral (estratificado y multietápico) consideraron las variables región y área urbano/rural, las que, tanto por su

tamaño como por sus características, permiten lograr representatividad regional³⁸.

El diseño del estudio fue transversal, con una muestra aleatoria de hogares de tipo complejo (estratificada y multietápica por conglomerados) con representatividad nacional, regional y por zona rural/urbana. La población objetivo fueron los adultos de edad mayor o igual a 15 años. La encuesta tuvo una tasa de respuesta en la población elegible de 85%, con una tasa de rechazo de 12%. Finalmente, se entrevistó a 5.434 personas. Una enfermera realizó mediciones clínicas y exámenes a 5.043 participantes y 4.956 aceptaron la realización de exámenes de laboratorio (sangre y orina). La pérdida muestral total de la muestra sobredimensionada fue de 28% (esto incluye rechazo, no contacto y otras causales de pérdida aleatoria)³⁸.

Construcción de la regla de predicción clínica (RPC)

Como parte de la ENS 2009-2010 en el Formulario 1, se incluyeron los datos de fecha de nacimiento y sexo, que permitieron construir las variables edad > 50 años y género masculino. En el mismo formulario se aplicó el Cuestionario del Proyecto PLATINO abreviado sobre trastornos del sueño, el cual fue incluido en el Módulo XIV: Encuesta de 'Síntomas de Sueño'. Este incluía 10 preguntas, de las cuales se utilizaron las respuestas de las tres primeras: 1) ¿Le han dicho que ronca todas o casi todas las noches? (Sí, No, No sabe); 2) ¿Le han dicho que cuando duerme deja de respirar por momentos? (Sí, No, No sabe) y 3) ¿Le cuesta trabajo mantenerse despierto durante el día, por lo menos tres días a la semana? (Sí, No). Las respuestas fueron ajustadas al formato dicotómico Sí/No del CSB y la respuesta 'No sabe' fue computada como pérdida por sistema (*missing*). Con los cuestionarios de autorreporte de diagnósticos realizados por médico se exploró el diagnóstico médico de 25 patologías, entre ellas la hipertensión arterial, y de la situación de tratamiento. También se incluyeron mediciones clínicas (biofisiológicas): antropometría (peso, talla, circunferencia de cintura y cuello), y medición de presión arterial, con tres tomas en forma estandarizada. De esta manera se obtuvo la información de aquellos con diagnóstico previo de hipertensión arterial con y sin tratamiento médico, y de aquellos que presentaron presión arterial elevada al momento de la evaluación en el desarrollo de la ENS 2009-2010, integrándose ambos en la variable "Sospecha de hipertensión arterial", la cual se utilizó como variable de la RPC.

Con los datos de las mediciones antropométricas se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cuello de los sujetos encuestados, lo que permitió incorporar las variables $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, y la circunferencia de cuello $\geq 43 \text{ cm}$ en los hombres y $\geq 41 \text{ cm}$ en las mujeres.

Una vez construidas las variables de la RPC basada en el CSB, se procedió a la suma de los puntajes y a la clasificación en riesgo Bajo (< 3 puntos), riesgo Medio (3-4 puntos) y riesgo Alto (≥ 5 puntos).

Análisis estadístico

Se procedió a seleccionar los registros de los sujetos ≥ 18 años de edad y se realizaron los cálculos de estimación de población, prevalencia, error estándar, intervalo de confianza al 95% y considerando el efecto de diseño para las variables sexo, riesgo de AOS, grupo etario, estado nutricional, nivel educacional, zona y región de residencia. Se evaluó la existencia de diferencias en la prevalencia en el riesgo de AOS por grupo etario, sexo, región, estado nutricional y nivel de educación usando Chi cuadrado de Pearson considerando el diseño de la encuesta. Para los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22 (IBM Corp.) y el Módulo para muestras complejas del mismo.

Resultados

Los resultados con la prevalencia de las variables de la RPC se pueden ver en la Tabla 1 y los valores estadísticos de la muestra y las estimaciones poblacionales en la Tabla 2.

La muestra total analizada estaba compuesta por 5.069 sujetos, de los cuales 2.029 (40%) eran hombres, y 3.040 (60%) eran mujeres. De estos, cumplieron con los requisitos de la RPC un total de 4.234 sujetos, de los cuales 2.496 (59%) eran de riesgo Bajo, 1.378 (32,5%) de riesgo Medio, y 360 (8,5%) de riesgo Alto. Hubo una pérdida de 835 registros, correspondiente a 16,5% de la muestra total, cuyos sujetos no tenían los atributos necesarios para ser clasificados en alguno de los niveles de riesgo de AOS. Para una población estimada de 11.279.865 personas, la población con riesgo Bajo fue de 6.848.911, lo que equivale a una prevalencia de 60,7% (IC 95%, 58,0- 63,4); la población con riesgo Medio fue de 3.508.753, con una prevalencia de 31,1% (28,7-33,6); y la población con riesgo Alto fue de 922.201, y una prevalencia estimada de 8,2% (7,0-9,5). Los resultados con las prevalencias estimadas según sexo y por grupo etario, estado nutricional, nivel educacional, zona y región de residencia se pueden ver en la Tabla 3.

Tabla 1. Población y prevalencia estimada para las variables de la Regla de Predicción Clínica

Variables	Hombres		Mujeres		Total	
	Población	% (IC al 95%)	Población	% (IC al 95%)	Población	% (IC al 95%)
1) Ronquido habitual	3.975.542	68,5 (64,7-72,1)	3.327.692	53,9 (50,9-56,8)	7.303.234	61,0 (58,5-63,3)
2) Somnolencia diurna	908.334	15,3 (12,5-18,7)	1.325.938	20,7 (18,4-23,3)	2.234.273	18,1 (16,4-20,1)
3) Pausas respiratorias	1.344.965	23,8 (20,8-27,2)	817.384	13,5 (11,5-15,7)	2.162.349	18,5 (16,6-20,5)
4) Presión arterial elevada	1.775.179	30,2 (27,0-33,7)	1.676.767	26,3 (23,5-29,2)	3.451.946	28,2 (26,1-30,3)
5) $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$	241.719	4,2 (3,2-5,4)	706.909	11,2 (8,8-14,1)	948.628	7,8 (6,4-9,5)
6) Edad > 50 años	1.816.128	30,7 (27,5-34,0)	2.103.143	32,8 (30,0-35,8)	3.919.271	31,8 (29,4-34,3)
7) Circunferencia de cuello*	778.503	13,2 (11,3-15,3)	346.797	5,4 (4,1-7,2)	1.125.300	9,1 (7,9-10,5)
8) Sexo: Hombre	5.921.430	100,0 (100,0)	-----	-----	5.921.430	48,0 (45,5-50,6)

IMC: Índice de masa corporal. *Hombres $\geq 43 \text{ cm}$, Mujeres $\geq 41 \text{ cm}$.

Tabla 2. Valores estadísticos en la muestra y estimación de población y porcentaje por sexo, riesgo de AOS, edad, IMC, nivel educacional, zona y región de residencia

Variables	Muestra		Población	Estimación % (IC 95%)
	Frecuencia	% Válido		
Sexo				
Hombres	2.029	40,0	5.921.430	48,0 (45,5-50,6)
Mujeres	3.040	60,0	6.404.048	52,0 (49,4-54,5)
Total	5.069	100,0	12.325.478	100,0
Riesgo de AOS				
Bajo (< 3)	2.496	59,0	6.848.911	60,7 (58,0-63,4)
Medio (3-4)	1.378	32,5	3.508.753	31,1 (28,7-33,6)
Alto (≥ 5)	360	8,5	922.201	8,2 (7,0-9,5)
Total	4.234	100,0	11.279.865	100,0
Grupo etario				
18-24 años	579	11,4	2.060.196	16,7 (14,7-19,0)
25-44 años	1.734	34,2	4.951.410	40,2 (37,7-42,7)
45-64 años	1.743	34,4	3.753.304	30,5 (27,8-33,2)
65 y más	1.013	20,0	1.560.569	12,7 (11,1-14,4)
Estado nutricional				
Normal	1.270	27,6	3.859.896	31,9 (29,3-34,6)
Sobrepeso	1.891	41,1	4.935.363	40,7 (38,3-43,2)
Obesidad	1.253	27,2	2.897.734	23,9 (21,7-26,3)
Obesidad mórbida	128	2,8	289.129	2,4 (1,8-3,2)
Nivel educacional				
Alto (> 12 años)	980	19,4	3.197.580	26,0 (23,1-29,1)
Medio (8-12 años)	2.672	52,9	6.725.185	54,6 (51,6-57,6)
Bajo (< 8 años)	1.397	27,7	2.388.822	19,4 (17,6-21,3)
Zona				
Urbano	4.305	84,9	10.734.804	87,1 (85,7-88,4)
Rural	763	15,1	1.590.674	12,9 (11,6-14,3)
Región				
I. Tarapacá	301	5,9	168.217	1,4 (1,1-1,7)
II. Antofagasta	291	5,7	365.664	3,0 (2,7-3,3)
III. Atacama	294	5,8	229.734	1,9 (1,7-2,1)
IV. Coquimbo	292	5,8	524.292	4,3 (3,8-4,7)
V. Valparaíso	334	6,6	1.282.737	10,4 (8,7-12,3)
VI. L. Bdo. O'Higgins	299	5,9	620.458	5,0 (4,3-5,8)
VII. Maule	337	6,6	734.300	6,0 (5,1-6,9)
VIII. Biobío	276	5,4	1.461.685	11,9 (9,7-14,5)
IX. La Araucanía	318	6,3	728.402	5,9 (5,0-7,0)
X. Los Lagos	308	6,1	536.187	4,4 (3,7-5,1)
XI. Aysén	270	5,3	79.511	0,6 (0,6-0,7)
XII. Magallanes y Antártica	306	6,0	156.479	1,3 (1,1-1,5)
XIII. R. Metropolitana	867	17,1	5.038.440	40,9 (38,0-43,9)
XIV. Los Ríos	287	5,7	247.916	2,0 (1,7-2,4)
XV. Arica y Parinacota	289	5,7	151.455	1,2 (1,1-1,4)
Total	5.069	100,0	12.325.478	100,0

Tabla 3. Prevalencia de Apnea Obstructiva del Sueño por Sexo según Edad, Estado nutricional, Nivel educacional, Zona y Región: % (IC al 95%)

Sexo Riesgo de AOS	Hombres		Mujeres	
	Bajo	Medio	Bajo	Medio
Total	45,8 (41,7-49,9)	41,1 (37,3-45,1)	74,6 (71,6-77,4)	21,8 (19,4-24,4)
Grupo etario				
18-24 años	82,5 (74,6-88,4)	16,9 (11,1-24,7)	98,5 (95,5-99,5)	1,5 (0,5-4,5)
25-44 años	60,9 (54,0-67,4)	3,5 (2,3-5,1)	89,2 (84,5-92,6)	10,6 (7,2-15,3)
45-64 años	17,2 (12,3-23,5)	58,4 (51,6-64,9)	59,3 (53,3-65,1)	33,7 (29,2-38,5)
65 y más	11,3 (5,7-21,2)	51,0 (40,2-61,7)	32,6 (26,5-39,5)	56,3 (49,1-63,2)
Estado nutricional				
Normal	57,5 (50,1-64,6)	38,3 (31,0-46,2)	89,1 (85,1-92,0)	10,3 (7,4-14,3)
Sobrepeso	48,2 (42,2-54,3)	41,8 (35,9-47,9)	79,9 (75,5-83,7)	19,4 (15,6-23,8)
Obesidad tipo I	27,4 (19,8-36,6)	49,0 (39,3-58,8)	68,5 (61,9-74,5)	28,7 (23,2-35,0)
Obesidad tipo II		35,5 (21,9-52,0)	29,4 (21,9-38,2)	47,6 (38,2-7,1)
Obesidad Mórbida		9,9 (3,7-24,1)	16,0 (7,1-32,3)	60,2 (41,8-76,1)
Nivel educacional				
Alto (> 12 años)	62,1 (53,7-69,9)	30,9 (23,9-38,9)	86,3 (79,4-91,2)	12,3 (7,6-19,2)
Medio (8-12 años)	43,6 (38,4-49,0)	44,1 (39,1-49,2)	76,5 (71,8-80,5)	20,3 (17,0-24,0)
Bajo (< 8 años)	26,2 (19,8-33,8)	47,3 (40,3-54,5)	54,4 (47,7-61,0)	38,4 (32,5-44,6)
Zona				
Urbano	46,6 (42,2-51,1)	40,5 (36,4-44,9)	74,8 (71,5-77,9)	21,4 (18,8-24,2)
Rural	40,1 (30,9-50,1)	45,2 (35,2-55,7)	73,2 (65,8-79,5)	24,3 (18,5-31,1)
Región				
I. Tarapacá	53,0 (37,0-68,4)	41,5 (26,8-57,8)	92,4 (87,7-95,4)	7,2 (4,3-11,7)
II. Antofagasta	55,5 (40,3-69,7)	35,2 (23,2-49,4)	82,9 (75,1-88,6)	14,3 (9,0-22,1)
III. Atacama	47,6 (39,6-55,8)	44,0 (37,6-50,6)	65,4 (57,2-72,8)	29,0 (21,6-37,8)
IV. Coquimbo	45,0 (33,0-57,6)	37,0 (28,0-46,9)	80,0 (73,9-85,0)	18,1 (13,7-23,6)
V. Valparaíso	50,5 (39,5-61,4)	45,8 (36,4-55,5)	68,5 (58,4-77,1)	27,5 (19,2-37,6)
VI. L. Bdo. O'Higgins	40,0 (28,8-52,3)	44,4 (33,3-56,1)	57,7 (41,1-72,7)	40,7 (25,5-57,9)
VII. Maule	41,5 (27,5-57,1)	40,7 (27,3-55,6)	68,7 (59,2-76,9)	29,5 (21,5-39,1)
VIII. Bio-Bio	45,2 (33,8-57,1)	37,9 (26,8-50,3)	80,9 (73,4-86,6)	15,0 (9,7-22,4)
IX. La Araucanía	41,1 (33,0-49,8)	34,9 (23,7-48,0)	70,0 (59,0-79,1)	26,1 (18,0-36,4)
X. Los Lagos	38,9 (26,1-53,4)	53,0 (37,7-67,7)	77,5 (67,0-85,4)	17,6 (12,0-25,0)
XI. Aysén	34,3 (28,4-40,7)	44,5 (36,2-53,1)	82,0 (79,1-84,5)	15,9 (13,4-18,7)
XII. Magallanes y Antártica	47,4 (39,3-55,6)	44,5 (36,4-52,9)	86,3 (78,7-91,4)	13,7 (8,6-21,3)
XIII. R. Metropolitana	46,7 (38,8-54,7)	41,1 (33,7-48,9)	75,5 (69,6-80,6)	20,4 (16,5-25,0)
XIV. Los Ríos	53,2 (38,6-67,2)	35,4 (24,3-48,3)	69,9 (56,6-80,6)	26,3 (16,9-38,7)
XV. Arica y Parícuta	42,1 (32,3-52,4)	41,7 (32,3-51,8)	86,3 (78,5-91,6)	12,0 (7,3-19,0)
				3,6 (2,5-5,1)
				0,2 (0,0-0,9)
				7,0 (4,4-11,0)
				11,1 (7,1-16,8)
				0,6 (0,1-2,6)
				0,8 (0,31,7)
				2,7 (1,2-6,0)
				23,0 (15,9-32,1)
				23,8 (12,4-40,9)
				1,4 (0,4-4,5)
				3,3 (1,9-5,6)
				7,2 (4,8-10,6)
				3,8 (2,6-5,4)
				2,5 (1,1-5,8)
				0,4 (0,1-1,6)
				2,8 (1,2-6,3)
				5,5 (2,6-11,4)
				1,9 (0,5-6,3)
				4,1 (2,1-7,8)
				1,6 (0,5-5,2)
				1,7 (0,5-5,7)
				4,1 (1,5-10,9)
				3,8 (1,3-10,7)
				4,9 (1,0-20,5)
				2,2 (1,0-4,4)
				4,1 (2,2-7,3)
				3,7 (1,4-9,3)
				1,7 (0,5-5,4)

Discusión

Nuestro estudio muestra una alta prevalencia de riesgo alto y medio de AOS especialmente en hombres y población de mayor edad. Entre las fortalezas del estudio está el hecho de que se basa en una muestra de la población adulta de Chile y que tiene representatividad regional.

Una debilidad potencial del estudio es la estimación del riesgo de AOS mediante una metodología que no incorpora estudios de diagnóstico del sueño mediante polisomnografía u otro método validado. Sin embargo, los estudios publicados han validado el CSB como una herramienta para estimar riesgo de AOS de grado moderado a severo. Esto es importante, al menos por tres motivos: 1) porque permite realizar confirmación diagnóstica en una segunda etapa con métodos abreviados y ambulatorios que no requieren de una polisomnografía, dada la existencia de una alta probabilidad pre-test; 2) porque la mayoría de los estudios y guías clínicas recomiendan tratar con presión positiva a los pacientes con IAH > 15 eventos/hora, que es el grupo más afectado por las consecuencias de la enfermedad, y el que más se beneficia con dicha terapia y 3) porque los pacientes con AOS leve, e incluso muchos con un grado moderado, pueden beneficiarse con tratamientos diferentes y menos costosos.

Dadas las diversas consecuencias que la AOS tiene para la salud, la estimación de su prevalencia es importante para el diseño de políticas de salud, programas de prevención primaria y secundaria, focalización en el manejo de las diversas comorbilidades asociadas, y también para el rediseño curricular en la formación de los profesionales de la salud.

Las implicancias económicas y para la salud, de acuerdo a estimaciones internacionales, que podrían medirse con algún método cuantitativo más elaborado, son dos puntos abiertos que no se pueden abordar por ahora, quedando pendiente para estudios posteriores. No obstante, es importante señalar que diversos estudios publicados han mostrado que el tratamiento de la AOS es altamente costo-efectivo, tanto para los pacientes y sus familias, como para el sistema sanitario^{19,39,40}.

Conclusiones

Según los resultados de nuestro estudio, la prevalencia de riesgo Medio y Alto de apnea obstructiva del sueño moderada a severa es elevada en la población chilena adulta. Esta prevalencia

es mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad y con el exceso de peso. Se relaciona de manera inversa con el nivel educacional. Es preocupante el hallazgo de nueve regiones en que la prevalencia de riesgo Alto en hombres supera el 10%, en siete de ellas supera el 15% y en dos supera el 20%, respectivamente.

Bibliografía

- 1.- PATIL SP, SCHNEIDER H, SCHWARTZ AR, SMITH PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-37.
- 2.- BAUTERS F, RIETZSCHEL ER, HERTEGONNE KB, CHIRINOS JA. The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:1. doi: 10.1007/s11883-015-0556-z.
- 3.- BRADLEY TD, FLORAS JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373 (9657): 82-93.
- 4.- LU MK, TAN HP, TSAI IN, HUANG LC, LIAO XM, LIN SH. Sleep apnea is associated with an increased risk of mood disorders: a population-based cohort study. *Sleep Breath.* 2017; 21:243-53. doi: 10.1007/s11325-016-1389-x
- 5.- KERNER NA, ROOSE SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms 2016; 24496-508.
- 6.- EDWARDS C, MUKHERJEE S, SIMPSON L, PALMER LJ, ALMEIDA OP, HILLMAN DR. Depressive Symptoms before and after Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Men and Women. *Journal of clinical sleep medicine*: 2015; 11: 1029-38..
- 7.- SCHRODER CM, O'HARA R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of general psychiatry.* 2005;4:13. doi:10.1186/1744-859X-4-13.
- 8.- TREGEAR S, RESTON J, SCHOELLES K, PHILLIPS B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine* 2009; 5: 573-81.
- 9.- RODENSTEIN D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents-individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration* 2009; 78: 241-8.
- 10.- KARIMI M, HEDNER J, HABEL H, NERMAN O, GROTE L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep* 2015; 38: 341-9.
- 11.- EGEA SANTAOLALLA CJ, DEL CAMPO MATIAS F. Work-related Accidents, Absenteeism and Productivity in Patients With Sleep Apnea. A Future Consideration in Occupational Health Assessments? *Arch bronconeumol* 2015; 51: 209-10.
- 12.- GUGLIELMI O, JURADO-GAMEZ B, GUDE F, BUELA-CASAL G. Occupational health of patients

- with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Sleep Breath* 2015; 19: 35-44.
- 13.- JURADO-GAMEZ B, GUGLIELMI O, GUDE F, BUELA-CASAL G. Workplace accidents, absenteeism and productivity in patients with sleep apnea. *Arch bronconeumol* 2015; 51: 213-8.
 - 14.- LAL C, STRANGE C, BACHMAN D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141: 1601-10.
 - 15.- RAMOS AR, TARRAF W, RUNDEK T, REDLINE S, WOHLGEMUTH WK, LOREDO JS, et al. Obstructive sleep apnea and neurocognitive function in a Hispanic/Latino population. *Neurology* 2015; 84: 391-8.
 - 16.- AURORA RN, QUAN SF. Quality Measure for Screening for Adult Obstructive Sleep Apnea by Primary Care Physicians. *Journal of clinical sleep medicine* 2016; 12 (8): 1185-7.
 - 17.- COMAN AC, BORZAN C, VESA CS, TODEA DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Med* 2016; 89: 390-5.
 - 18.- LEE W, LEE SA, RYU HU, CHUNG YS, KIM WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chronic respiratory disease* 2016; 13: 33-9.
 - 19.- POUILLIE AI, COGNET M, GAUTHIER A, CLEMENTZ M, DRUAIS S, SPATH HM, et al. Cost-Effectiveness of Treatments for Mild-to-Moderate Obstructive Sleep Apnea in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2016; 32: 37-45.
 - 20.- WILHELM CP, DESHAZO RD, TAMANNA S, ULLAH MI, SKIPWORTH LB. The nose, upper airway, and obstructive sleep apnea. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2015; 115: 96-102.
 - 21.- YOUNG T, SKATRUD J, PEPPARD PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-6.
 - 22.- YILDIRIM Y, YILMAZ S, GUVEN M, KILINC F, KARA AV, YILMAZ Z, et al. Evaluation of Anthropometric and Metabolic Parameters in Obstructive Sleep Apnea. *Pulmonary medicine*. 2015;2015:189761. doi: 10.1155/2015/189761.
 - 23.- PLEAVA R, GAITA D, ARDELEANU C, FRENTZ S, UDRESCU M, UDRESCU L, et al. Obesity in association with Sleep Apnea Syndrome as predictor for coronary-vascular comorbidities. *Pneumologia* 2016; 65: 14-8.
 - 24.- HONGYO K, ITO N, YAMAMOTO K, YASUNOBE Y, TAKEDA M, OGURO R, et al. Factors associated with the severity of obstructive sleep apnea in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 614-21.
 - 25.- TAVARES E CASTRO A, DUARTE JC, CRAVO J, FREITAS S, MATOS MJ. Obstructive sleep apnea in women: Prevalence, risk factors and relation to menopausal status. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 342-3.
 - 26.- JIRAPINYO P, THOMPSON CC. Sedation Challenges: Obesity and Sleep Apnea. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2016; 26: 527-37.
 - 27.- LUI MM, MAK JC, LAI AY, HUI CK, LAM JC, LAM DC, et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Tobacco Smoking on Endothelial Function. *Respiration* 2016; 91: 124-31.
 - 28.- EPSTEIN LJ, KRISTO D, STROLLO PJ, JR., FRIEDMAN N, MALHOTRA A, PATIL SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine* 2009; 5: 263-76.
 - 29.- YOUNG T, PEPPARD PE, GOTTLIEB DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
 - 30.- DURÁN J, ESNAOLA S, RUBIO R, IZTUETA A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 1): 685-9.
 - 31.- TUFIK S, SANTOS-SILVA R, TADDEI JA, BITTENCOURT LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010; 11: 441-6.
 - 32.- HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, MARTISOLER H, ANDRIES D, TOBBACK N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-8.
 - 33.- BOUSCOULET LT, VAZQUEZ-GARCÍA JC, MUINO A, MÁRQUEZ M, LÓPEZ MV, DE OCA MM, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *Journal of clinical sleep medicine*: 2008; 4: 579-85.
 - 34.- CHUNG F, YEGNESWARAN B, LIAO P, CHUNG SA, VAIRAVANATHAN S, ISLAM S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812-21.
 - 35.- NAGAPPA M, LIAO P, WONG J, AUCKLEY D, RAMACHANDRAN SK, MEMTSOUDIS S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10 (12): e0143697.
 - 36.- LUO J, HUANG R, ZHONG X, XIAO Y, ZHOU J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chinese medical journal* 2014; 127: 3065-70.
 - 37.- CHUNG F, ABDULLAH HR, LIAO P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2016; 149: 631-8.
 - 38.- MINSAL. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010. Cap. III: Metodología. In: Pública DdS, editor. MINSAL Chile 2010.

- 39.- MCMILLAN A, BRATTON DJ, FARIA R, LASKAWIEC-SZKONTER M, GRIFFIN S, DAVIES RJ, et al. A multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea syndrome in older people: PREDICT. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-188.
- 40.- PIETZSCH JB, GARNER A, CIPRIANO LE, LINEHAN JH. An integrated health-economic analysis of diagnostic and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 2011; 34: 695-709.

Correspondencia a:
Dr. Juan Carrillo Azócar
Unidad de Medicina del Sueño, Servicio de Medicina
Respiratoria, Instituto Nacional del Tórax.
Av. José M. Infante 717, Piso 4, Providencia, Santiago,
Chile.
Email: jcarrillo@torax.cl

Caracterización general de los pacientes con EPOC de la Región del Maule: resultados preliminares del estudio MaulePOC

JORDI OLLOQUEQUI G.*, SERGIO JAIME J.**, VIVIANA PARRA R.**, CINTIA MUÑOZ V.**,
ALEJANDRA MUÑOZ G.***, FABIOLA LASTRA F.***, CRISTIÁN VERGARA E.***,
CAROLINA LARA L.***, CÉSAR CAVIEDES O.**, KAREN CZISCHKE L.****,
PILAR GARCÍA N.*****, ELIZABETH CORNEJO C.***** y RAFAEL SILVA O.**

General characterization of COPD patients from the Maule Region, Chile: Preliminary results of the MaulePOC study

This study aimed to assess the epidemiological profile of subjects from the Maule Region (Chile) suffering from Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). We recruited 127 stable-COPD patients who were attended by a pulmonologist or treated at Hospital Regional de Talca during 2016. All patients underwent lung functional tests and answered a standardized questionnaire to obtain clinical and epidemiological data. Patients were classified according to the GOLD combined COPD assessment criteria, which included symptomatic assessment with the patient's spirometric classification and risk of exacerbations. GOLD A, B, C and D categories consisted of 25%, 33%, 9% and 33% of patients respectively. The mean age was 71.4 years (CI 95% 64.7-73.7) and 56% of the patients were male. A 27% of subjects completed 4 or less years of schooling. 61% of patients showed a significant combined exposure to both cigarette and biomass smoke. COPD patients from the Maule Region are mostly elderly male, often showing a low educational level. The main COPD risk factor in this cohort was the simultaneous exposure to cigarette and biomass smoke. Most patients are in the milder stages of COPD. Our findings identified the main areas that can be intervened to improve COPD management in the Maule Region.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; risk factors; smoke; biomass; surveys and questionnaires.

Resumen

El objetivo de esta comunicación fue evaluar el perfil epidemiológico de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de la Región del Maule. Para ello, se contó con 127 pacientes EPOC clínicamente estables derivados por parte del neumólogo o que fueron atendidos en el centro de diagnóstico terapéutico del Hospital Regional de Talca durante el año 2016. Los pacientes fueron sometidos a una serie de pruebas de función pulmonar y debieron contestar un cuestionario para conocer antecedentes clínicos y epidemiológicos. Tras el estudio, fueron clasificados de acuerdo al criterio GOLD que integra medidas de síntomas, disnea, espirometría y riesgo de exacerbaciones. El 56% de los pacientes fueron varones y el promedio de edad en ambos sexos fue de 71,4 años (IC 95% 67,89-71,28). Un 27% tuvieron un nivel de escolarización ≤ 4 años. El 25% fueron clasificados como

Fuente de financiamiento: Este trabajo ha sido financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT #11150022) de CONICYT.

* Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile. Talca, Chile.

** Unidad Respiratorio, Centro de Diagnóstico Terapéutico, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile.

*** Carrera de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile. Talca, Chile.

**** Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile.

*****Subdepartamento de Salud Laboral, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile.

GOLD A, el 33% B, el 9% C y el 33% D. El 61% de los pacientes presentaron una exposición significativa simultánea a humo de cigarrillo y humo de biomasa. Los pacientes EPOC de la Región del Maule son fundamentalmente varones, adultos mayores y, frecuentemente, con bajo nivel de escolaridad. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en esta cohorte fueron la exposición simultánea a humo de tabaco y de combustibles de biomasa. La mayoría de los pacientes se encuentran en los estadios más leves de la enfermedad. Nuestros hallazgos identificaron las principales áreas que deben ser intervenidas para mejorar el manejo de la EPOC en la Región del Maule.

Palabras clave: EPOC; factores de riesgo; humo; biomasa; encuestas y cuestionarios.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación al flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones ante determinadas partículas o gases¹. Aunque el humo del cigarrillo es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, existe cada vez más evidencia que la exposición intradomiciliaria al humo de combustibles de biomasa es también un importante elemento susceptible de causar EPOC².

La EPOC se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad a nivel global, con elevadas cargas sociales y económicas³. A pesar de que su prevalencia varía en función del país, se estima que 35 de cada 1.000 hospitalizaciones en América Latina se deben a la EPOC, con rangos de mortalidad intrahospitalaria que van del 6,7% al 29,5%⁴. Además, se espera que la prevalencia de ésta y otras enfermedades asociadas al adulto siga incrementándose en los países latinoamericanos, que prácticamente han cuadruplicado su población desde el año 1950 y que han aumentado significativamente su esperanza de vida en las últimas décadas⁵.

Según un estudio descriptivo realizado el año 1999, las enfermedades respiratorias constituyen la tercera causa de muerte en Chile y, entre ellas, la EPOC ocupa el segundo lugar⁶. Con todo, la información acerca de la prevalencia de esta patología en América Latina en general y en Chile en particular fue muy escasa hasta la presentación en el año 2005 de los resultados del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), el cual reportó que el 16,9% de la población mayor de 40 años en Santiago de Chile sufría EPOC⁷. A pesar del punto de inflexión que supuso el proyecto PLATINO para comprender la realidad de la EPOC en Chile, dicho estudio solo consideró a la ciudad de Santiago, por lo que la información acerca del perfil epidemiológico de los pacientes EPOC de otras regiones chilenas sigue siendo

prácticamente inexistente. Además, desde el año 2011 la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) recomendó el uso de una herramienta de evaluación combinada con datos de síntomas, limitación del flujo aéreo y exacerbaciones para guiar la terapia de los pacientes con EPOC.

Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados, el proyecto *MaulEPOC* nació con el objetivo de llevar a cabo una caracterización demográfica, clínica y molecular de los pacientes con EPOC de la Región del Maule. El presente trabajo recoge una caracterización preliminar de los pacientes EPOC maulinos reclutados en el 2016 y evaluados según el criterio combinado de la GOLD.

Método

Población de estudio

Los sujetos de estudio fueron mayormente pacientes derivados por un neumólogo del Hospital Regional de Talca (HRT) entre los meses de marzo y noviembre del 2016 para la realización de pruebas funcionales por sospecha de EPOC. Además, también se reclutaron otros pacientes ya atendidos por EPOC en el centro de diagnóstico terapéutico (CDT) del HRT y que acudieron para control durante ese período. Todos ellos firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud del Maule y el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile.

Tras la confirmación diagnóstica, los pacientes EPOC clínicamente estables (sin exacerbaciones durante los dos últimos meses) fueron citados en la unidad cardiorrespiratoria del CDT para la realización de pruebas funcionales adicionales. Además, se les tomó una muestra de sangre para posteriores análisis moleculares y contestaron un cuestionario estandarizado para recolectar antecedentes biodemográficos y clínicos. Sólo se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de los que se pudieron obtener todos los datos.

Características clínicas y biodemográficas

El diagnóstico de EPOC se confirmó de acuerdo a la definición propuesta por la GOLD, que consiste en una razón entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) inferior a 0,7 posterior al uso de broncodilatador (relación fija)¹. Las espirometrías fueron realizadas por personal previamente entrenado utilizando un espirómetro modelo CPFS/D (MGC Diagnostics, Alaska, Estados Unidos). Se realizó un mínimo de 3 maniobras y un máximo de 8, dejando entre ellas el tiempo suficiente para que el paciente se recuperara del esfuerzo. Para efectos de normativa del Ministerio de Salud de Chile, debieron existir al menos 3 curvas similares, con una diferencia inferior a 0,15 L. Finalmente, se escogió aquella curva que tuviera los valores más altos para realizar las comparaciones con la espirometría post broncodilatador. Ésta se realizó con el objetivo de efectuar el diagnóstico diferencial entre la EPOC y el asma bronquial. Para ello, el paciente inhaló 4 *puffs* de Salbutamol (400 µg en total). En caso de presentar una historia de reacciones adversas a dicho fármaco, tales como la taquicardia, se prefirió inhalar con 8 *puffs* de Bromuro de Ipratropio (160 µg en total). Una vez realizada la inhalación con cualquiera de los broncodilatadores antes descritos, se procedió a esperar un mínimo de 10 min. Pasado el tiempo de espera, se realizó nuevamente la espirometría. Finalmente, se seleccionó la curva con los valores más altos para establecer comparación con la espirometría basal; se consideró que una respuesta broncodilatadora era significativa si presentaba un cambio igual o mayor a 12% y 200 mL en el VEF₁ y/o CVF respecto al valor basal, pre-broncodilatador. Si la espirometría basal mostraba una obstrucción al flujo aéreo y el paciente presentaba una respuesta broncodilatadora positiva, este era catalogado como asmático y no se incluyó en el estudio.

Para la realización del test de difusión con monóxido de carbono (DLCO) se dispuso de una fuente de gas comprimido (Indura, Talca, Chile) compuesta por monóxido de carbono (0,3%), gas metano (0-3%), oxígeno (21%) y nitrógeno conectada a un computador de escritorio que incluía el programa para pletismografía Vmax Program Manager (SensorMedic, Florida, Estados Unidos). La fuente de gas y el computador se unen mediante válvulas con el pletismógrafo.

Para el test de caminata en 6 min se utilizó un esfigmomanómetro Dinamap (Critikon, Florida, Estados Unidos) para la medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se utilizó

también un oxímetro de pulso marca Ohmeda TuffSat (Soma Technology, Connecticut, Estados Unidos) para medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Por otra parte, se usó un tallímetro/balanza Health-o-meter (Sunbeam, Florida, Estados Unidos), para medir datos antropométricos como el peso y talla. Además, se requirió de un cronómetro con el objetivo de medir el tiempo del recorrido.

Para la caracterización biodemográfica y clínica de los sujetos se recabó información sobre antecedentes sociales y demográficos, tratamiento actual, comorbilidades, índice CAT⁸, grado de disnea según la escala modificada del Medical Research Council (mMRC)⁹, número de exacerbaciones en los últimos dos años y en cuántas de ellas se requirió hospitalización, entre otras variables. También se registró antecedentes de exposición a factores de riesgo de EPOC conocidos, como el historial tabáquico (índice paquetes-año-IPA), exposición intradomiliar a humo de biomasa y exposiciones ocupacionales. Se consideraron personas expuestas a humo de biomasa aquellas que refirieron el uso de estufa/chimenea/cocina en su hogar mediante combustión de madera, coque, pellet, carbón, restos vegetales o estiércol durante más de 6 meses en su vida. La exposición acumulada a humo de biomasa (horas-año) se calculó mediante el cociente del número de años cocinando o calefaccionándose con biomasa multiplicado por la media aproximada de horas que se pasan en la cocina/cerca de la fuente de calefacción¹⁰. Se consideró como personas con exposición significativa a polvo de origen ocupacional a aquellas que trabajaron durante 3 meses o más en un ambiente con partículas o humo¹¹. Finalmente, los sujetos fueron clasificados de acuerdo al instrumento de evaluación "ABCD" perfeccionado de la GOLD¹ que integra los datos de la espirometría, los síntomas del paciente y los antecedentes de exacerbaciones.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables categóricas, las cuales se expresaron en número de sujetos y porcentaje. Las variables continuas fueron expresadas con la media y desviación estándar. Para estas últimas, se realizó un análisis de la varianza ANOVA, tomando como significativo un p valor inferior a 0,05. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico R (R: *A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria*).

Resultados

Características sociodemográficas y categorías GOLD

La Tabla 1 muestra un resumen de las características sociodemográficas y categorías GOLD de los sujetos de estudio. Se logró reclutar y caracterizar a un total de 127 pacientes. Aproximadamente un 25% de los casos presentó severidad GOLD A, un 32% severidad GOLD B, un 34% severidad GOLD D y tan sólo un 9% presentó severidad GOLD C, siendo el grupo minoritario (Tabla 1).

Respecto a la distribución del grupo de pacientes según sexo, nuestra cohorte estuvo formada por 71 pacientes varones, lo que representa un 56% del total. Por otro lado, el número de mujeres reclutadas fue de 56, lo que representa el 44% del total. Los grupos GOLD A y D presentaron una mayoría de varones (72 y 56%, respectivamente) mientras que los grupos B y D estuvieron formados por más mujeres que hombres (54 y 46%, respectivamente).

El promedio de edad de todos los pacientes EPOC fue de 71,40 años (IC 95% 67,89-71,28) y no existieron diferencias significativas entre los cuatro grupos GOLD. En cuanto al nivel de escolarización, la mayoría declaró haber asistido a algún centro educacional durante alguna etapa de su vida. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes de nuestra cohorte (27%) tuvo un nivel de escolaridad igual o menor a 4 años. Por otra parte, el 31% de los pacientes declaró tener un nivel de escolaridad entre 5 y 8 años, mientras que el 24% refirió tener un nivel de escolaridad de entre 9 a 12 años. Solo el 7% de los sujetos manifestó un nivel de escolaridad mayor o igual a 13 años. Finalmente, el 11% de los pacientes refirió no haber asistido nunca al colegio. Aunque el grupo D mostró el menor promedio de años de escolarización completados, no existieron diferencias significativas entre los cuatro grupos GOLD para esta variable (Tabla 1).

Características clínicas

En la Tabla 2 se muestran las principales características clínicas de los pacientes agrupados según el criterio integrado GOLD. El promedio del índice de masa corporal (IMC) para la cohorte fue de 27,45 (CI 95% 26,38-28,52). No existieron diferencias significativas entre grupos en cuanto al IMC, cuyos promedios se situaron por encima de 25 y por debajo de 30 en todos los grupos, poniendo de manifiesto un sobrepeso generalizado en los enfermos de EPOC maulinos. Por el contrario, el valor del VEF₁ disminuyó desde el grupo A hasta el D, habiendo diferencias significativas entre los cuatro grupos de estudio. Tanto el cociente VEF₁/CVF como la saturación de oxígeno de la hemoglobina fueron significativamente menores en los grupos más graves (C y D) respecto a los más leves (A y B). El valor de la capacidad de difusión (DL_{CO}) fue significativamente inferior en los pacientes del grupo D en comparación a los de los grupos A y B. Finalmente, los pacientes del grupo D presentaron un grado de disnea significativamente mayor en comparación a los otros grupos, así como resultados significativamente peores en los tests de caminata y de la calidad de vida en comparación a los grupos A y B (Tabla 2).

Exposición a factores de riesgo

El 90% de los pacientes reclutados declararon haber sido fumadores alguna vez, aunque sólo el 7% seguía con el hábito. Por otra parte, el 71% de los pacientes reportó haber estado expuesto a contaminación intradomiciliaria por humo de combustibles de biomasa durante más de 6 meses en su vida. En cuanto al porcentaje de los pacientes con exposición tanto al humo del tabaco como al de la biomasa, este fue del 61%. El porcentaje de sujetos que refirieron haber estado expuestos a polvos ocupacionales fue del 56%.

Los datos acerca de la exposición a factores de riesgo según grupos GOLD se presentan en la Tabla 3. Los grupos B y C presentaron un

Tabla 1. Características Sociodemográficas de 127 pacientes con EPOC de la Región del Maule

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Población muestral, n (%)	32 (25,19)	41 (32,28)	11 (8,66)	43 (33,85)
Género				
Masculino, n (%)	23 (71,87)	19 (43,34)	4 (44,44)	24 (55,81)
Femenino, n (%)	9 (28,12)	22 (53,65)	5 (45,45)	19 (44,18)
Edad, años*	68,31 ± 8,36	70,85 ± 9,56	69,72 ± 7,21	70,47 ± 8,41
Escolarización, años completados	7,13 ± 4,59	7,71 ± 4,83	6,00 ± 4,63	5,63 ± 3,83

*Edad en años: Valores expresados con la media ± desviación estándar.

Tabla 2. Características Clínicas de 127 pacientes con EPOC de la región del Maule agrupados según GOLD

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
IMC, kg/m ²	28,9 ± 4,48	27,45 ± 4,63	29,27 ± 6,15	26,27 ± 4,49
VEF ₁ , % del predicho	75,47 ± 22,29	68,07 ± 9,93 ^a	41,81 ± 8,29 ^{a,b}	29,93 ± 9,35 ^{a,b,c}
VEF ₁ /CVF, %	60,44 ± 7,15	61,75 ± 5,17	53,09 ± 10,31 ^{a,b}	46,00 ± 10,57 ^{a,b,c}
DL _{CO} , % del predicho	14,23 ± 18,74	12,58 ± 19,97	11,51 ± 19,24	9,39 ± 11,21 ^{a,b}
Oximetría, %	94,08 ± 3,51	94,00 ± 4,21	89,75 ± 5,44 ^{a,b}	89,93 ± 3,79 ^{a,b}
Caminata 6 min, m	445,50 ± 106,89	365,96 ± 139,04	322,13 ± 131,84 ^a	271,19 ± 164,74 ^{a,b}
mMRC	1,30 ± 0,75	2,73 ± 1,14 ^a	2,20 ± 0,63 ^a	3,29 ± 0,74 ^{a,b,c}
CAT	5,97 ± 2,64	14,35 ± 2,55 ^a	15,57 ± 7,64 ^a	17,23 ± 5,19 ^{a,b}

Valores expresados con la media ± desviación estándar. ^aIndica una diferencia significativa respecto a A ($p < 0,05$). ^bIndica una diferencia significativa respecto a B ($p < 0,05$). ^cIndica una diferencia significativa respecto a C ($p < 0,05$). VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; DL_{CO}: capacidad de difusión del monóxido de carbono; C6M: test de caminata en 6 min; mMRC: escala de disnea modificada del *Medical Research Council*; CAT: Test del calidad de vida “*COPD Assessment Test*”.

Tabla 3. Exposición a factores de riesgo

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Estatus tabáquico				
Nunca fumó, n (%)	3 (9,37)	6 (14,63)	3 (27,27)	4 (9,30)
Fumador actual, n (%)	4 (12,5)	5 (12,19)	1 (9,09)	5 (11,63)
Exfumador, n (%)	25 (78,12)	30 (73,17)	7 (77,77)	34 (79,06)
Índice paquete-año	40,98 ± 3,86	28,71 ± 28,49	24,27 ± 24,61	42,34 ± 34,68
Exposición a humo de biomasa, n (%)	27 (84,3)	36 (87,80)	8 (88,88)	38 (88,37)
Exposición a biomasa, horas-año	130,32 ± 124,87	217,45 ± 193,98	174,90 ± 113,95	261,37 ± 248,77
Exposición ocupacional, n (%)	22 (68,75)	18 (43,90)	1 (11,11)	25 (58,13)

Valores expresados como número de sujetos (porcentaje) o con la media ± desviación estándar.

mayor índice de paquetes-año, a pesar de que las diferencias entre los 4 grupos no fueron significativas. En cuanto a la exposición acumulada a humo de biomasa, el grupo D presentó un valor sensiblemente más elevado, aunque tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas.

Comorbilidades asociadas

Un 78% de los pacientes refirieron padecer comorbilidades asociadas, siendo la hipertensión arterial la más común (72% de los pacientes con comorbilidades). Un 7% presentaba diabetes mellitus y el 17% refirió infección previa de tuberculosis.

Historial de exacerbaciones

El porcentaje de sujetos que había presentado al menos una exacerbación durante el año anterior fue de un 48,03%, frente al 51,96% de sujetos que no presentaron exacerbaciones en

ese período. En la Figura 1 se muestran las cifras de pacientes con exacerbaciones ambulatorias y hospitalizadas. Sólo un 21,31% de las exacerbaciones requirieron de hospitalización. La mayor parte de los pacientes (57,38%) presentaron dos o más exacerbaciones de carácter ambulatorio.

Tratamiento farmacológico

Casi la totalidad de los pacientes (93,7%) estaban bajo tratamiento para EPOC al momento en que se les realizó el cuestionario. Entre ellos, el 14,29% seguían terapia con un solo fármaco broncodilatador β-adrenérgico o anticolinérgico de acción corta. El resto (85,71%) seguían una terapia compuesta por corticoides inhalados con uno o dos broncodilatadores de acción larga. Cabe destacar que el uso de corticoides inhalados se distribuyó de forma homogénea entre los cuatro grupos GOLD. La terapia mayoritaria, con el 80,67% de los pacientes bajo tratamiento,

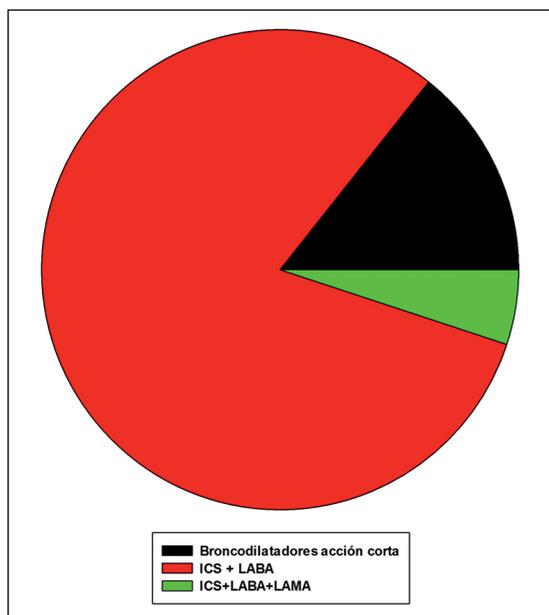


Figura 1. Exacerbaciones ambulatorias y hospitalizadas. Aproximadamente el 48% de los pacientes (n = 61) presentaron alguna exacerbación durante el último año. Sólo 13 pacientes tuvieron que ser hospitalizados por alguna de estas exacerbaciones. La mayoría de los pacientes (n = 35) presentaron dos o más exacerbaciones de carácter ambulatorio.

fue de corticoides inhalados más β-adrenérgicos de acción prolongada (LABA). Por último, un 5,04% de los pacientes bajo tratamiento siguieron una triterapia formada por corticoides inhalados + LABA + anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA, Figura 2).

Comentario

La EPOC es una enfermedad muy prevalente a nivel global y se espera que siga en aumento durante las próximas décadas, probablemente por la alta tasa de exposición a sus principales factores de riesgo ambientales¹², entre otras causas. En este sentido, el panorama en nuestro país no parece muy diferente al de las estimaciones globales. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, Chile encabeza la lista de países sudamericanos con el número más alto de fumadores jóvenes, con un porcentaje de adolescentes entre 15 y 18 años fumadores del 32,9%¹³. Por otro lado, se estima que entre el 30 y el 75% de hogares en zonas rurales de América Latina usan habitualmente la biomasa como combustible, para cocinar o para calefacción¹⁴.

Hasta donde conocemos, el presente estudio es el primero en establecer una caracterización general de los pacientes EPOC de la Región del Maule, una zona muy poco estudiada desde el punto de vista de la investigación biomédica sobre EPOC y otras enfermedades respiratorias, pero con un alto interés por varias razones. En primer lugar, porque presenta una tasa de tabaquismo del 22,6%, situándose entre la seis regiones con mayor tabaquismo del país¹⁵. En segundo lugar, porque la Región del Maule presenta un 32,9% de población rural, la cifra más alta de Chile¹⁶, con lo cual, es esperable una alta tasa de exposición al humo de biomasa. Además, la prevalencia de síntomas respiratorios crónicos en la Región del Maule, evaluada

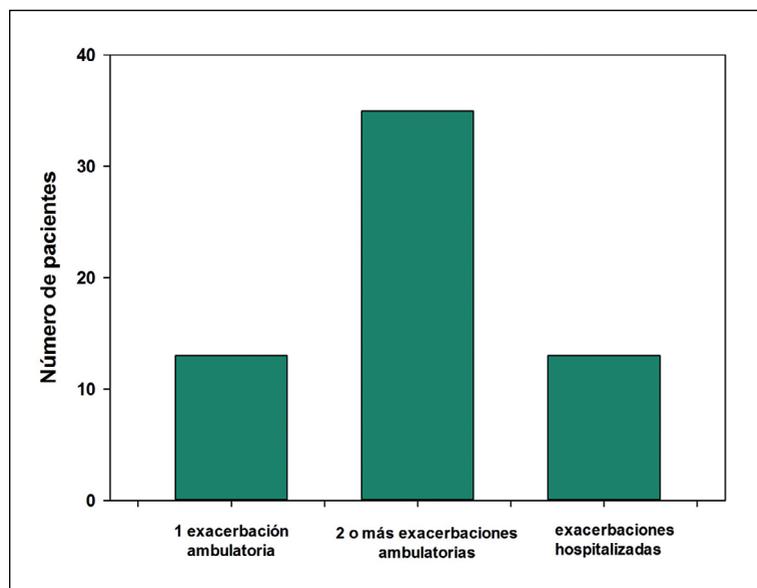


Figura 2. Tratamientos farmacológicos más frecuentes. La mayoría de los pacientes bajo tratamiento (85,71%) incluyeron el uso de corticoides inhalados. El tratamiento mayoritario en la cohorte estudiada fue el compuesto por corticoides inhalados y β-adrenérgicos de acción prolongada.

en la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 fue del 31,5%, cifra similar a la observada en el resto del país.

La mayoría de estudios a nivel mundial muestran una mayor prevalencia de EPOC en hombres que en mujeres y en personas de edades avanzadas¹. Estos datos coinciden con los de nuestra cohorte, en la que predominaron los pacientes varones y con un promedio de edad de 71 años para ambos sexos. Un elevado porcentaje de los pacientes (27%) refirió un nivel de escolaridad igual o inferior a 4 años y la mayoría de ellos se encontraban en los estadios GOLD A y B. Estos datos son relevantes y sugieren que podría existir una alta tasa de subdiagnóstico de EPOC en la Región del Maule, puesto que se ha reportado que esta enfermedad se subdiagnostica especialmente en pacientes jóvenes, en aquellos que se encuentran en los estadios más leves y en personas con bajo nivel educacional¹⁷.

La caracterización clínica de nuestra cohorte puso de manifiesto un sobrepeso generalizado (IMC entre 25 y 29,9 kg/m²) tanto en el promedio total como en el de cada grupo GOLD. Esto coincide con los resultados de otros estudios internacionales¹⁸, así como también los obtenidos en la cohorte chilena del estudio PLATINO¹⁹ y en una cohorte de sujetos EPOC de la comuna de Puente Alto, Santiago²⁰. Como era de esperar, los pacientes clasificados como GOLD D mostraron los peores valores espirométricos, de DL_{CO}, de saturación de oxígeno de la hemoglobina, del test de caminata y de calidad de vida, mostrando diferencias significativas con los grupos A y B. Además, este grupo mostró un incremento estadísticamente significativo de la disnea en comparación a los otros tres. Estos resultados respaldan el valor diagnóstico del criterio integrado de la GOLD en nuestra cohorte.

En cuanto a los factores de riesgo principales, la inmensa mayoría de los pacientes habían sido fumadores, sin observarse diferencias significativas en el IPA entre los cuatro grupos GOLD. No obstante, el Grupo D fue el que presentó un IPA más alto, curiosamente seguido por el Grupo A. El hecho de que los pacientes del Grupo A hubieran fumado más que los de los dos estadios siguientes refleja la naturaleza multifactorial de la EPOC²¹. En relación a la exposición de humo de biomasa intramuros, ésta fue reportada por más de dos tercios de la cohorte maulina. En este caso, los grupos B y D mostraron una mayor exposición acumulada a este contaminante. Tales resultados contrastan con los de la cohorte chilena del estudio PLATINO, donde la exposición intradomiciliaria a humo de biomasa

fluctuó entre el 55,2% para carbón y el 55,8% para la leña²². Probablemente, el hecho de que la prevalencia de la exposición a humo de biomasa sea más alta en nuestra cohorte refleja el alto porcentaje de población rural en la Región del Maule, más proclive al uso de este tipo de combustibles. Por otra parte, la exposición combinada tanto al humo del cigarrillo como al de biomasa fue muy alta en nuestra cohorte, coincidiendo con lo reportado en la cohorte de Puente Alto²⁰. Otro factor de riesgo importante para desarrollar la EPOC en esta región fue la exposición ocupacional. La mayoría de los pacientes afirmó haber trabajado en lugares donde hubo exposición a sustancias como harinas, polvos y gases de fabricación de plásticos, etc. Este dato es relevante, puesto que estimaciones basadas en datos internacionales, entre los que se hallaban los del estudio PLATINO, señalan que podría reducirse un 20% de la carga que supone la EPOC mediante la reducción de un 8,8% de la prevalencia de las exposiciones ocupacionales²³. A pesar de que las condiciones a las que son sometidos los trabajadores chilenos en la actualidad han mejorado, se debe tener en cuenta que casi la totalidad de los sujetos de nuestra cohorte fueron adultos mayores jubilados. En consecuencia, durante la época en que se encontraban en edad activa, probablemente sus condiciones laborales fueron más precarias y las leyes no les garantizaron una protección o prevención adecuadas ante enfermedades ocupacionales²⁴.

Una gran mayoría de nuestra cohorte (78%) presentó comorbilidades asociadas, siendo la hipertensión arterial la más común. Esto coincide con los resultados de otros estudios tanto nacionales como internacionales^{20,25,26} y es de suma importancia para el seguimiento de los pacientes, dado que las comorbilidades merman la calidad de vida de los enfermos de EPOC y son responsables de su mortalidad en muchos casos²⁷. En cuanto al historial de exacerbaciones, casi la mitad de nuestra cohorte manifestó haber padecido alguna exacerbación durante el último año (48%). Esta cifra es muy superior a la de los resultados globales del proyecto PLATINO, reportando que sólo un 7,8% de su cohorte con EPOC había presentado alguna exacerbación en el último año²⁸. Esto pone de manifiesto una necesidad urgente de programas específicos de información y prevención de exacerbaciones en los enfermos de EPOC maulinos.

En referencia al tratamiento farmacológico, nuestra cohorte se encuentra mayormente bajo terapias en la que se combinan uno o más bron-

codilatadores con corticoides inhalados. Estos resultados contrastan con los de la cohorte general del estudio PLATINO²⁹, para la que se reportó el uso de corticoides inhalados en sólo el 13,5% de los sujetos con EPOC más grave. Puesto que los corticoides presentan importantes efectos adversos y sus ventajas en el tratamiento de la EPOC (ya sea de forma simple o combinada) siguen siendo polémicas³⁰, creemos que el uso frecuente de corticoides inhalados es un tema que requiere de un análisis profundo por las implicaciones que puede tener sobre la población EPOC maulina. Por otro lado, el bajo uso de la terapia LAMA-LABA en nuestra serie se explica por no estar disponible esta terapia en el Hospital Regional durante en la fecha de reclutamiento de pacientes.

El presente trabajo preliminar tiene varias limitaciones. En primer lugar, la cantidad de pacientes reclutados no fue muy alta durante el período estudiado y eso ha impedido contar con un número balanceado de casos en los cuatro grupos GOLD. Por otra parte, hasta la fecha no hemos tenido acceso a resultados imagenológicos de la cohorte, que nos podrían haber aportado valiosa información sobre el fenotipo predominante (bronquítico o enfisematoso) de los pacientes EPOC maulinos. En cuanto a la caracterización molecular prevista en el proyecto *MaulEPOC*, todavía no tenemos datos concluyentes al no haber alcanzado la población muestral total. A diferencia del estudio PLATINO, de base poblacional, en el presente trabajo sólo se consideraron sujetos derivados en base a su condición de EPOC. No obstante, estos resultados preliminares han posibilitado caracterizar por primera vez y de manera general a los enfermos EPOC del Maule, lo que permite tener una visión amplia de cómo la enfermedad está impactando a nivel local.

En definitiva, el presente estudio muestra que los pacientes EPOC maulinos son fundamentalmente varones, adultos mayores y con una tasa importante de baja escolarización. La mayoría presenta sobrepeso y frecuentemente hipertensión. No obstante, hay un predominio de casos que se encuentran en los estadios más leves de la enfermedad. La cohorte muestra una alta prevalencia de exposición combinada a humo de tabaco y de biomasa, siendo también importante la tasa de exposición a factores de riesgo ocupacionales. Nuestro estudio ha puesto de manifiesto las variables principales que deberían tomarse en cuenta para establecer mejoras en la prevención, tratamiento y monitorización de los enfermos de EPOC de la región.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Jeannete Vilegas Arellano, la Sra. Verónica Figueroa Oyarce y a la Srta. Hanuxa Celedón González el apoyo técnico prestado en la investigación. También agradecen al Dr. Gonzalo Valdivia Cabrera su aporte intelectual durante la gestación del proyecto *MaulEPOC*.

Bibliografía

- 1.- GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC LUNG DISEASES (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD-2016. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- 2.- SILVA R, OYARZÚN M, OLLOQUEQUI J. Pathogenic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke exposure. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 285-92.
- 3.- LOPEZ-CAMPOS J L, TAN W, SORIANO J B. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21: 14-23.
- 4.- CIAPPONI A, ALISON L, AGUSTINA M, DEMIAN G, SILVANA C, EDGARDO S. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Copd* 2014; 11: 339-50.
- 5.- SOARES R R. Life expectancy and welfare in Latin America and the Caribbean. *Health Econ* 2009; 18 Suppl 1: S37-54.
- 6.- SZOT M J. Mortalidad por enfermedades respiratorias en Chile durante 1999. *Rev Chil Enferm Respir* 2003; 19: 8-14.
- 7.- MENEZES A M B, PÉREZ-PADILLA R, JARDIM JB, MUIÑO A, LÓPEZ MV, VALDIVIA G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*; 366 (9500): 1875-81.
- 8.- JONES P W, HARDING G, BERRY P, WIKLUND I, CHEN W H, KLINE LEIDY N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-54.
- 9.- CELLI B R, COTE C G, MARÍN J M, CASANOVA C, MONTES DE OCA M, MÉNDEZ R A, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
- 10.- RAMÍREZ-VENEGAS A, SANORES RH, PÉREZ-PADILLA R, REGALADO J, VELÁZQUEZ A, SÁNCHEZ C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 393-7.
- 11.- TAN WC, SIN DD, BOURBEAU J, HERNÁNDEZ P, CHAPMAN KR, COWIE R, et al. Characteristics

- of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the Can COLD study. *Thorax* 2015; 70: 822-9.
- 12.- ADELOYE D, CHUAS, LEE C, BASQUILL C, PAPANAA, THEODORATOU E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
 - 13.- MÜLLER F, WEHBE L. Smoking and smoking cessation in Latin America: a review of the current situation and available treatments. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 285-93.
 - 14.- TORRES-DUQUE C, MALDONADO D, PÉREZ-PADILLA R, EZZATI M, VIEGI G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 577-90.
 - 15.- MINISTERIO DE DESARROLLO SOCIAL. Informe de desarrollo social. 2012. Disponible en: <http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/pdf/upload/IDS2012.pdf>.
 - 16.- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (INE). Chile: Proyecciones y Estimaciones de Población 1990-2020. País y Regiones. Disponible en: <http://www.ine.cl>.
 - 17.- BERND L, JOAN BS, MICHAEL S, BERNHARD K, LOWIE EV, LOUISA G, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148: 971-85.
 - 18.- GALESANU R G, BERNARD S, MARQUIS K, LACASSE Y, POIRIER P, BOURBEAU J, et al. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: Is fatter really better? *Can Respir J* 2014; 21: 297-301.
 - 19.- MONTES DE OCA M, TALAMO C, PÉREZ-PADILLA R, JARDIM JR, MUINO A, LÓPEZ M V, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med* 2008; 102: 642-50.
 - 20.- ALVEAR T G, FIGUEROA R L P, PEÑA M C A. Perfil clínico de los pacientes ingresados al programa EPOC en un consultorio de atención primaria durante 10 años. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 17-26.
 - 21.- DIJKSTRA A E, POSTMA D S, VAN GINNEKEN B, WIELPUTZ M O, SCHMIDT M, BECKER N, et al. Novel genes for airway wall thickness identified with combined genome-wide association and expression analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 547-56.
 - 22.- FLORES B C, SOLÍS S M, FORTT Z A, VALDIVIA G. Sintomatología respiratoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su asociación a contaminación intradomiciliaria en el Área Metropolitana de Santiago: Estudio Platino. *Rev Chil Enferm Respir* 2010; 26: 72-80.
 - 23.- BLANC PD, MENEZES AM, PLANA E, MANNINO DM, HALLAL PC, TOREN K, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J* 2009; 33: 298-304.
 - 24.- GAMONAL CONTRERAS S. El Principio De Protección Del Trabajador En La Constitución Chilena. *Estudios constitucionales* 2013; 11: 425-58.
 - 25.- LÓPEZ VARELA M V, MONTES DE OCA M, HALBERT R, MUIÑO A, TÁLAMO C, PÉREZ-PADILLA R, et al. Comorbilidades y estado de salud en individuos con y sin EPOC en 5 ciudades de América Latina: Estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 468-74.
 - 26.- YIN H, YIN S, LIN Q, XU Y, XU H, LIU T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6836. doi: 10.1097/MD.0000000000006836.
 - 27.- MCGARVEY L P, MAGDER S, BURKHART D, KESTEN S, LIU D, MANUEL R C, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med* 2012; 106: 515-21.
 - 28.- MONTES DE OCA M, TALAMO C, HALBERT RJ, PÉREZ-PADILLA R, LOPEZ MV, MUINO A, et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigacion en Obstruccion Pulmonar (PLATINO) study. *Chest* 2009; 136: 71-8.
 - 29.- LÓPEZ VARELA MV, MUINO A, PÉREZ PADILLA R, JARDIM JR, TALAMO C, MONTES DE OCA M, et al. [Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American cities: the PLATINO study]. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 58-64.
 - 30.- ERNST P, SAAD N, SUISSA S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015; 45: 525-37.

Correspondencia a:

Dr. Jordi Olloquequi González
Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile.
Calle 5 Poniente #1670, Edificio Aulas 3, 5° Piso.
3460000 Talca, Chile.
Email: jolloquequi@uautonoma.cl

El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes

PATRICIA V. DÍAZ A.* y LUIS FIDEL AVENDAÑO C.*

Respiratory Syncytial Virus: a pathogen for the small ones and the big ones

Since respiratory syncytial virus (RSV) was identified in 1956, its impact as the main cause of severe acute lower respiratory infections in infants has been shown. Studies about RSV immunopathogenesis have demonstrated that the host immune response is important in protecting from re-infections. The presence of RSV in exacerbation of chronic diseases as COPD and bronchial asthma in adults and its severity in cases with immunodeficiency has been also related to an inadequate response. The actual knowledge on the molecular structure and functions of the virus has allowed to improve diagnosis and to develop new strategies for vaccines and antiviral drugs. The etiologic diagnosis in children is easier than in adults due to the higher viral shedding; therefore techniques based on antibody reactions (immunofluorescence, immunocromatography, etc) are good enough in this group. By contrast, in adults, highly sensitive molecular techniques are needed. Although the advances in understanding the pathogenesis process in neonates and infants, many pathogenic factors still need to be elucidated. The virus strains, viral loads and immune response have been described as important players; however, the changes on the host immunity to RSV according to age and co-morbidities associated to severity of illness needs to be explored. RSV has been known as a children pathogen, nowadays this agent is being recognized as an important agent in adults, especially in those with chronic diseases, immunodeficiency and in immune-senescence.

Key words: Respiratory syncytial virus; Infant; Adult; Respiratory tract infections; Viruses.

Resumen

Desde el descubrimiento del virus respiratorio sincicial (VRS) en 1956, se ha demostrado en todo el mundo su impacto como el principal causante de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) que requieren hospitalización en el lactante. Posteriormente se ha descrito que una inadecuada respuesta inmune favorece reinfecciones en la infancia. Más recientemente, numerosos trabajos epidemiológicos lo han asociado a IRAB en adultos, especialmente de tercera edad y en ciertos pacientes inmunocomprometidos. Se ha avanzado en el conocimiento de la estructura y función de los diferentes componentes del VRS, lo que ha permitido facilitar su diagnóstico y avanzar en estrategias de desarrollo de antivirales y vacunas. En efecto, el diagnóstico de laboratorio de VRS es muy simple en niños, por su alta excreción viral, pero para demostrar su participación en adultos se requieren técnicas de alta sensibilidad. La patogenia de la infección es muy compleja y muchos aspectos todavía no se han aclarado. Intervienen factores dependientes del virus -cepa, dosis infectiva, capacidad del virus de inhibir la respuesta inmune- y del hospedero humano, como edad, enfermedades concomitantes, integridad del aparato inmune y otros. Se menciona que otros factores como frío, humedad ambiental, contaminación aérea, hacinamiento, también actuarían en combinación con los inicialmente mencionados. Es necesario conocer los mecanismos responsables de la adquisición de inmunidad contra el VRS para entender las estrategias usadas en el intento de desarrollar vacunas, cuyos esfuerzos son todavía infructuosos. Actualmente se conoce bastante del VRS como patógeno de niños. Sin embargo, cada día se documenta más su participación en enfermedades de adultos, por lo que haremos un resumen para promover su consideración como posible patógeno respiratorio.

Palabras clave: Virus respiratorio sincicial; Niño; adulto; Infecciones del tracto respiratorio; Virus.

* Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Epidemiología

El virus respiratorio sincicial contagia a cerca del 50% de los niños en su primer año de vida y a los 2 años prácticamente todos han tenido contacto con el virus. Se estima que 2-3% de las primeras infecciones requiere atención hospitalaria por su gravedad. Por eso, se le considera el principal agente causante de hospitalizaciones infantiles por infección respiratoria aguda baja (IRAB) y el responsable del aumento de la demanda de atención de salud que ocurre todos los inviernos en Chile^{1,2}.

En adultos la demostración de la infección por VRS ha estado muy ligada al desarrollo de diagnóstico de laboratorio específico y limitada por la menor excreción de virus en secreciones respiratorias, comparado con los lactantes y niños pequeños. En la década de los '80 se empezó a demostrar la etiología de la infección respiratoria baja por VRS en adultos, comparándola con influenza, basado en técnicas serológicas, aislamiento viral e inmunofluorescencia³⁻⁶. Posteriormente, el desarrollo del diagnóstico molecular ha permitido demostrar la participación del VRS en muchos cuadros respiratorios del adulto institucionalizado⁷⁻¹², en inmunocomprometidos¹³ y en adultos con factores de riesgo, en los cuales la infección ha demostrado ser de mayor gravedad. Hoy día se debe considerar la participación viral en entidades clínicas clásicamente relacionadas con bacterias, como la neumonía adquirida en la comunidad, la EPOC y otras¹⁴⁻¹⁷.

Estructura y replicación del VRS

El VRS pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género *Pneumovirus*, teniendo como único hospedero al hombre. En la Tabla 1 se muestra la clasificación y su relación con otros virus de la misma familia que comprometen a seres humanos y a otros mamíferos y aves. Es un virus de ~150 nm de diámetro, de simetría helicoidal constituido por genoma de una hebra de ARN de polaridad negativa, en cuyas ~15.000 bases contiene 10 genes que codifican 11 proteínas, 9 estructurales y 2 funcionales. La proteína N conforma la nucleocápsula que rodea al ARN, donde se adosan las proteínas L y P (polimerasa). En su envoltura o manto viral lipídico, no proteico, se insertan las glicoproteínas F, G y la proteína pequeña hidrofóbica o SH. La proteína M o de matriz se ubica en la cara interna del manto. Además, hay dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que participan en

la regulación de la replicación, especialmente a inicios tempranos de esta y con influencia en la respuesta inmune del huésped ya que NS2 puede inhibir la respuesta antiviral de Interferones tipo I^{18,19} (Figura 1).

En base a la reactividad serológica se han determinado dos grupos denominados A y B, con reactividad cruzada parcial. Las glicoproteínas de superficie F y G tienen importancia en la inmunidad, siendo la F conservada y la G variable. El análisis genómico ha permitido clasificar los VRS en genotipos y fenotipos, que muestran la diversidad natural esperable en virus ARN^{20,21}; sin embargo, aún no se ha logrado relacionar alguna cepa con virulencia o mayor transmisibilidad que explique la amplia forma de presentación clínica y epidemiológica de la infección por VRS. Los análisis de epidemiología molecular o vigilancia se basan en la glicoproteína G (estudios de genotipos circulantes y sus variaciones en el tiempo), aunque actualmente también están utilizando la glicoproteína F. Los estudios sobre diversidad de patología (o patogenia), no sólo se basan en G, sino que están tomando importancia las proteínas NS, F y L, entre otras²².

La fuente de contagio en niños es habitualmente otro niño, el virus se adquiere en la vía aérea mediante contacto directo con secreciones respiratorias eliminadas en forma de aerosoles o depositadas en el ambiente, especialmente en manos y fomites. La puerta de entrada es el tracto respiratorio alto, donde el virus se adsorbe y multiplica en las células epiteliales y difunde por vecindad en el árbol respiratorio. La proteína G posee un sitio CX3CL1 (fractalquina) en su estructura conservada. Fractalquina es un pequeño péptido con actividad quimiotáctica, por lo que se une a receptores del tipo CX3CR1, lo que puede facilitar la quimiotaxis con otras células que tengan a este receptor²³. La proteína F se une

Tabla 1. Clasificación de la familia *Paramyxoviridae* en subfamilias y géneros

Subfamilia <i>Paramyxovirinae</i>
- <i>Respirovirus</i> : HPIV 1 y 3, Sendai
- <i>Rubulavirus</i> : HPIV 2 y 4, parotiditis, NDV (Newcastle)
- <i>Morbilivirus</i> : sarampión
- <i>Megamyxovirus</i> : Hendra y Nipa virus
Subfamilia <i>Pneumovirinae</i>
- <i>Pneumovirus</i> : VRS (humano), BRSV (bovino), ORSV (ovino), CRSV (caprino), PMV (ratón), TRTV (pavo)
- <i>Metapneumovirus</i> : hMPV

a algunos receptores tipo toll (TLR4) estimulando su expresión en las células epiteliales respiratorias, los que también pueden activarse con diversas sustancias como lipopolisacáridos (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA) contenidos en la pared bacteriana²⁴. Recientemente se identificó otro receptor para la entrada y replicación del VRS *in vitro*²⁵, que involucra a la proteína de fusión (F) fusionándose con la nucleolina en la zona apical de la célula hospedera.

Cuadro clínico y factores de riesgo de gravedad

El VRS infecta en los primeros años de vida desencadenando una respuesta inmune deficiente. Al no establecerse una memoria inmunológica adecuada, el virus es capaz de re-infectar durante la vida. La gravedad de la infección varía entre leves síntomas respiratorios altos a infección respiratoria aguda baja (IRAB) grave demostrada por una hipoxemia con saturación de oxígeno bajo 95%, obstrucción de la vía aérea, aumento de producción de mucus y compromiso del parénquima pulmonar produciendo una bronquiolitis con o sin bronconeumonía. Se ha descrito factores de riesgo de gravedad como prematuridad, bajo peso de nacimiento, nivel socio-económico bajo, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica, edad entre 6 y 12 semanas de vida, inmunodeficiencias por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes trasplantados. Hay factores maternos que han sido relacionados con el aumento de probabilidad de desarrollo de bronquiolitis por VRS, como tabaquismo pre y post natal y bajos niveles de anticuerpos específicos^{26,27}.

En lactantes sanos, la primo-infección por VRS es habitualmente leve a moderada²⁸. Sin embargo, un 2-3% de los lactantes presentan bronquiolitis grave que requiere hospitalización^{1,2} e incluso ingreso a unidades de cuidado intensivo. Dado que la mayoría de los casos graves no tienen los factores de riesgo descritos, es muy probable que participen otros factores aún no identificados²⁹.

En adultos la infección por VRS puede ser subclínica y afectar el aparato respiratorio alto o bajo con distinta intensidad; en Chile es más frecuente durante las estaciones frías, afectando a la tercera edad. En adultos sanos suele producir rinitis y tos que progresan en 3 a 4 días hacia tos productiva con presencia de sibilancias y crépitos; en casos de pacientes con enfermedades

respiratorias crónicas se pueden desencadenar reactivaciones de EPOC y exacerbaciones de asma⁵⁻¹⁸. En estudios experimentales de infección por VRS humano en adultos voluntarios sanos se observó que la sintomatología clínica desaparecía pero la inflamación de la vía aérea persistía hasta 28 días post inoculación viral³⁰. Las infecciones respiratorias agudas bajas pueden ser de etiología viral o bacteriana y la signo-sintomatología no permite definir un agente etiológico específico. Habitualmente hay fiebre de distinta magnitud, tos y compromiso variable del estado general, lo que parece depender más de factores propios del huésped que del agente involucrado. En efecto, factores como edad, patología concomitante, compromiso al inicio de la enfermedad resultan ser muy determinantes del pronóstico del cuadro^{31,32}. Es cada vez más frecuente diagnosticar infección grave por VRS aproximándose en el mayor de 65 años a la mortalidad por influenza³³, lo que se ha relacionado con la alteración de la inmunidad en el adulto mayor³⁴. Los distintos sistemas de evaluación de la gravedad de neumonía consideran una serie de características del paciente al inicio de la enfermedad, pero no la etiología específica

Patogenia del VRS

Los procesos patogénicos de gravedad no están bien determinados. En cuanto a factores virales, se ha descrito la carga viral como importante en el desarrollo de enfermedad, sin embargo, los hallazgos continúan siendo controversiales^{35,36}. Estudios recientes han detectado una replicación viral prolongada y rebote de la carga viral hasta el mes de infección, especialmente en menores de 70 días de vida³⁷. En relación a la respuesta inmune, existen diversos estudios que la describen como un factor fundamental, con un aumento de citoquinas pro-inflamatorias y una disminución de la respuesta inmune innata celular³⁸⁻⁴¹.

Respuesta inmune innata al VRS

El VRS penetra habitualmente a la vía aérea por la nariz, donde es reconocido por los receptores TLR4 y CX3CR1 presentes en las células epiteliales, las que sufren cambios fusionándose y activándose. La fase inicial en el citosol, con activación o translocación al núcleo de factores de transcripción, llevan a cambios en la expresión génica y la adquisición de nuevas funciones entre ellas la producción de citoquinas como IFN

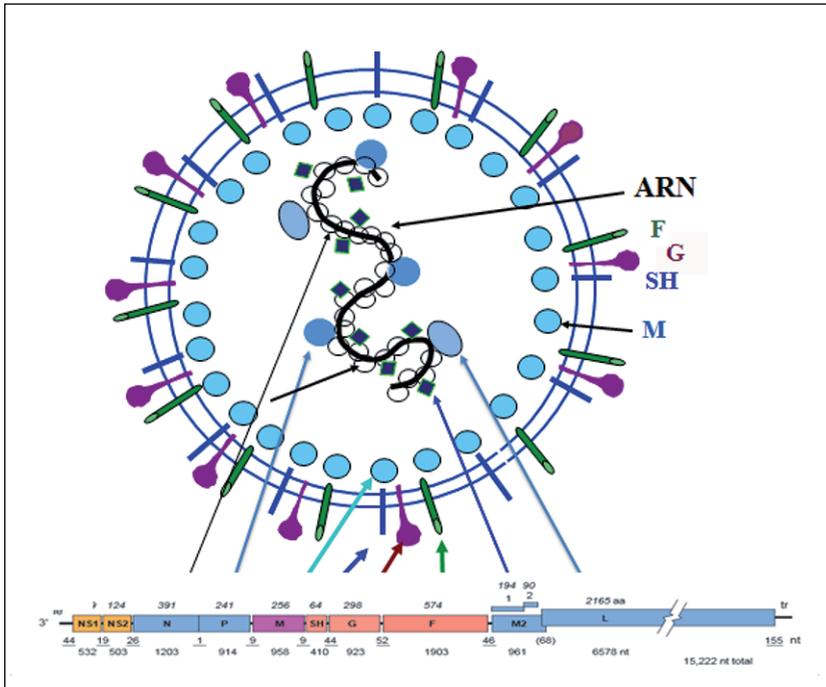


Figura 1. Esquema de la estructura del VRS, que muestra la disposición de sus componentes y su relación con los genes que los codifican. ARN: ácido Ribonucleico; F, G, M y SH: proteínas del virus.

tipo 1 (α/β), mediante los factores de transcripción STAT1, STAT2 e IRF9, mientras la activación de los factores de transcripción NF κ B estimulan la producción de interleuquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β). Esta respuesta de inmunidad innata dura alrededor de 3 días. La inflamación como parte de la respuesta inmune innata atrae neutrófilos a la vía aérea y es importante como mecanismo para eliminar el agente extraño; sin embargo, si es muy exagerada produce daño^{38,42}. Las células dendríticas presentes en la vía aérea transportan los diversos antígenos del VRS a sitios activos como el sistema linfocítico asociado a mucosas (BALT) donde se estimula la respuesta efectora adaptativa que es específica, la que es orquestada por este primer contacto del virus con el sistema inmune⁴³ (Figura 2).

Los receptores celulares presentes en las células epiteliales, dendríticas, macrófagos, y otras que reconocen patrones moleculares (PRRs) importantes en la adsorción y en respuesta al VRS son: TLR4, TLR3, TLR2/6, TLR7/8. Los interferones I (IFN α y β) que actúan en los receptores de IFN (IFNAR) presentes en todas las células, les confiere un estado antiviral que inhibe la replicación del virus y estimula la apoptosis de la célula infectada⁴⁴. Por el contrario, el VRS tiene 2 proteínas NS1 y NS2 que tienen la propiedad de inhibir las vías de señalización de producción de los IFN y de esta manera favorecer la replicación

viral²⁰. Otra fuente de IFNs son las células NK, las que están disminuidas en el pulmón y en la sangre periférica de pacientes con VRS grave⁴¹.

El TLR4 fue el primer PRR involucrado en la respuesta al VRS demostrando que la proteína F del VRS al unirse al receptor TLR4/CD14 de la membrana plasmática en mononucleares de sangre periférica, induce la producción de IL-6²⁴. En ratas que no presentan este TLR (ratas *knock-out*), la eliminación del virus está alterada, sugiriendo un rol protector. En lactantes se ha descrito un polimorfismo de TLR4 asociado a bronquiolitis grave. A la luz de estos estudios se puede inferir que una de las causas de gravedad en bronquiolitis podría ser la disminución de función de TLR4 mostrada en monocitos obtenidos de sangre de cordón umbilical comparado con monocitos obtenidos de sangre de adultos⁴⁵.

Hay estudios que han demostrado una relación entre los niveles de algunas interleuquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8 e IL-1 β) y la gravedad de la infección considerando los días de requerimiento de oxígeno durante la hospitalización³⁹. El aumento de interleuquinas con características de quemoquina en la vía aérea como la IL-8 (CXCL8) atrae células especialmente neutrófilos, produciendo necrosis y luego fagocitosis de las células infectadas⁴².

En la bronquiolitis los neutrófilos están presentes en la vía aérea alta y baja. Tienen como fun-

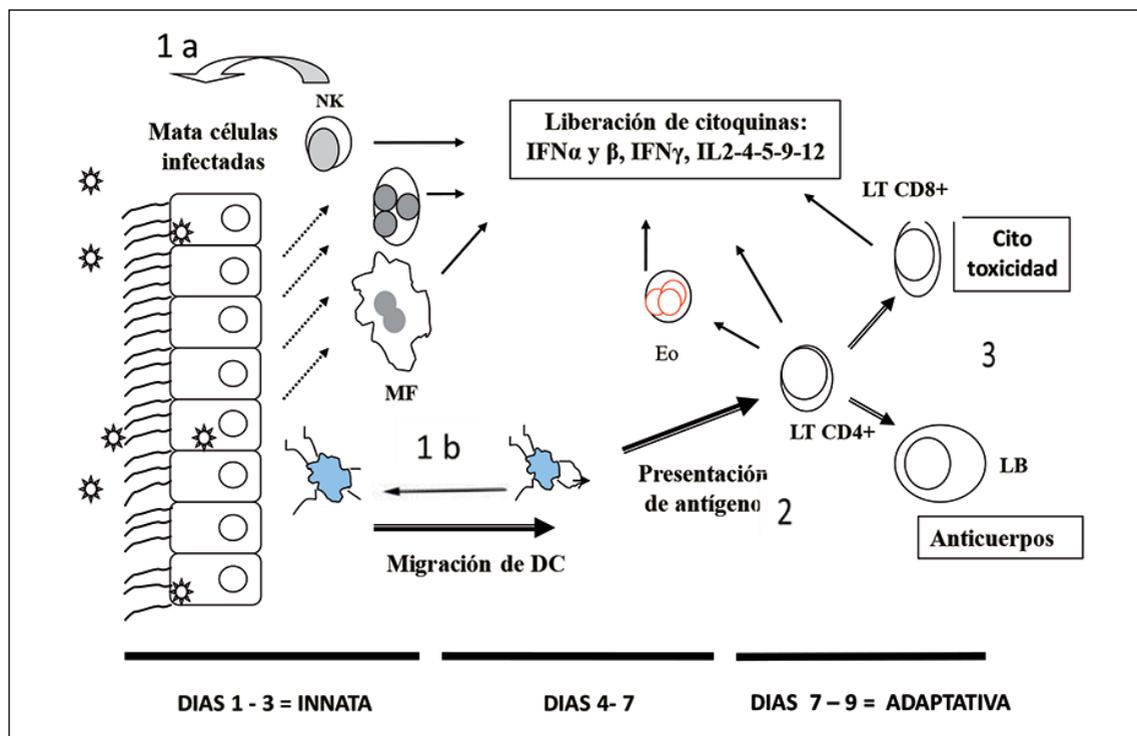


Figura 2. Respuesta inmune a infección por VRS. Las proteínas F y G del VRS interactúan con los receptores TLR-4 y CX3CR1 respectivamente, de las células de la mucosa epitelial. Esto desencadena (1a) la respuesta innata en las células ciliadas, macrófagos y células dendríticas de la mucosa en los primeros de 3 días, a través de la producción de IFN tipo I α/β y de la activación de factores que estimulan la producción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β); y a su vez, (1b) las células dendríticas presentes en la vía aérea transportan diversos antígenos del VRS a sitios activos del sistema linfático asociado a mucosas (BALT) donde se refuerza la respuesta innata con más migraciones de células a la mucosa; (2) por este primer contacto del virus con el sistema inmune se orquesta la respuesta efectora adaptativa específica de LT CD4, LT CD8 y LB desde el día siete. Esta respuesta adquirida, contribuye a la eliminación de la infección, especialmente por acción de LT CD8 e IFN γ dejando respuesta mediada por anticuerpos (3) y células T sensibilizadas que protegerán contra futuras reinfecciones.

ción eliminar las células infectadas, pero además poseen enzimas que al liberarlas destruyen tejido. Se ha descrito que pacientes con polimorfismo genético de la región promotora de IL-8 producen mayor cantidad de esta quemoquina, presentan bronquiolitis más graves. Además, los neutrófilos presentan receptores esteroidales tipo β que -a diferencia de los receptores esteroidales tipo α - no tienen respuesta anti-inflamatoria, lo que explica en parte que el tratamiento con corticoides es inefectivo en pacientes con bronquiolitis⁴⁶.

Relación de la respuesta inmune innata con la respuesta inmune tardía o adaptativa

La inmunidad innata participa en la activación de la respuesta específica de linfocitos T y B frente al virus. La activación linfocitaria requiere de dos señales, la presentación del antígeno por

células presentadoras de antígeno (CPA) y de moléculas co-estimuladoras producidas durante la respuesta innata. Entre las CPA, las células dendríticas plasmacitoides (pDC) son importantes productores de IFN α/β y junto a células dendríticas mieloides (DC) se movilizan hacia la mucosa respiratoria durante la infección por VRS⁴³. En los neonatos y durante la inmunosenescencia se ha demostrado inmadurez de pDC con baja presencia e inhabilidad de producir IFNs y de procesar el virus³⁴. Además, la capacidad de las proteínas NS del VRS de inhibir la maduración de las DC hace que en el neonato el VRS obstaculice la presentación por las CPA y el “priming” a las células T específicas; por lo tanto no genera una respuesta de memoria adecuada. Esto permite la re-infección incluso con la misma cepa viral y en el mismo periodo epidémico. Se ha reportado una inmunidad parcial post VRS que se manifiesta con re-infecciones⁴⁷. En el adulto la patogenia

del VRS es aún menos conocida que en el niño. En adultos los anticuerpos neutralizantes tipo IgG contra proteína F confieren protección contra la infección⁴⁸. Además, la participación de linfocitos T CD8+ de memoria específicos contra VRS confiere protección y disminución de la carga viral en adultos³.

Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de gran afinidad, es protector y actúa como anticuerpo neutralizante anti proteína F del VRS. Los anticuerpos de tipo IgG atraviesan la placenta durante el último trimestre del embarazo y confieren protección transitoria al recién nacido y lactante menor siendo los títulos altos de anticuerpos maternos los que se correlacionan con enfermedad más benigna. Pero los anticuerpos duran máximo 6 meses y al tercer mes están en un 50% de su nivel inicial⁴⁹.

Es conocido que la infección por VRS es más grave en los extremos de la vida, debido a una disminución de los mecanismos inmunológicos de respuesta frente a las infecciones. En el adulto mayor se observa una respuesta inmune innata e inmunidad adaptativa deficitaria en su actividad. En general todas las células que participan en la respuesta inmune están alteradas en su función^{34,50-51} y esta singularidad hace que la respuesta a vacunas sea más ineficiente que en los jóvenes. Por otro lado, en la tercera edad es frecuente la neumonía por VRS, que puede ser muy grave y en especial en pacientes con déficit inmunitario inducido como trasplante de médula y pulmón en quienes la infección por VRS puede ser fatal^{9,12}.

En resumen, el mecanismo de daño del VRS se produce en individuos que por su edad o por otra condición, la respuesta inmune está alterada acentuando la acción del virus^{52,53}. Sin embargo, a pesar de la extensa investigación desarrollada para lograr un mejor conocimiento sobre el virus y su patogenia (importantes para el desarrollo de vacunas) aún no se ha podido lograr. La o las vacunas u otro tratamiento a desarrollar deben superar y vencer el déficit inherente de respuesta inmune del individuo.

Diagnóstico

En el lactante se ha descrito la primoinfección como una infección autolimitada preferentemente en el primer semestre de la vida, caracterizada por escasa fiebre, tos, disnea con retracción costal y presencia de sibilancias; el cuadro llega a su máximo a los 5 a 7 días y empieza a declinar. Demora alrededor de dos semanas en norma-

lizarse, pero durante los siguientes seis meses el lactante puede manifestar signos menores de obstrucción bronquial ante otros cuadros virales. En los países de clima continental debe sospecharse infección por VRS en las estaciones frías. El diagnóstico de laboratorio permite confirmar fácilmente la sospecha etiológica, gracias a que los niños eliminan gran cantidad de partículas virales en sus secreciones respiratorias. El diagnóstico en adultos es más difícil. En adultos se debe sospechar en aquellos con factores de riesgo (inmunocomprometidos, portadores de insuficiencia cardíaca crónica o EPOC o de tercera edad) que presentan cuadros respiratorios bajos, con signos obstructivos moderados. En estudios de neumonía adquirida en la comunidad en Chile se observó que la radiografía de tórax muestra imágenes bilaterales con compromiso alveolar y el hemograma y la VHS no tienen características distintivas especiales¹⁷. Los patrones radiológicos y hematológicos no permiten diferenciar infecciones virales o bacterianas. Por eso es necesario el laboratorio para definir la etiología.

Se han implementado numerosas técnicas de inmunodiagnóstico (inmunofluorescencia, ELISA, inmunocromatografía) que tienen alta sensibilidad -incluso mejor que el clásico aislamiento en cultivo celular- son fáciles de montar en laboratorios clínicos y dan resultados en pocas horas. La simple repetición del examen ayuda a solucionar dudas clínicas sobre diagnóstico, evolución inesperada, contagios intrahospitalarios, etc.^{1,2}.

Además existen técnicas moleculares basadas en amplificación de ácidos nucleicos, que abarcan PCR, RT PCR, Arrays, LUMINEX y otras, de alta sensibilidad ya implementadas en muchos laboratorios¹¹. Su uso se reserva para casos especiales y para adultos, pues éstos eliminan poca cantidad de virus en sus secreciones, por lo que las técnicas de inmunoanálisis suelen tener bajo rendimiento¹⁷. Actualmente hay varios paquetes de diagnóstico múltiple de buena sensibilidad, que incluso detectan virus y bacterias⁵⁴⁻⁵⁶.

Tratamiento

No existen antivirales específicos de probada utilidad clínica⁵⁷. Sólo la ribavirina se ha ensayado en cuadros muy graves en niños, con resultados discordantes; además, sus efectos secundarios son importantes⁵⁷. Los medicamentos -antivirales, broncodilatadores, corticoides- son de discutible utilidad. El tratamiento básico consiste en mantener la vía aérea superior permeable con

aseo nasal y de secreciones faríngeas; facilitar una buena hidratación y una alimentación que le permitan tolerar los primeros días de enfermedad; monitorear la saturación de oxígeno si hay franca dificultad respiratoria; administrar oxígeno si se requiere. Actualmente hay muchas formas de administrar oxígeno suplementario, desde nariceras hasta ventilación asistida, que han mejorado notablemente el pronóstico de los casos graves en lactantes. En décadas anteriores fallecían en Chile más de 700 casos en cada temporada invernal, lo que se ha reducido, sin contar con terapia específica⁵⁸.

En adultos la carencia de síntomas patognómicos y de la nítida estacionalidad descrita en niños obliga a utilizar exámenes de laboratorio microbiológico molecular para definir la causa y plantear la mejor terapéutica posible. Esta consiste en una terapia de mantención, oxigenoterapia y en un manejo adecuado de las patologías asociadas, que son las determinantes del pronóstico.

Vacunas

Dadas la alta contagiosidad del VRS y la mala calidad de la inmunidad que deja la infección natural, las esperanzas para una efectiva prevención están orientadas hacia el desarrollo de una vacuna. La glicoproteína F ha sido blanco de muchos estudios por ser conservada entre las variantes de VRS y por inducir anticuerpos neutralizantes, los que se han demostrado protectores de la infección. En efecto, el uso de anticuerpos anti F monoclonales humanizados ha demostrado proteger de la infección a individuos de alto riesgo, como son los prematuros^{59,60}. Por otro lado, el mejor conocimiento de la biología del virus y avances en biotecnología han permitido la preparación de nuevos candidatos de vacunas tanto inactivadas como atenuadas. En general, el desarrollo de vacuna ha seguido los caminos históricamente realizados con otros virus: una vacuna inactivada o una atenuada. Inicialmente se usaban métodos físico-químicos para obtener la primera y para la segunda selección de mutantes mediante pasaje viral en hospederos no habituales. Actualmente, con el desarrollo de la biología molecular se pueden preparar ambos tipos de candidatos en forma más rápida y eficiente⁶¹.

La primera vacuna contra VRS se preparó de la manera habitual en la década de los '60, inactivando el virus con formalina; sin embargo, resultó no sólo ineficaz, sino deletérea, porque produjo reacciones graves y algunos fallecimientos en los niños que posteriormente tuvieron

contacto natural con el virus⁶². Aún se discuten las causas de esta reacción. Este hecho ha retardado el desarrollo de una vacuna contra VRS, pues obliga primero a demostrar con extrema acuciosidad la inocuidad del candidato antes de seguir su desarrollo.

Existen muchos problemas para el desarrollo de una vacuna, pues la infección se presenta tempranamente en la vida, antes de los 3 meses, edad en que la inmunidad no ha madurado; la presencia de anticuerpos maternos a esa edad podría inhibir la respuesta de anticuerpos a una vacuna atenuada. La situación actual es que hay muchos candidatos de vacunas en distintas fases de desarrollo, pero muy pocos han alcanzado la fase clínica III^{63,65}. Incluso algunas estrategias se dirigen a vacunar a la embarazada, para obtener una transferencia de anticuerpos que protejan al niño por lo menos por el primer semestre de vida⁶⁶.

Se estima que no habrá alguna vacuna disponible en el mercado para prevenir la infección por VRS antes de cinco años. Además, debemos tener en perspectiva que la vacuna contra el sarampión –otro virus de la familia *Paramyxoviridae*– ha demorado cincuenta años en eliminar la infección en algunas regiones del mundo, en circunstancias que el virus deja inmunidad duradera y la vacuna es muy buena y fácil de preparar. Así, cuando aparezca la vacuna contra el VRS demorará varias décadas en lograr controlar la circulación del virus.

Bibliografía

- 1.- AVENDAÑO L F, LARRAÑAGA C, PALOMINO M A, GAGGERO A, MONTALDO G, SUÁREZ M, et al. Community and Hospital acquired Respiratory Syncytial Virus Infections in Chile. *Ped Infect Dis J* 1991; 10: 564-8.
- 2.- AVENDAÑO L F, PALOMINO M A, LARRAÑAGA C. Surveillance for Respiratory Syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4879-82.
- 3.- FINGER R, ANDERSON L J, DICKER R C, HARRISON B, DOAN R, DOWNING A, et al. Epidemic infections caused by respiratory syncytial virus in institutionalized young adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 1335-9.
- 4.- FALSEY A R, CUNNINGHAM C K, BARKER W H, KOUIDES R W, YUEN J B, MENEGUS M, et al. Respiratory Syncytial virus and Influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995; 172: 389-94.
- 5.- DOWELL S F, ANDERSON L J, GARY H E, ERDMAN D, PLOUFFE J F, FILE T M, et al. Respiratory

- syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174: 456-62.
- 6.- THOMPSON W W, SHAY D K, WEINTRAUB E, BRAMMER L, COX N, ANDERSON L J, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-86.
 - 7.- GARBINO J, GERBASE M W, WUNDERLI W, DEFFERNEZ CH, THOMAS Y, ROCHT T, et al. Lower respiratory illnesses. Improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 1197-203.
 - 8.- FALSEY A R, HENNESSEY P A, FORMICA M A, COX C, WALSH E E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749-59.
 - 9.- LEE N. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1069-77.
 - 10.- MARCOS M A, CAMPOS M, PIMAROLA T, MARTÍNEZ JA, MARTÍNEZ E, MENSA J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antiviral Therapy* 2006; 11: 351-9.
 - 11.- VAN DE POL A C, VAN LOON A M, WOLFS T F, JANSEN N J, NIJHUIS M, BRETTEL E, et al. Increased detection of Respiratory Syncytial Virus, influenza viruses, parainfluenza viruses and adenoviruses with Real-Time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2260-2.
 - 12.- WELTE T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 31: 33-47.
 - 13.- VAN KRAIJ M G, VAN ELDEN L J, VAN LOON A M, HENDRIKSEN K A, LATERVEER L, DEKKER A W, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of Real-Time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 662-8.
 - 14.- GIL R, UNDURRAGA A, SALDÍAS F, JIMÉNEZ P, BARROS M, et al. Estudio multicéntrico de factores pronósticos en adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1357-66.
 - 15.- DÍAZ A, BARRÍA P O, NIEDERMAN M, RESTREPO MI, DREYSE J, FUENTES G, et al. Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Chile. *Chest* 2007; 131:779-87.
 - 16.- JENNINGS L C, ANDERSON T P, BEYNON K A, CHUA A, LAING R T R, WEMO A R, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63:42-8.
 - 17.- LUCHSINGER V, RUIZ M, ZUNINO E, MARTÍNEZ M A, MACHADO C, PIEDRA PA, et al. Community-acquired Pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013; 68: 1000-6.
 - 18.- FALSEY A R, MCELHANEY J E, BERAN J, VAN ESSEN G A, DUVAL X, ESEN M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis* 2014; 209: 1873-8.
 - 19.- MCLELLAN J S, RAY W C, PEEPLES M E. Structure and function of RSV surface glycoproteins *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 372: 83-104.
 - 20.- SPANN K M, TRAN K C, COLLINS P L. Effect of nonstructural proteins NS1 and NS2 of human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappaB, and pro-inflammatory cytokines *J Virol* 2005; 79: 5353-62.
 - 21.- GALIANO M, LUCHSINGER V, VIDELA C, DE SOUZA L, SÁNCHEZ-PUCH S, RICARTE C, et al. Antigenic diversity within respiratory syncytial virus strains isolated in Argentina and Chile. *J Med Virol* 2005; 77: 311-6.
 - 22.- LUCHSINGER V, ELGUETA A, AVENDAÑO L F. Respiratory Syncytial Virus genomic and antigenic variants isolated in two pediatric hospitals in one season, in Chile. *J Clin Virol* 2008; 42: 260-3.
 - 23.- IMAI T, HIESIMA K, HASKELL C, BABA M, NAGIRA M, NISHIMURA M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-30.
 - 24.- KURT-JONES E A, POPOVA L, KWINN L, HAYNES L M, JONES L R, TRIPP R A, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398-401.
 - 25.- TAYYARI F, MARCHANT D, MORAES T J, DUAN W, MASTRANGELO P, HEGELE R G. Identification of nucleolin as a cellular receptor for respiratory syncytial virus. *Nat Med* 2011; 17: 1132-5.
 - 26.- STEVENSON M D, MANSBACH J M MOWAD E, DUNN M, CLARK S, PIEDRA P A SULLIVAN A F, et al. Prenatal versus postnatal tobacco smoke and intensive care use in children hospitalized with bronchiolitis *Academic Pediatrics* 2016; 16: 446-52.
 - 27.- JONES L L, HASHIM A, MCKEEVER T, COOK D G, BRITTON J, LEONARDI-BEE J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy; systematic review and meta-analysis. *Respire Res* 2011; 12: 5.
 - 28.- ZEPEDA G, DÍAZ PV, PINTO R, GAGGERO A, UASAPUD P. Seguimiento de lactantes hospitalizados por bronquiolitis por virus respiratorio sincicial: Evolución clínica, respuesta de atopia inflamatoria y marcadores. Resultados preliminares *Rev Chil Enf Respir* 2016; 32: 18-24.
 - 29.- MANSBACH J M, PIEDRA P A, STEVENSON M D,

- SULLIVAN A F, FORGEY T F, CLARK S. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation *Pediatrics* 2012; 130: 492-500.
- 30.- JOZWIK A, HABIBI M S, PARAS A, ZHU J, GUVENEL A, et al. RSV-specific airway resident memory CD8+T cells and differential disease severity after experimental human infection *Nature Commun.* 2015. 21;6:10224. doi: 10.1038/ncomms1022.
- 31.- JOHNSTON J, MAJUMDAR S R, FOX J D, MARRIE T J. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134 : 1141-8.
- 32.- VOLLING C. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 665.
- 33.- VAN ASTEN L, VAN DEN WIJNGAARD C, VAN PELT W VAN DE, KASSTEELE J, MEIJER A, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons *J Infect Dis* 2012; 206: 628-39.
- 34.- MALLOY A M, FALSEY A R, RUCKWARDT T J. Consequences of immature and senescent immune responses for infection with respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 372: 211-31.
- 35.- HASEGAWA K J, JARTTI T, MANSBACH J M, LAHAM F R, JEWELL A M, ESPINOLA J A, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity. *J Infect Dis* 2015; 211: 1550-9.
- 36.- SCAGNOLARI C, MIDULLA F, SELVAGGI C, MONTELEONE K, BONCI E, PAPOFF P, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microb Immunol* 2012; 201: 311-7.
- 37.- BRINT M E, HUGHES J M, SHAH A, MILLER C R, HARRISON L G, MEALS E A, et al. Prolonged viral replication and longitudinal viral dynamic differences among respiratory syncytial virus infected infants. *Ped Res* 2017; 82: 872-80.
- 38.- DÍAZ P V, VALDIVIA G, GAGGERO A A, BONO M R, ZEPEDA G, RIVAS M, et al. Pro-inflammatory cytokines in nasopharyngeal aspirate from hospitalized children with respiratory syncytial virus infection with or without Rhinovirus Bronchiolitis and use of the cytokines as predictors of illness severity *Medicine* 2015; 94 (39); e15122.
- 49.- TABARANI C M, BONVILLE C A, SURDEYAVARAM, BRANIGAN P, WANG D, HUANG D, et al. Novel inflammatory markers clinical risk factors and virus type associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Ped Infect Dis J* 2013; 32: e437.
- 40.- WELLIVER T P, GAROFALO R P, HOSAKOTE Y, HINTZ K H, AVENDAÑO L, SÁNCHEZ K, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocytes responses. *J Infect Dis* 2007; 195: 1126-36.
- 41.- LARRAÑAGA C L, AMPUERO S L, LUCHSINGER V F, CARRION F A, AGUILAR N V, MORALES P R, et al. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus *Ped Infect Dis J* 2009; 28:867-73.
- 42.- ABU-HARB M, BELL F, FINN A, RAO WH, NIXON L, SHALE D, et al. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis *Eur Respir J* 1999; 14: 139-43.
- 43.- GILL MA, PALUCKA AK, BARTON T, GHAFFAR F, JAFRI H, BANCHEREAU J, et al. Mobilization of plasmacytoid and myeloid dendritic cells to mucosal sites in children with respiratory syncytial virus and other viral respiratory infections *J Infect Dis* 2005; 191: 105-15.
- 44.- JOHNSON T R, MERTZ S E, GITIBAN N, HAMMOND S, LEGALLO R, DURBIN R A, et al. Role for innate IFNs in determining respiratory syncytial virus immunopathology *J Immunol* 2005; 174: 7234-41.
- 45.- PEDRAZA-SÁNCHEZ S, HISE A G, RAMACHANDRA L, ARECHAVALETA-VELASCO F, KING C I. Reduced frequency of a CD14+CD16+ monocyte subset with high toll-like receptor 4 expression in cord blood compared to adult blood contributes to lipopolysaccharides hyporesponsiveness in newborns. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20: 96-71.
- 46.- DÍAZ P V, PINTO R A, MAMANI R, UASAPUD PA, BONO M R, GAGGERO A A, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor β in infants with RS bronchiolitis. *Pediatrics* 2012; 130: 804-11.
- 47.- OHUMA E O, OKIRO E A, OCHOLA R, SANDE C J, CANE P A, MEDLEY G F, et al. The natural history of respiratory syncytial virus in a bird cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 794-802.
- 48.- LUCHSINGER V, PIEDRA P A, RUIZ M, ZUNINO E, MARTÍNEZ MA, MACHADO C, et al. Role of neutralizing antibodies in adults with community-acquired pneumonia by respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 906-12.
- 49.- OCHOLA R, SANDE C, FEGAN G, SCOTT P D, MEDLEY G F, CANE PA, et al. The level and duration of RSV specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *Plos One* 4; e 8088 doi: 10,1371.
- 50.- PONNAPPAN S, PONNAPPAN U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1551-85.
- 51.- BUSSE P J, MATHUR S K. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 690-9.
- 52.- RUSSELL C D, UNGER S A, WALTON M, SCHWARZE J. The Human Immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 481-502.

- 53.- RUCKWARDT T J, MORABITO K M, GRAHAM B S. Determinants of early immune responses to RSV infection. *Curr Opin Virol* 2016; 16: 151-6.
- 54.- MAHONY J, CHONG S, MERANTE F, YAGHOUBIAN S, SINHA T, LISLE C, et al. Development of a respiratory virus panel test for detection of twenty respiratory viruses by use of multiplex PCR and a fluid microbead based assay. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2965-70.
- 55.- JEONG J, KIM K, JEONG S, PARK J, LEE S, SEO Y. Comparison of sputum and nasopharyngeal swabs for detection of respiratory viruses. *J Med Virol* 2014; 86: 2122-7.
- 56.- PANEL RESPIRATORIO FILM ARRAY. <http://www.biomerieuxchile.cl/diagnostico-clinico/productos/biomerieux-worldwide>.
- 57.- SIMOES E A, DEVINCENZO J P, BOECKH M, BONT L, CROWE J E JR, GRIFFITHS P, et al Challenges and opportunities in developing respiratory syncytial virus therapeutics. *J Infect Dis* 2015; 211 Suppl 1:S1-S20. doi: 10.1093/infdis/jiu828.
- 58.- GIRARDI B, ASTUDILLO P, ZÚÑIGA F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 292-300.
- 59.- MOCHIZUKI H, KUSUDA S, OKADA K, YOSHIHARA S, FURUYA H, SIMÕES E A. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing: 6 Year Follow Up Study *A J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 29-38.
- 60.- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-e502.
- 61.- ANDERSON L J, DORMITZER PR, NOKES D J, RAPPUOLI R, ROCA A, GRAHAM B S. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 2: B209-15.
- 62.- KIM H W, CANCHOLA J G, BRANDT C G, PYLES G, CHANNOCK R M, JENSEN K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 422-34.
- 63.- PATH ORGANIZATION. <http://www.path.org/vaccineresources/details.php?i=1562> http://www.path.org/publications/files/CVIA_rsv_snapshot_final.pdf
- 64.- REY-JURADO E, KALERGIS A M. Immunological features of Respiratory Syncytial Virus-caused Pneumonia. Implications for vaccine design. *Int J Mol Sci* 2017, 18,556; doi10.3390/ijms18030556.
- 65.- REY-JURADO E, SOTO J, GÁLVEZ N, KALERGIS A M. A safe and efficient BCG vectored vaccine to prevent the disease caused by the human Respiratory Syncytial Virus. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017, doi 10.1080/21645515.
- 66.- GLENN G M, FRIES L F, THOMAS D N, SMITH G, KPAMEGAN H, LU H, FLYER D, et al A Randomized, Blinded, Controlled, Dose-Ranging Study of a Respiratory Syncytial Virus Recombinant Fusion (F) Nanoparticle Vaccine in Healthy Women of Child bearing Age. *J Infect Dis* 2016; 213: 411-42.

Correspondencia a:

Dra. Patricia Díaz A.

Programa de Fisiopatología, ICBM.

Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Avda. Salvador 486. Providencia, Santiago, Chile

Email: patriciadiazamor@gmail.com

Las enfermedades respiratorias del adulto mayor en Chile: un desafío a corto plazo

RICARDO SEPÚLVEDA M.*

Respiratory diseases of older adults in Chile: a short-term challenge

The older population is increasing very rapidly in Chile; every 20 years this population is growing twice. Chronic Non Communicable Disease (CNCD) will be the main health problem, not only in developed countries released World Health Organization. Preventive actions such as annual influenza vaccination, anti-pneumococcal immunization, avoidance of cigarette smoke and air pollution and swallowing disorder early recognition have proven to reduce the risk of developing low respiratory infections. The management of Asthma and COPD (frequents CNCD) in elderly populations will require a growing number of well-trained health personnel. Despite a reduction of all age cases of Community Acquired Pneumonia (CAP) in Chile, there are recognized risk factors that make the elderly population fragile. Quality standards application in patients under respiratory care have been shown to have a positive impact not only in sanitary health indicators, but in patients quality of life. This is a challenge to face right now.

Key words: Aged; respiratory tract infections; pneumonia; asthma; pulmonary disease, chronic obstructive; risk factors; quality of life.

Resumen

Chile sufre un envejecimiento acelerado de su población, por lo que la cantidad de adultos mayores se ha duplicado en los últimos veinte años. Las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas el asma bronquial y EPOC, como lo ha señalado la Organización Mundial de la Salud, aumentarán su peso sanitario relativo y por ende requerirán de equipos médicos capacitados en su manejo. Al mismo tiempo, en nuestro país se aprecia una reducción de la tasa de neumonías incluyendo a los grupos etarios más avanzados. Existen diferentes factores favorecedores de las infecciones respiratorias bajas que deben ser considerados en la prevención de estos cuadros; sobresaliendo los trastornos de la deglución, las rinopatías crónicas y factores asociados a la inmunosenescencia. Se enfatiza el valor de la inmunoprevención en esta edad y la necesidad de definir estándares de calidad para lograr impacto sanitario y mejoría de la calidad de vida de nuestros adultos mayores.

Palabras clave: Adulto mayor; enfermedades del tracto respiratorio; neumonía; asma; EPOC; factores de riesgo; calidad de vida.

Introducción

La distribución demográfica de la población chilena está cambiando en forma acelerada tal como lo ha demostrado en forma preliminar el censo nacional de 2017. En él, se observa un aumento progresivo del grupo de personas mayores tal como sucede en la mayoría de las sociedades

desarrolladas. El grupo mayor de 65 años ha llegado a constituir el 11,4% de los 17.574.014 habitantes censados, lo que representa prácticamente el doble de los censados el año 1992¹. El índice de envejecimiento (relación porcentual entre sujetos de 65 años y más y los menores de 15 años) ha aumentado de 22,3% el año 1992 hasta 56,8% en el último censo.

* Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Coordinador de la Comisión de Asma en el Adulto, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

La Segunda Encuesta Nacional de Calidad de Vida en la Vejez 2010 (SENAMA-UC) mostró que el 25% de los chilenos mayores de 65 años encuestados señalaban que en el último año habían presentado tos persistente o ahogos, 12,3% padecían de EPOC y 11% sufría de asma bronquial.

Las enfermedades respiratorias (ER) están consideradas a nivel mundial, entre las principales causas de discapacidad severa de los adultos mayores (AM), superando incluso a las producidas por los accidentes cerebrovasculares. Esto no es diferente en nuestro país, donde las ER poseen además un considerable peso sanitario en este grupo etario. De las hospitalizaciones totales de 2002 el grupo mayor de 65 años constituía el 16,7%. Al considerar sólo las hospitalizaciones por causa respiratoria (J00-J90) ya ese año, el grupo de adultos mayores mostraba un exeso comparativo del 40%. El año 2014 se mantenía aproximadamente el mismo número de hospitalizaciones totales en el país, pero la proporción de AM hospitalizados por cualquier causa se había elevado a un 20%. La proporción de ese grupo hospitalizado por causas respiratorias se elevó hasta un 30% del total.

Entre los años 2000 y 2010 se ha evidenciado a nivel nacional un aumento de la tasa de mortalidad de los mayores de 65 años, atribuida a las enfermedades bronquiales obstructivas (CIE 10 J40-J47), siendo este incremento aún más significativo en el grupo femenino que casi triplicó la tasa de los hombres por estas mismas causas². Situación inversa ha sucedido con los fallecimientos por neumonía, que han disminuido su tasa en este período desde 324/100.000 habitantes el año 2000 hasta 222/100.000 el 2010. Es decir, en nuestro país el impacto de las enfermedades respiratorias depende fundamentalmente de las enfermedades crónicas, con una disminución significativa del impacto de las infecciones.

En general al atender a los adultos mayores, se tiende a considerar principalmente su edad cronológica sin evaluar sus alteraciones funcionales, ni sus comorbilidades y menos aún sus propios deseos. Posiblemente por ello la comunidad médica conserva aún una actitud pesimista sobre el pronóstico de la mayoría de los padecimientos de los ancianos. En un estudio efectuado en pacientes portadores de EPOC hospitalizados en Unidades de Terapia Intensiva del Reino Unido³, se demostró la existencia de una gran discrepancia entre el pronóstico de sobrevida a seis meses estimada por los médicos y la acaecida en la realidad durante su seguimiento. Se evidenció en esta observación, que la edad como factor aisla-

do, poseía poca significación entre las diferentes variables que podían determinar la sobrevida de estos pacientes después de su estadía en la UTI.

Una proporción importante de las enfermedades respiratorias de los adultos mayores se asocia a los riesgos inhalatorios a los que los individuos han estado expuestos durante su vida, sobresaliendo entre ellos el hábito tabáquico, la contaminación ambiental, las infecciones respiratorias durante la infancia y los contaminantes de origen laboral. Estas condiciones, muy frecuentes en nuestras comunidades, asociadas a las comorbilidades tan propias de este grupo etario, pueden explicar la importante carga sanitaria que causa la tercera edad⁴. Debe considerarse también en las enfermedades de este grupo, el deterioro fisiológico del aparato respiratorio, la existencia de una alta frecuencia de síntomas respiratorios crónicos en la población general y el aumento proporcional de la mortalidad respiratoria que se observa en los individuos de edad avanzada en comparación con los jóvenes⁵. Las razones mencionadas hacen necesario conocer el comportamiento de las enfermedades respiratorias en el adulto mayor, sus características clínicas y los requerimientos sanitarios que ellos determinan y así evitar errores clínicos, que se producen al utilizar datos obtenidos de poblaciones jóvenes, extrapolándolos a las personas de la tercera edad⁶.

Debe agregarse a la multimorbilidad asociada a la edad, la existencia de una condición propia de la edad avanzada no frecuentemente evaluada, la inmunosenescencia que dificulta aún más el manejo de las enfermedades respiratorias en el grupo geriátrico y que ha obligado a investigar para ellos, estrategias diferentes para el manejo de las enfermedades inmunoprevenibles⁷. Durante el envejecimiento se modifican tanto la inmunidad innata como la adquirida, contribuyendo a explicar, a lo menos parcialmente, la mayor frecuencia de enfermedades infecciosas, autoinmunitarias y tumorales tan propias de esta etapa de la vida.

El envejecimiento acelerado sufrido en los últimos años por la población, ha determinado un desplazamiento de las afecciones respiratorias infecciosas por las enfermedades crónicas no transmisibles, influyendo en el deterioro de la calidad de vida, la carga sanitaria y en las cifras de mortalidad de nuestro país. En la Figura 1 se compara la mortalidad por neumonía y enfermedades respiratorias crónicas en el último decenio).

En esta publicación, haremos un análisis de los factores que influyen en las enfermedades respiratorias de la tercera edad, las políticas sanitarias implementadas y su evolución en el último decenio.

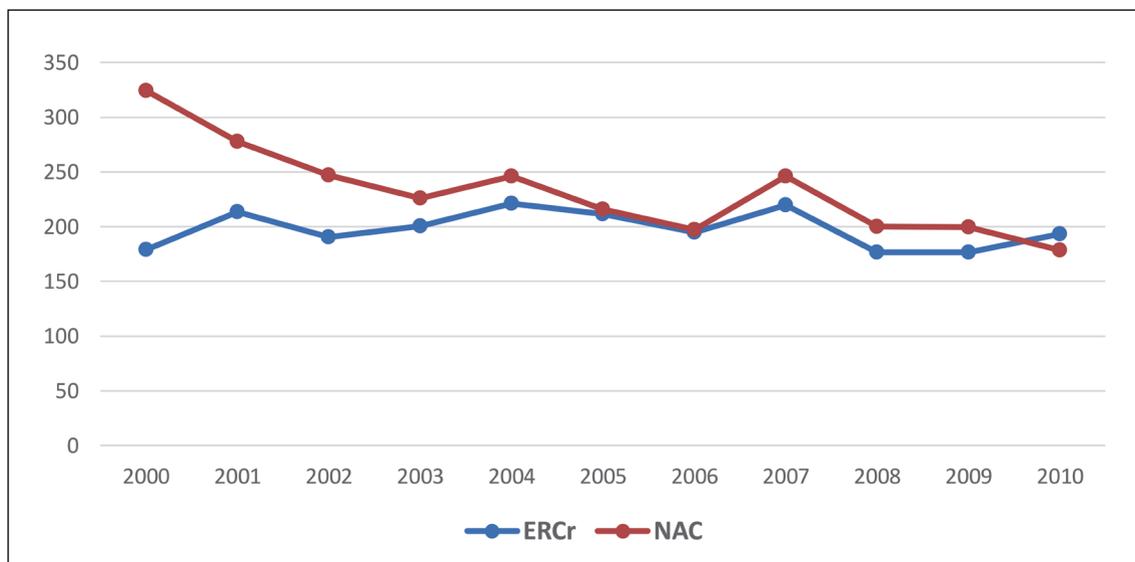


Figura 1. Comparación de la mortalidad por neumonía y enfermedades respiratorias crónicas (ERCr) en el período 2000-2010. Departamento de Estadísticas e Información de Salud (NAC). Ministerio de Salud, Chile.

El envejecimiento se acompaña de un aumento de la rigidez de la caja torácica, pérdida de la fuerza de retracción elástica pulmonar y disminución de la fuerza de los músculos respiratorios. Ello determina una reducción tanto de los flujos como de los volúmenes pulmonares, un aumento del volumen residual y de la ventilación frente al ejercicio⁸. Si a esto se agrega la frecuente aparición de disnea en esta edad asociada a la pérdida de masa muscular, sedentarismo, alteraciones cardiovasculares subclínicas, alteraciones metabólicas, anemia, entre otras; se hace aún más difícil la interpretación de los valores espirométricos en estos pacientes. Por ello no es infrecuente que se catalogue como anormal un estudio funcional respiratorio de un adulto mayor sintomático si se le compara con una tabla de referencia construida en base a una población que no incluye un número representativo de sujetos de su grupo etario. De este modo puede atribuírsele al sistema respiratorio las limitaciones del paciente, sin buscar su causalidad en alteraciones de otros órganos o sistemas que pudieran ser tratadas en forma eficiente al ser identificada su responsabilidad causal.

La nariz en el adulto mayor presenta alteraciones fisiológicas y estructurales; debilitamiento del cartílago nasal, atrofia de su mucosa y modificación de sus secreciones, por lo que es frecuente la aparición de obstrucción nasal, prurito, descarga posterior, anosmia, rinorrea e infecciones repetidas⁹. Estas alteraciones suelen determinar un deterioro de la calidad de vida que incluso puede ser más significativo que la obstrucción

bronquial. Con frecuencia se asocian estos síntomas con una posible causa alérgica y por ende se tiende a prescribir con innecesaria frecuencia fármacos antihistamínicos o corticoides tópicos sin considerar sus potenciales efectos colaterales sobre todo en este grupo etario. La rinitis crónica de la tercera edad puede contribuir al desarrollo de respiración bucal, anosmia y ageusia que suelen ser factores adyuvantes de los trastornos alimentarios frecuentes a esta edad. También la descarga posterior puede asociarse con bronquitis aspirativas secundarias e incluso se ha demostrado que la persistencia de esta alteración impide el control adecuado del asma bronquial. En un grupo de adultos mayores de 65 años que residían en 21 centros de larga estadía¹⁰, el 22% declaraba poseer síntomas de rinosinusopatía crónica. Es decir, los trastornos rinosinuales de esta población son frecuentes y deben ser especialmente considerados si se quiere lograr resolver los problemas respiratorios que alteran la calidad de vida de esta población.

La deglución es un complejo mecanismo neuronal que requiere para su buen funcionamiento una eficiente interacción entre la vía respiratoria y la digestiva. Necesita coordinar impulsos sensitivos, motores y nociocéptivos, tanto de la orofarinx como de la laringe utilizando para esto los nervios craneales V, VII, IX, X, como vía aferente hacia el SNC, lugar donde interactúan con otros impulsos provenientes de la corteza cerebral. Alteraciones de este circuito, que suele deteriorarse al avanzar los años o como secuelas

de enfermedades cerebrovasculares, determinan que la disfagia sea también un síntoma frecuente a esta edad, y en pacientes que han padecido accidente vascular encefálico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer e incluso en los mayores de 70 años sin esas patologías (presbifagia). Esto se ha demostrado en repetidas oportunidades en residentes de hogares de ancianos¹¹. En general, esta alteración de la deglución es subestimada, a pesar de ser responsable de problemas respiratorios y nutricionales significativos en este grupo etario.

Los trastornos de la deglución contribuyen al desarrollo de la neumonía aspirativa, complicación severa y frecuente en los gerontes cuando no es identificada oportunamente y no se toman las medidas preventivas requeridas. Este trastorno funcional, debe ser investigado dirigidamente cada vez que se atiende a un paciente mayor y se pretende prevenir las importantes complicaciones asociadas a la aspiración de alimentos o secreciones de la cavidad oral. La observación directa de la deglución ininterrumpida de un vaso de agua, es un método sencillo y eficiente para evaluar esta alteración cuando ella se sospecha. La aparición coincidente de tos o de un trastorno de la fonación posterior debe ser considerado confirmatorio de la sospecha clínica¹².

La neumonía aspirativa, es un cuadro de alta ocurrencia en este grupo etario, y si bien no se dispone de datos de su incidencia poblacional, se ha demostrado que ella se asocia con el envejecimiento y con la presencia de enfermedades subyacentes. En residentes de hogares de ancianos portadores de trastornos de la deglución, su frecuencia puede llegar al 50% en el primer año de estadía, con una mortalidad sobre el 45%¹³. En un estudio consecutivo de pacientes mayores de 70 años hospitalizados por neumonía en una unidad geriátrica, el 55% de ellos presentaba signos clínicos de disfagia orofaríngea. Se concentraba en los de edad más avanzada, y ellos poseían comparativamente una menor capacidad funcional, mostraban peor estado nutricional y poseían un índice de Fine de severidad de la neumonía más alto. Su mortalidad era significativamente más elevada a los 30 días y al año de seguimiento después de ocurrida la neumonía¹⁴. Así, la disfunción orofaríngea es muy frecuente en adultos mayores y es un factor de gravedad en la neumonía de este grupo etario.

De un modo similar, alteraciones de los mecanismos de defensa, tales como abolición de la tos, la reducción de la limpieza faríngea, el aumento de la colonización orofaríngea y la debilidad del sistema inmunitario muchas veces

asociado a la desnutrición y comorbilidades, contribuyen al aumento de la frecuencia de las neumonías en este grupo etario, sobre todo en quienes poseen riesgo tabáquico y cavidad oral en malas condiciones.

Los principales microorganismos aislados en las neumonías aspirativas adquiridas en la comunidad son el *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y se agregan los bacilos gramnegativos en las neumonías nosocomiales¹⁵. El *S. pneumoniae*, continúa siendo uno de los principales agentes patógenos en el grupo de pacientes de edad avanzada y en los portadores de condiciones clínicas asociadas a déficit inmunitarios que requieren hospitalización. Esta bacteria es responsable de un número considerable de fallecimientos en nuestro país tal como en el resto del mundo¹⁶. Por ello las infecciones neumocócicas han sido identificadas como un problema importante de salud pública y varias organizaciones internacionales han planteado la utilización de la vacuna antineumocócica en los adultos pertenecientes a esos grupos de riesgo. Actualmente existen dos vacunas antineumocócicas, la vacuna conjugada (7, 10 y 13 valentes) de uso preferencial en niños, y la vacuna polisacárida 23 valente para ser usada en grupos de riesgo y adultos mayores. Se estima que esta última es capaz de conferir una protección de 50 a 60% durante cinco años a estos dos grupos.

Si las infecciones respiratorias bajas son importantes en el adulto mayor, tanto más son las enfermedades respiratorias crónicas, sobresaliendo por su frecuencia el asma bronquial y la EPOC.

¿Se aplican las guías de práctica clínica en forma similar en este grupo etario a como se hace en el adulto joven? ¿Qué limitaciones tenemos en la práctica clínica para diferenciarlas? Las Guías GOLD 2017 fueron explícitas en señalar que el diagnóstico de EPOC se basa en la "existencia de síntomas respiratorios y obstrucción bronquial persistente debidas a alteraciones bronquiales y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases dañinos". Los síntomas respiratorios son frecuentes en el adulto mayor por múltiples causas, y la demostración de obstrucción bronquial requiere de la aplicación de una espirometría de limitada utilización en nuestro medio más aún en los sujetos mayores. Esto explica el elevado subdiagnóstico de esta frecuente condición. A lo largo de nuestro país poseemos en la mayoría de los Centros de Salud Familiar, la amplia disponibilidad de espirómetros, sin embargo, aún su utilización es limitada. No es posible confirmar el diagnóstico

de EPOC y menos aún hacer diagnóstico diferencial con asma en el adulto mayor sin disponer de los valores espirométricos. Este es un estándar mínimo de calidad en el diagnóstico de la EPOC.

El asma bronquial con frecuencia ha sido considerada una enfermedad de individuos jóvenes. Sin embargo, las consultas por crisis bronquiales obstructivas reversibles en los mayores de 65 años son de alta frecuencia, y las hospitalizaciones con este diagnóstico son más frecuentes que en los menores de esa edad. La afirmación que la “EPOC es enfermedad de individuos mayores y el asma sólo de los jóvenes”, es otro de los mitos que ha impedido a muchos adultos mayores gozar de una mejor calidad de vida al lograr un control adecuado de su asma bronquial.

Bibliografía

- 1.- RESULTADOS DEFINITIVOS DEL CENSO 2017. Instituto Nacional de Estadísticas. Disponible en: www.inec.cl
- 2.- WILDMAN MJ, SANDERSON C, GROVES J, REEVES BC, AYRES J, HARRISON D, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *Brit Med J* 2007; 335: 1132.
- 3.- ESTADÍSTICAS DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS 2010. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: www.minsal.cl
- 4.- MALLET L, SPINEWINE A, HUANG A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185-91.
- 5.- MURRAY CJ, LÓPEZ AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.
- 6.- PELLEGRINO R¹, VIEGI G, BRUSASCO V, CRAPO RO, BURGOS F, CASABURI R, et al. Interpretative strategies for lung function test. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
- 7.- DEL GIUDICE G, GORONZY JJ, GRUBECK-LOEBENSTEIN B, LAMBERT PH, MRKVAN T, STODDARD JJ, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. *NPJ Aging Mech Dis* 2017; 4: 1.
- 8.- STANOJEVIC S, WADE A, STOCKS J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Resp J* 2010; 36: 12-9.
- 9.- PINTO JM, JESWANI S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 (1): 10.
- 10.- MENDES A, PAPOILA AL, CARREIRO-MARTINS P, BONASSI S, CAIRES I, PALMEIRO T, et al. The impact of indoor air quality and contaminants on respiratory health of older people living in long-term care residences in Porto. *Age Ageing* 2016; 45: 136-42.
- 11.- CLAVÉ P, VERDAGUER A, ARREOLA V. Oral-pharyngeal dysphagia in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 742-8.
- 12.- DEPIPPA KL, HOLAS MA, REDING MJ. Validation of 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992; 49: 1259-61.
- 13.- COOK IJ, KAHRILAS PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 455-78.
- 14.- CABRE M, SERRA-PRAT M, PALOMERA E, ALMIRALL J, PALLARES R, CLAVÉ P. Prevalence and prognostic implicacions of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010; 39: 39-45.
- 15.- ALMIRALL J, CABRÉ M, CLAVÉ P. Aspiration pneumonia. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 424-32.
- 16.- 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 373-84.
- 17.- NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Published 29 November 2017. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng80.

Correspondencia a:

Dr. Ricardo Sepúlveda M.
Santa Magdalena 75 Oficina 701,
Comuna de Providencia, Santiago, Chile.
Email: ricardolsepulveda2511@gmail.com

Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular

FELIPE A. BEÑALDO F.*, JAVIERA C. FERRADA D.*,
SEBASTIÁN CASTILLO G.* y GERMÁN EBENSPERGER D.*

Regulatory Mechanisms of neonatal pulmonary vascular tone. A molecular perspective

The extrauterine-milieu adaptation includes a considerable increase in PaO₂, that specifically induces structural and vasoactive changes at pulmonary circulation. Such changes transform a poor irrigated circulation into a circulation that receive ~100% of neonatal cardiac output, supporting the normal alveolar-capillary gas exchange. Local regulation of basal neonatal pulmonary circulation is maintaining by a delicate equilibrium between vasoconstrictor and vasodilator agents. This equilibrium, allows to maintain the pulmonary circulation as an hemodynamic system with a high blood flow and a low vascular resistance. Vasoconstrictors action allows actin and light-chain myosin interaction. Two main pathways induced this effect in smooth muscle cell: a) a calcium dependent pathway, that increases intracellular calcium, facilitating actin – myosin binding, and b) the independent calcium pathway, which achieves through consecutive phosphorylation reactions sensitize the proteins involved, promoting the binding of actin and light-chain myosin. These actions are mediated by agonists produced mainly in the pulmonary endothelium, such as endothelin-1 and thromboxane, or by agonists from other cell types such as serotonin. Vasodilator agents regulate the vasoconstrictor response, mainly by inhibiting signals that induce calcium-independent vasoconstriction, through activation of protein kinases, which in turn will inhibit the function of ROCK kinase, one of the last effectors of vasoconstriction before formation of the actin and light-chain myosin binding. This review will focus on describing these mechanisms of primal importance in the first hours of our lives as independent individuals.

Key words: Humans; new born; pulmonary circulation; vasoconstrictor agents; vasodilator agents.

Resumen

La adaptación al medio extrauterino incluye un aumento considerable de la PaO₂, que induce especialmente cambios estructurales y vasoactivos en la circulación pulmonar, que llevarán a una circulación previamente pobremente irrigada, a recibir ~100% del gasto cardíaco del recién nacido, permitiendo el normal intercambio gaseoso. La regulación local de la circulación arterial pulmonar neonatal basal, es mantenida por un delicado equilibrio entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores. Este equilibrio, permite mantener la circulación pulmonar como un territorio de gran flujo sanguíneo y baja resistencia. La acción de los vasoconstrictores permite la formación de las interacciones entre actina y la cadena liviana de la miosina, esta es inducida en la célula muscular lisa principalmente por dos vías: a) dependiente de calcio, que consiste en aumentar el calcio intracelular; facilitando finalmente la unión de actina y miosina, y b) independiente de calcio, la cual a través de consecutivas fosforilaciones logra sensibilizar a las proteínas involucradas promoviendo la unión de actina y miosina. Estas acciones son mediadas por agonistas generados principalmente en el endotelio pulmonar, como endotelina-1 y tromboxano, o por agonistas provenientes de otros tipos celulares como la serotonina. Los agentes vasodilatadores regulan la respuesta vasoconstrictora, principalmente inhibiendo la señalización que induce la vasoconstricción independiente de calcio, a través de la activación de proteínas quinasas que inhibirán la función de la ROCK quinasa, uno de los últimos efectores de la vasoconstricción antes de la formación de la unión de actina y miosina. Esta revisión describe estos mecanismos de primordial importancia en las primeras horas de nuestra vida como individuos independientes.

Palabras clave: Seres humanos; recién nacido; circulación pulmonar; agentes vasoconstrictores; agentes vasodilatadores.

* Unidad de Fisiología y Fisiopatología Perinatal, Programa Fisiopatología, Instituto Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Campus Oriente, Universidad de Chile.

Glosario de abreviaturas utilizadas en este artículo

5HT	: Serotonina
AA	: Ácido araquidónico
AC	: Adenilato ciclasa
AMPc	: Adenosina-monofosfato cíclico
Arg-2	: Arginasa-2
CaMq	: Complejo Ca ²⁺ y calmodulina
cGMP	: Guanosín monofosfato cíclico
CML	: Células musculares lisas
CO	: Monóxido de carbono
CPI-17	: <i>C-kinase-activated protein phosphatase-inhibitor</i>
CRF	: Capacidad residual funcional
DAG	: Diacilglicerol
eNOS	: Enzima NO sintasa endotelial
ET-1	: Endotelina-1
Gαs	: Proteína G estimuladora alfa ligante de guanosina
H ₂ O ₂	: Peróxido de hidrógeno
H4B	: Tetrahidrobiopterina
HO	: Hemoxigenasa
iNOS	: Enzima NO sintasa inducible
IP3	: Inositol trifosfato
MLC	: Cadena liviana de la miosina (MLC: <i>myosin light chain</i>)
MLCK	: Cadena ligera o liviana de miosina quinasa
MLCP	: Fosfatasa de la cadena liviana de la miosina
MYPT1	: <i>Myosin phosphatase targeting protein</i>
nNOS	: Enzima NO sintasa neuronal
NO	: Óxido nítrico
NOS	: Enzima NO sintasa
PGI ₂	: Prostaciclina
PIP2	: Fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato
PKA	: Proteína quinasa A
PKG-1	: Proteína Quinasa dependiente de cGMP
PLA2	: Fosfolipasa A ₂
PLB	: Fosfolamban
PLC	: Fosfolipasa C
QCLM	: Quinasa de la cadena liviana de miosina
ROCK	: Quinasa de Rho A
RYR	: Canales receptores de rianodina
SERCA	: <i>Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase</i>
sGC	: Guanilato Ciclasa Soluble
SOCE	: <i>Store Operated Calcium Entry</i>
STIM	: Moléculas de interacción estromal
TRPC	: <i>Transient Receptor Potential Cation Channel</i>
TxA ₂	: Tromboxano A ₂
TXS	: Tromboxano sintasa

Introducción

Durante la vida intrauterina, la circulación pulmonar fetal está caracterizada por una resistencia vascular alta y un flujo sanguíneo pulmonar bajo, de tal manera que solo alrededor del 10% del gasto cardiaco combinado fluye a través de los pulmones, mientras el intercambio gaseoso de la sangre fetal se realiza en la placenta¹. El bajo flujo sanguíneo pulmonar y la elevada resis-

cia vascular pulmonar fetal dependen de varios factores tales como: la alta presión extraluminal alrededor de la vasculatura pulmonar, debido a que los pulmones están llenos de líquido; un contenido relativamente bajo en sustancias vasodilatadoras, como lo son el óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂), y particularmente por la baja presión de oxígeno (PO₂ 12-15 mmHg a nivel del mar) en la circulación fetal^{2,3}.

La transición neonatal desde la vida fetal hacia los primeros días de vida está determinada por cambios fisiológicos importantes en las funciones hemodinámicas iniciadas por el trabajo de parto, la ventilación pulmonar, y el pinzado del cordón umbilical, pero muy especialmente por el aumento de la PO₂ en los alvéolos y en la sangre pulmonar⁴. La eliminación y absorción de líquidos pulmonares y la ventilación, son claves no solo para el establecimiento de la capacidad residual funcional (CRF), que permite evitar el colapso alveolar, sino también y especialmente para el descenso de la resistencia vascular pulmonar.

La circulación pulmonar se transforma rápidamente, de un sistema de bajo flujo y alta resistencia, a uno de alto flujo y baja resistencia, produciéndose el cierre funcional de las comunicaciones anatómicas como el *ductus arteriosus* y el *foramen ovale*. Estos eventos, pero muy en particular el incremento de la PO₂, generan aumentos en la expresión y la actividad de mecanismos de señalización de un número de moléculas vasodilatadoras como PGI₂ y NO, y una disminución de mecanismos vasoconstrictores como endotelina-1 (ET-1) y el factor activador de plaquetas^{3,5,6}. Conjuntamente, se produce un notable remodelamiento fisiológico de la estructura de las arterias pulmonares, cuya principal característica es el adelgazamiento de la pared arterial pulmonar, como resultado de una disminución en el número de células de músculo liso arterial pulmonar, y un aplanamiento de las células endoteliales pulmonares, entre otros mecanismos^{3,7,8}.

El tono vascular pulmonar basal es regulado por un delicado equilibrio entre agentes vasoconstrictores (ET-1, Serotonina y tromboxano) y agentes vasodilatadores (NO, CO, cGMP, PGI₂). En esta revisión, profundizaremos en los mecanismos moleculares que participan en la regulación local del tono vascular pulmonar neonatal.

Aspectos básicos de la vasoconstricción.

Se define la contracción de los vasos sanguíneos como la disminución del lumen vascular, mediante la formación del puente entre las fibras

de actina y la cadena liviana de la miosina en las células musculares lisas (CML), y que es regulada mediante la activación de receptores ubicados en las células endoteliales o las CML. Los factores que participan en estimular la vasoconstricción pueden ser de distintas naturalezas u orígenes, por ejemplo, pueden ser físicos por estimulación directa de las células endoteliales (*shear stress* o deformación por el esfuerzo), o químicos donde se estimulan los receptores de la célula muscular lisa (serotonina, tromboxano y endotelina).

Vasoconstricción dependiente de calcio

La contracción de las CML depende de la fosforilación de la cadena liviana de miosina, proceso que le permitirá la interacción con los filamentos de actina⁹. La quinasa de la cadena liviana de miosina (QCML) es una enzima dependiente de Ca^{2+} y calmodulina (formación del complejo CaMq), y esta podría activarse con cualquier estímulo que promueva un aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} (10).

La activación de los receptores de agonistas pro-vasoconstrictores, inducen la activación de las proteínas G y estas a su vez, activan las fosfolipasas, formándose PIP_2 , (fosfatidil inositol 4,5-bifosfato) a partir del cual se formarán IP_3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol). El aumento en la producción de IP_3 , permitirá que se una a su receptor, presente en canales de calcio en el retículo sarcoplásmico, liberando este ión hacia el compartimiento intracelular. El aumento de calcio es detectado por calmodulina, formando el complejo Ca-calmodulina. Este complejo, actuará de dos maneras: 1) Activando la quinasa de la cadena liviana de la miosina (QCML), fosforilando a la cadena liviana de la miosina y generando la interacción de miosina con actina, produciendo finalmente la vasoconstricción; 2) Activando a enzimas que mantienen inhibida la acción de la miosina ATPasa en concentraciones bajas de Ca^{2+} , por lo que se libera la inhibición de la miosina ATPasa y se facilita la generación de puentes entre actina y miosina¹⁰ (Figura 1).

En la membrana del retículo sarcoplásmico se encuentran las moléculas de interacción estromal (*STIM*), moléculas encargadas de detectar el vaciamiento de calcio reticular. Cuando el Ca^{2+} reticular es liberado por algún estímulo, *STIM* oligomeriza y transloca hacia las zonas *punctae* del retículo, permitiendo así una interacción con la membrana plasmática de la CML. Esta acción permitirá la unión física con homo o heterotrámeros de TRPC (*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C*) u ORAI (término

de la mitología griega que significa ‘el guardador de llaves’), gatillando la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hacia el intracelular, proceso conocido como “entrada de calcio operada por depósito” (SOCE, del inglés *Store Operated Calcium Entry*)^{11,12}(Figura 1).

Por otra parte, el aumento de Ca^{2+} intracelular participa en la activación de enzimas quinasas, a través de proteína quinasa C, que fosforilan enzimas fosforiladoras (CPI-17), que a su vez también puede ser fosforilada por ROCK, (quinasa de RhoA) amplificando y prolongando la señalización. CPI-17 fosforila a la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina (MLCP) en la unidad catalítica de MYPT1 (*myosin phosphatase targeting protein*), inhibiendo su efecto fosfatasa y generando vasoconstricción^{9,13,14}. Otra vía de aumento de calcio intracelular son los canales de calcio sensibles a voltaje, tipo L y T. La apertura de estos canales dependerá de cambios en el potencial de membrana. Específicamente, cualquier estímulo que genere una despolarización de la membrana plasmática, permitirá la apertura de estos canales, gatillando así la entrada de calcio del espacio extracelular al intracelular¹⁵.

Los canales receptores de rianodina (RyR) se encuentran en la membrana del retículo sarcoplásmico, estos canales detectan el aumento de Ca^{2+} intracelular generado por los mecanismos anteriormente descritos, y liberan Ca^{2+} al intracelular desde el retículo sarcoplásmico, por lo que contribuyen al incremento de Ca intracelular en zonas específicas de la CML y durante breves momentos (*Ca spark o centelleo de calcio*), el mecanismo de apertura de estos canales es mediante fosforilación por quinasas (PKA), las que a su vez son activadas por proteínas G. Por último, la bomba Ca-ATPasa SERCA (*sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*), que hace que ingrese Ca^{2+} al interior del retículo sarcoplásmico, se encuentra inhibida por fosfolamban, manteniendo los niveles de calcio intracelular altos¹⁶. La actividad de la SERCA2a está bajo el control de una fosfoproteína de 52 aminoácidos, asociada a la membrana del retículo sarcoplásmico, denominada fosfolamban (PLB). En su estado desfosforilado, fosfolamban inhibe a la SERCA2a y el transporte de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplásmico.

Mecanismo independiente de calcio

En condiciones de concentración de calcio intracelular constante, la vasoconstricción de la célula muscular lisa está asociada a una sensibilización al calcio, que es un importante factor en la respuesta constrictora, pues se asocia a muchos

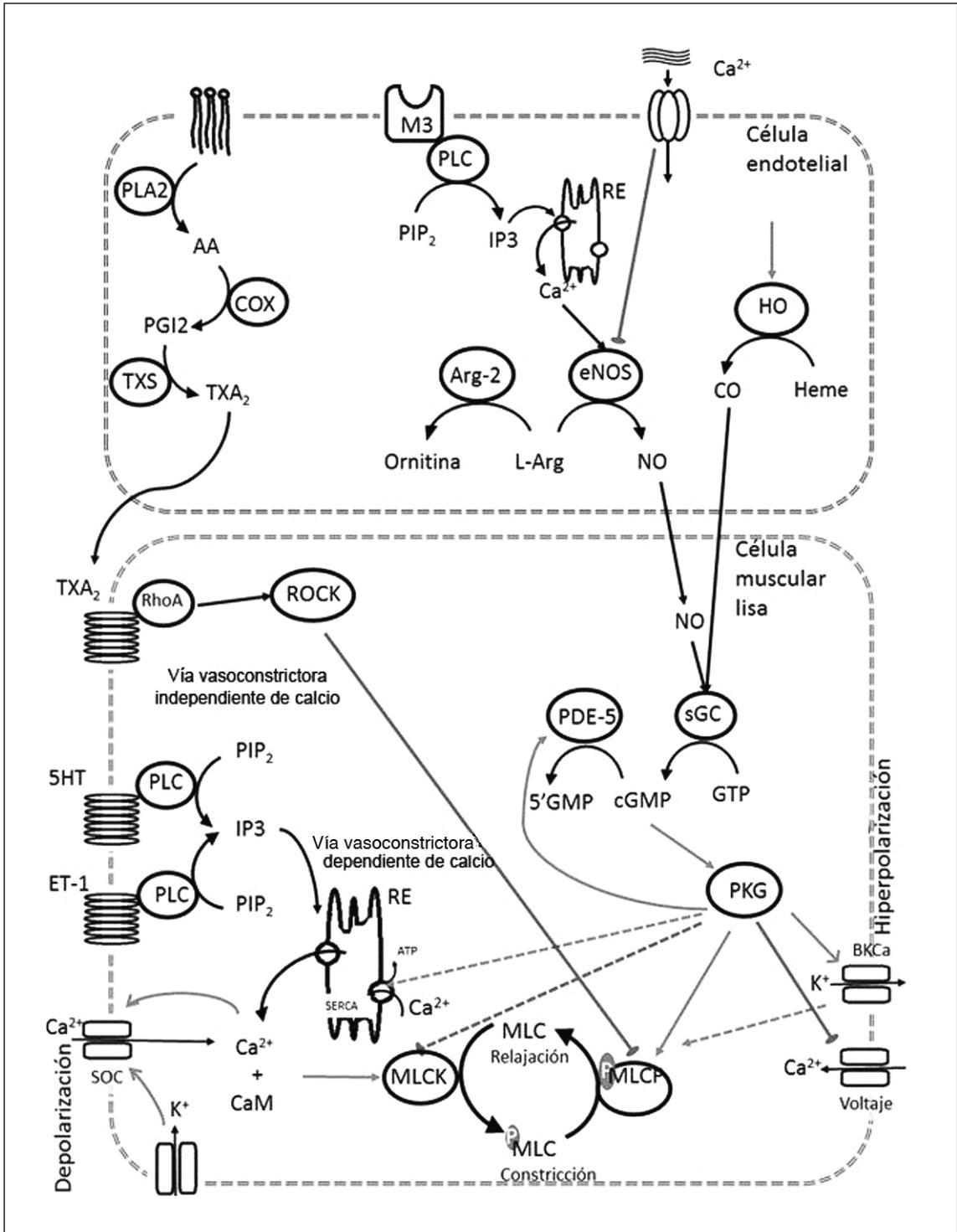


Figura 1. Esquema de las principales vías vasoconstrictoras y vasodilatadoras que gobiernan el tono vascular pulmonar neonatal (ver texto). *Abreviaturas:* M3: Receptor muscarínico M3; PLA: fosfolipasa A; PLC: fosfolipasa C; AA: ácido araquidónico; COX: ciclo-oxigenasa; PGI₂: prostaciclina; TXS: Tromboxano sintasa; TXA₂: Tromboxano A₂; PIP₂: fosfoinositol bifosfato; IP₃: Fosfoinositol trifosfato; RE: retículo endoplásmico; eNOS:NO sintasa endotelial; HO: Hemo-oxigenasa; L-Arg: L- arginina. SHT: Serotonina; ET-1: endotelina 1; SOC: *store operated channel*; ROCK: quinasa de RhoA, CaM: calmodulina; SERCA: *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase*; MLCK: cadena ligera de miosina quinasa; MLC: cadena liviana de miosina; MLCP: fosfatasa de la cadena liviana de miosina; PDE-5: fosfodiesterasa 5; sGC: guanil ciclasa soluble; cGMP: Guanosín Monofosfato cíclico, GTP: guanosín trifosfato; PKG: Proteína Quinasa dependiente de cGMP; BKA: Canal de potasio dependiente de calcio de gran conductancia.

agonistas y a proteínas quinasas que median esta respuesta. Este mecanismo es comandado por la fosforilación de la cadena liviana de la miosina (MLC: *myosin light chain*), al existir una unión entre receptores transmembrana de agonistas vasoconstrictores ligados a proteínas G y distintos agentes vasoconstrictores, tales como endotelina (ET-1) y sus receptores en células musculares lisas, tromboxano (TxA₂) y Serotonina (5HT), entre otros³.

La vasoconstricción independiente de calcio, al igual que la dependiente, involucra proteínas G, las que activan enzimas RhoA-GTPasas, que inducen la activación de las enzimas ROCK, que son una familia de serina/treonina quinasas, que participa en la fosforilación de distintas proteínas, que regulan la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas pulmonares, dentro de estas proteínas, ROCK fosforila a CPI-17, que es una proteína inhibitoria endógena de la fosfatasa de la miosina. La CPI-17 se une a la unidad catalítica de MYPT1, inhibiendo a MYPT1, específicamente, fosforila a MYPT1 en dos treoninas, afectando la unidad regulatoria y por ende la desfosforilación de MLC, manteniendo la vasoconstricción^{14,17,18}.

Los receptores, de los agonistas vasoconstrictores, de las células musculares se encuentran unidas a fosfolipasa C (PLC) o al homólogo de la familia génica Ras. Las proteínas Ras son una parte de una gran familia de GTPasas. En los seres humanos, la superfamilia Ras se divide en 6 subfamilias: Ras, Rho, Arf, Rab, Ran y Rad. En este caso se trata del miembro A (RhoA) dependiendo del agonista a unir, en el caso de la Endotelina (ET-1) los receptores son ETA y ETB y están ligados a una PLC al igual que los receptores de Serotonina (5HT) 5HT1B/D, 5HT2A y 5HT2B que están ligados a una PLC^{19,20} (Figura 1).

Agonistas vasoconstrictores

Los principales agentes vasoconstrictores de la circulación pulmonar neonatal son endotelina-1 (ET-1), serotonina (5-HT) y tromboxano. La endotelina-1, es un potente vasoconstrictor, de naturaleza polipéptica, de 21 aminoácidos producido principalmente por las células endoteliales³. Además, ET-1 presenta propiedades mitogénicas e hipertróficas, a través de estimular la proliferación, migración, contracción, remodelamiento de la matriz extracelular y la secreción de factores de crecimiento y mediadores inflamatorios en las células musculares lisas³. Ejerce su efecto de una manera autocrina y paracrina a través de la activación de sus dos subtipos de receptores, ETA y ETB. Ambos receptores perte-

necen a la gran familia de receptores transmembrana acoplados a proteínas G. Los receptores ETA están altamente expresados en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, mientras que los receptores ETB son los predominantes en las células endoteliales, y ambos receptores exhiben roles fisiológicos relativamente distintos. La activación de receptores ETA por ET-1 contribuye a la vasoconstricción, estimulando ambas vías de la contracción, la dependiente y la independiente de calcio, además estimula el crecimiento y la adhesión celular, mientras que la unión de ET-1 a ETB lleva a una vasodilatación por liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina, induciendo la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio³.

La serotonina (5-HT), tiene un importante papel en el período fetal en la mantención de la resistencia vascular pulmonar elevada²¹, y posterior al nacimiento sus niveles disminuyen^{21,22}. La respuesta celular de 5HT es a través del aumento de la actividad de la PLC acoplada a proteína Gq, produciendo diacilglicerol e inositol 1,4,5 - trifosfato (IP₃)²³. IP₃ se une a receptores específicos del retículo endoplásmico, produciendo la liberación de calcio (Ca²⁺) aumentando la concentración del calcio citosólico ([Ca²⁺]_i). Este aumento de [Ca²⁺]_i junto a diacilglicerol activan a la proteína quinasa C (PKC), que fosforila proteínas específicas^{23,24} (Figura 1).

El tromboxano A₂ (TxA₂) es un prostanoides inestable, metabolito del ácido araquidónico (AA)²⁵. Puede ser producido en el endotelio por acción de la enzima tromboxano sintasa (TXS), y activa los receptores de tromboxano A₂ en la membrana del músculo liso. Estos, se encuentran unidos a una molécula de RhoA, esta última es la que activa la Rho Quinasa (ROCK), que a su vez fosforila la MLCK (quinasa de la cadena ligera o liviana de miosina), activándola e induciendo finalmente la vasoconstricción^{19,20}. Además, la cascada de señalización mediada por tromboxano se inicia con la unión al receptor específico de membrana acoplado a proteína G, que induce la ruptura del fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato, vía fosfolipasa C (PLC), generando inositol trifosfato (IP₃), y continuando a través de la vía dependiente de calcio. La acción de la PLC origina también la producción de diacilglicerol (DAG), el cual activa a la proteína quinasa C (PKC). Las vías de activación mediadas por Ca²⁺ y por proteína quinasa (PKC) actúan de modo sinérgico, produciendo efectos en términos de activación celular y consecuentemente en la contracción del músculo liso vascular²⁵ (Figura 1).

Aspectos básicos de la vasodilatación.

La relajación del músculo liso permite el aumento del radio del lumen de los vasos sanguíneos. Esta relajación ocurre ya sea como resultados de la remoción del estímulo contráctil, es decir, iniciar la salida del intracelular del Ca^{2+} , hacia el extracelular o al retículo sarcoplásmico, o por una acción directa que inhiba el mecanismo contráctil, o sea, inhibiendo la señalización que finalmente fosforilará la MYPT1, “deteniendo” así la vasoconstricción. En otras palabras, sin importar cuál de los dos sea el involucrado, el proceso de relajación requiere de una disminución del $[\text{Ca}^{+2}]_i$, y un aumento en la actividad de la fosfatasa de la cadena liviana de miosina (MLCP).

Dentro de los agentes vasodilatadores más importantes en el período neonatal, encontramos el óxido nítrico (NO), gasotransmisor producido en el endotelio, por la enzima NO sintasa (NOS). Se conocen tres isoformas de NOS, inducible (iNOS), endotelial (eNOS) y neuronal (nNOS). La eNOS es el regulador más importante en la producción de NO en la circulación pulmonar perinatal³. La eNOS cataliza la oxidación de L-arginina a L-citrulina, que involucra la activación de una molécula de oxígeno (O_2) gracias a la presencia de tetrahidrobiopterina (H4B), que al ser reducida permite la formación de NO, este gas difunde a la vecina célula muscular lisa, donde estimula a la Guanilato Ciclasa Soluble (sGC) catalizando la producción de Guanosín Monofosfato cíclico (cGMP), el segundo mensajero predominante en la vía vasodilatadora (28,29). En el endotelio vascular, la Arginasa-2 (Arg-2), compite con la NOS por la L-Arginina, y un predominio de la función arginasa, se asocia con disfunción endotelial²⁶. Además, la función endotelial durante los primeros días de vida parecería no ser óptima, pues la respuesta a metacolina -un análogo no hidrolizable de acetilcolina- mediante la activación de los receptores muscarínicos de la célula endotelial es baja en recién nacidos sanos^{27,28} (Figura 1).

Otro gasotransmisor que activa la sGC es el monóxido de carbono (CO), aunque de manera menos potente que la activación por NO. Este transmisor es sintetizado por la Hemoxigenasa (HO)^{29,30}. La HO es una enzima microsomal con tres isoformas diferentes, HO-1 es inducida frente a estímulos tales como radiación ultravioleta, peróxido de hidrógeno (H_2O_2), hipoxia, pro-oxidantes, inflamación, metales pesados y NO^{30} , la HO-2, está normalmente expresada en las capas endoteliales y musculares de los vasos sanguíneos y generan CO que modula el tono vascular bajo

condiciones fisiológicas, HO-3, comparte una considerable homología con HO-2, aún no tiene una función claramente descrita³⁰ (Figura 1).

La generación de cGMP es mediada por isoformas de la enzima sGC y Guanilato Ciclasa particulada (pGC)^{3,31}. La pGC es estimulada por péptidos natriuréticos³¹, mientras que, la sGC es estimulada por NO y CO. La sGC puede existir en dos formas distintas, la forma nativa o reducida, contenedora del grupo heme, que es la forma receptora endógena de NO, y la forma oxidada o que pierde el grupo heme, asociada a condiciones del tipo estrés oxidativo e involucrada en el desarrollo de variadas enfermedades cardiovasculares. La forma libre del grupo heme ya no es sensible al NO y se denomina como disfuncional³¹.

El cGMP activa variados sistemas efectores, tales como la Proteína Quinasa dependiente de cGMP (PKG-1), que fosforila distintas proteínas blancas, que finalmente regulan de manera negativa la contracción mediada por la quinasa Rho A (ROCK-2), inhibiendo la acción de la vía independiente de calcio de la vasoconstricción^{32,33}. ROCK-2 tiene un importante rol en la mediación de la vasoconstricción y el remodelamiento vascular en la patogénesis de la hipertensión pulmonar. ROCK induce la vasoconstricción mediante la fosforilación de la subunidad de la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina, por lo tanto, disminuyendo la actividad fosfatásica y aumentando la contracción del músculo liso vascular³ (Figura 1).

Otro agonista vasodilatador de importancia en la circulación pulmonar, durante el período neonatal, es la prostaciclina. Esta juega un papel importante en la salud cardiovascular, específicamente modulando la vasodilatación a través de la relajación del músculo liso, al igual que la PKG-1, inhibe principalmente la ROCK quinasa, bloqueando la vía vasoconstrictora independiente de calcio³⁴. La biosíntesis de la prostaciclina comienza con la liberación de ácido araquidónico (AA) desde la membrana plasmática por fosfolipasa A_2 (PLA_2), y posteriormente a través de la acción de ciclo-oxigenasas (COXs), catalizan la conversión de AA en prostaglandinas, dentro de las cuales se incluye prostaciclina (PGI_2) y tromboxano (TXA_2). La síntesis de PGI_2 está regulada por diferentes procesos intracelulares, incluyendo la fosforilación por quinasas de proteínas y la modificación de factores de transcripción nucleares³⁴.

La prostaciclina ejerce su efecto a través de su receptor (IP), este está conformado por siete dominios transmembrana acoplado a proteína G estimuladora alfa ligante de guanosina (G_α)³⁵.

Cuando IP es activado por PGI₂, estimula a adenilato ciclasa (AC), cuya isoforma más importante a nivel pulmonar es la AC₂, incrementando los niveles intracelulares de adenosina-monofosfato cíclico (AMPC). Los niveles incrementados de AMPC conllevan a la activación de la proteína quinasa A (PKA) y posterior fosforilación de proteínas claves. Los efectos de la PGI₂ en las células vasculares están mediados por diferentes vías de señalización, incluyendo la vía PGI₂/IP/Gs/AMPC clásico y las vías intracinas que implican receptores nucleares³⁴.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero a sus investigaciones otorgado por los proyectos FONDECYT 114064, 1151119 y VID Enlace Universidad de Chile.

Bibliografía

- 1.- RUDOLPH A. Fetal and Neonatal Pulmonary Circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 1979; 41: 383-95.
- 2.- ABMAN SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology* 2007; 91: 283-90.
- 3.- GAO Y, RAJ U. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and the newborn. *Physiol Rev.* 2010; 90: 12191-1335.
- 4.- HILLMAN N, KALLAPUR SG, JOBE A. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012; 39: 769-83.
- 5.- HOOPER SB, TE PAS AB, LANG J, VAN VONDEREN JJ, ROEHR CC, KLUCKOW M, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatric Research.* 2015; 77: 608-14.
- 6.- HAWORTH SG. Development of the normal and hypertensive pulmonary vasculature. *Experimental physiology* 1995; 80: 843-53.
- 7.- HAWORTH SG, HALL SM, CHEW M, ALLEN K. Thinning of fetal pulmonary arterial wall and postnatal remodeling: ultrastructural studies on the respiratory unit arteries of the pig. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1987; 411: 161-71.
- 8.- PEÑALOZA D, ARIAS-STELLA J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic Mountain sickness. *Circulation* 2007; 115: 1132-46.
- 9.- MURTHY KS. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Ann Rev Physiol.* 2006; 68: 345-74.
- 10.- OGUT O, BROZOVICH F. The potential role of MLC phosphatase and MAPK signalling in the pathogenesis of vascular dysfunction in heart failure. *J Cell Mol Med.* 2008; 12: 2158-64.
- 11.- WRAY S, BURDYGA T. Sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle. *Physiological reviews.* 2010; 90: 113-78.
- 12.- YANG XR, LIN MJ, SHAM JS. Physiological functions of transient receptor potential channels in pulmonary arterial smooth muscle cells. In: *Membrane Receptors, Channels and Transporters in Pulmonary Circulation.* Springer International Publishing AG. Humana Press. New York. 2010; pp 109-22.
- 13.- JERNIGAN NL, RESTA TC. Calcium homeostasis and sensitization in pulmonary arterial smooth muscle. *Microcirculation.* 2014; 21: 259-71.
- 14.- BUTLER T, PAUL J, EUROPE-FINNER N, SMITH R, CHAN EC. "Role of serine-threonine phosphoprotein phosphatases in smooth muscle contractility". *Am J Physiol - Cell Physiol* 2013; 304: C485-504.
- 15.- XIONG Z, SPERELAKIS N. Regulation of L-type calcium channels of vascular smooth muscle cells. *J Molecular cellular cardiol.* 1995; 27: 75-91.
- 16.- RAEYMAEKERS L, HOFMANN F, CASTEELS R. Cyclic GMP-dependent protein kinase phosphorylates phospholamban in isolated sarcoplasmic reticulum from cardiac and smooth muscle. *Biochem J.* 1988; 252:269-73.
- 17.- SYLVESTER JT, SHIMODA LA, AARONSON PI, WARD JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* 2012; 92: 367-520.
- 18.- KHAPCHAEV AY, SHIRINSKY P. Myosin light chain kinase MYLK1: anatomy, interactions, functions, and regulation. *Biochemistry (Moscow);* 2016; 81: 1676-97.
- 19.- WILSON DP, SUSNJAR M, KISS E, SUTHERLAND C, WALSH MP. Thromboxane A2-induced contraction of rat caudal arterial smooth muscle involves activation of Ca²⁺ entry and Ca²⁺ sensitization: Rho-associated kinase-mediated phosphorylation of MYPT1 at Thr-855, but not Thr-697. *Biochem J.* 2005; 389: 763-74.
- 20.- KAWKA DW, OUELLET M, HÉTU P, SINGER II, RIENDEAU D. Double-label expression studies of prostacyclin synthase, thromboxane synthase and COX isoforms in normal aortic endothelium. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 45-54.
- 21.- DELANEY C, GIEN J, GROVER TR, ROE G, ABMAN SH. Pulmonary vascular effects of serotonin and selective serotonin reuptake inhibitors in the late-gestation ovine fetus. *American J Physiol-Lung Cellular Molecular Physiol.* 2011, 301: L937-L944.
- 22.- KLOZA M, BARANOWSKA-KUCZKO M, PEDINSKA-BETIUK A, JACKOWSKI K, KOSLOWSKA H. Serotonin hypothesis and pulmonary artery hypertension. *Postepy Hig Med Dows.* 2014; 68: 738-48.
- 23.- WEBB RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Advn Physiol education.* 2003; 27: 201-16.

- 24.- DENG M, DENG L, XUE Y. MAP Kinase-Mediated and MLCK-Independent Phosphorylation of MLC20 in Smooth Muscle Cells. From Molecules to Humans, Dr. Haruo Sugi (Ed.), In Tech, 2012. doi: 10.5772/47732.
- 25.- BOS C, RICHEL D, RITSEMA T, PEPPELEN-BOSCH M, VERSTEEG H. Prostanoids and Prostanoid Receptors in Signal Transduction. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004; 36: 1187-205.
- 26.- DAFF S. NO synthase: Structures and mechanisms. *Nitric Oxide-Biology and Chemistry*. 2010; 23: 1-11.
- 27.- FLAVAHAN S, FLAVAHAN NA. The atypical structure and function of newborn arterial endothelium is mediated by Rho/Rho kinase signaling. *Am J Physiol. Heart and circulatory physiol* 2014; 307: H628-H632.
- 28.- GAO Y, CORNFIELD DN, STENMARK KR, THÉBAUD B, ABMAN SH, RAJ JU. Unique Aspects of the Developing Lung Circulation: Structural Development and Regulation of Vasomotor Tone I. *Pulmonary Circulation* 2016; 6: 407-25.
- 29.- HERRERA EA, REYES VR, GUISSANI DA, RIQUELME RA, SANHUEZA EM, EBENSBERGER G, et al. Carbon monoxide: a novel pulmonary artery vasodilator in neonatal llamas of the Andean altiplano. *Cardiovasc Res*. 2008; 77: 197-201.
- 30.- RYTER SW, CHOI AMK. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. *Translational Research*. 2016; 167: 7-34.
- 31.- DERBYSHIRE ER, MARLETTA MA. Biochemistry of soluble guanylate cyclase. *Handbook of experimental pharmacology* 2009; 191: 17-31.
- 32.- JERNIGAN NL, WALKER BR, RESTA TC. Reactive oxygen species mediate RhoA/Rho kinase-induced Ca²⁺ sensitization in pulmonary vascular smooth muscle following chronic hypoxia. *Am J Physiol-Lung cellular and molecular physiology*. 2008; 1: 515-29.
- 33.- VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H, FELETOU M, TANG EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol*. 2015; 219: 22-96.
- 34.- BATOULE M, RAOUF K. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 540-82.
- 35.- STACY LD, STOKES P Jr. PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012: 1-9.

Correspondencia a:
Germán Ebensperger Darrouy, PhD.
Profesor Asistente. Programa de Fisiopatología.
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Avda. Salvador 486, Providencia. Santiago de Chile.
Email: gebensperger@med.uchile.cl

Edema pulmonar agudo no cardiogénico secundario a hidroclorotiazida. Reporte de un caso y revisión de la literatura

JAVIERA VENEGAS B.*, CRISTÓBAL MARAMBIO C.*,
MARÍA GUACOLDA BENAVIDES G.** y CARLOS INZUNZA P.***

Hydrochlorothiazide induced non-cardiogenic acute pulmonary edema. A case report

Thiazides are drugs often used in management of high arterial blood pressure. Shock and acute pulmonary edema are rarely described as adverse reactions related to this drug. We report the case of a 55 years-old woman admitted at Hospital de Puerto Montt, Chile. Two hours after having her first dose of hydrochlorothiazide she presented dyspnea. Laboratory tests and images support the diagnosis of non-cardiogenic pulmonary edema. Resolution of her clinical picture was observed 48 hours after hydrochlorothiazide administration was discontinued and hemodynamic and non invasive ventilation support were supplied. The patient was discharged without symptoms, 3 days after entering to hospital.

Key words: Pulmonary Edema; Hydrochlorothiazide; Pharmaceutical preparations; Non invasive ventilation.

Resumen

Las tiazidas son fármacos frecuentemente usados en la terapia de la hipertensión arterial. Las reacciones adversas de riesgo vital como shock y edema pulmonar agudo son raros. Comunicamos el caso de una mujer de 55 años de edad atendida en Hospital de Puerto Montt, quien tras dos horas de ingerir hidroclorotiazida presentó disnea. Los exámenes de laboratorio generales e imágenes muestran cuadro concordante con edema pulmonar agudo no cardiogénico. Además de la suspensión del fármaco, se realizó soporte hemodinámico y ventilatorio no invasivo, evidenciándose resolución del cuadro a las 48 h. La paciente fue dada de alta 3 días después de su ingreso sin sintomatología.

Palabras clave: Edema pulmonar; hidroclorotiazida; preparados farmacéuticos; ventilación no invasiva.

Introducción

El edema agudo de pulmón representa una patología de gran importancia clínica debido a su alta mortalidad, reportada entre un 33-41%¹. Fisiopatológicamente, esta entidad puede ser clasificada como²:

- Causa cardiogénica: originada por aumento de la presión hidrostática capilar pulmonar, debido a una elevación de presión en la aurícula izquierda;

- Causa no cardiogénica (*acute lung injury o acute respiratory distress*): originada por un aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares.

El edema pulmonar agudo no cardiogénico fue definido clínicamente en 1994 por la Conferencia de Consenso Americano Europeo, donde se estableció como criterio un cuadro de inicio agudo, además de un infiltrado bilateral a la radiografía de tórax; y una presión de arteria pulmonar me-

* Estudiantes de Medicina, Universidad de Los Andes.

** Médico Broncopulmonar, Clínica Universidad de Los Andes.

***Médico Broncopulmonar, Hospital de Puerto Montt.

nor a 18 mmHg, o evidencia clínica de que no existe hipertensión en aurícula izquierda. Se definieron como criterios de gravedad una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg para ALI (*acute lung injury*) y una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ para ARDS (*acute respiratory distress syndrome*)³.

Se ha reportado que alrededor del 3% de los casos de edema pulmonar no cardiogénico están asociados a la administración de medicamentos¹. La mayoría de estos episodios corresponde a reacciones idiosincráticas, independientes de la dosis y el tiempo de administración del fármaco. Por lo anterior, no está claramente establecida la fisiopatología que lo desencadena.

Existe una amplia lista de fármacos con casos reportados de edema pulmonar agudo no cardiogénico. Destacan aquellos medicamentos con más de 10 publicaciones al respecto, entre ellos, metadona, naloxona, salbutamol e hidroclorotiazida⁴.

El edema pulmonar agudo no cardiogénico secundario al uso de hidroclorotiazida es un cuadro poco prevalente, ya que solo existen alrededor de 50 casos publicados en la literatura médica⁵. No obstante, su importancia radica en el frecuente uso de este medicamento en el control de la hipertensión arterial.

A continuación, se presenta un caso clínico compatible con edema agudo pulmonar inducido por hidroclorotiazida.

Descripción del caso

Paciente de 55 años, sexo femenino, con antecedente de Diabetes mellitus tipo 2 no insulino requiriente en tratamiento con metformina/glibenclamida, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca capacidad funcional I-II, en tratamiento con losartán 100 mg/día. La paciente acudió a control de sus comorbilidades en donde se le indicó cambio de losartán por Hidroclorotiazida 25 mg + triamterene 50 mg), del cual ingiere ½ comprimido durante la consulta.

A las 2 h, la paciente presenta un cuadro de dolor abdominal difuso, vómitos y disnea progresiva, por lo que decide consultar en servicio de urgencia de Frutillar. Ingres a taquicárdica 140 lpm, hipertensa 205/124 mmHg, polipneica 25 ciclos por min y desaturando hasta 53% de oxihemoglobina con aire ambiental. Se sospecha edema pulmonar agudo y se maneja con furosemida, morfina, propanolol, hidroclorotiazida, adenosina y nebulización con berodual. Se indica traslado al Hospital de Puerto Montt.

Ingres a al hospital de Puerto Montt taquicárdica (132 lpm), hipotensa (75/56 mmHg),

polipneica y saturando 88% con $\text{FiO}_2 = 1$, afebril. Examen pulmonar muestra murmullo pulmonar disminuido con crépitations escasas bilaterales y edema de extremidades inferiores leve, bilateral. Resto del examen se encuentra normal.

Se toman los siguientes exámenes en servicio de urgencia: pH: 7,291, PaO_2 63,7 mmHg ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 63,7$ mmHg), hemoglobina 16,2 g/dL, Leucocitos 10.600/mm³ (recuento diferencial normal), Plaquetas 401.000/mm³, PCR 6 mg/dL (VN: < 10 mg/dL), Creatinina 1,24 mg/dL. Troponina T, CKMB, electrolitos plasmáticos y función hepática dentro de rangos normales. Por la procedencia rural de la paciente, se realiza test para Hanta virus, el cual resulta negativo. El electrocardiograma muestra una taquicardia sinusal de 125 lpm, sin signos de isquemia.

Se solicita tomografía computada de tórax que descarta un tromboembolismo pulmonar y muestra múltiples opacidades en vidrio esmerilado confluentes, engrosamiento intersticial y escaso derrame pleural bilateral (Figura 1).

La paciente es trasladada a UCI para apoyo ventilatorio con VMNI (ventilación mecánica no invasiva) y tratamiento depletivo, con los siguientes signos vitales: PaO_2 : 63,7 mmHg, $\text{FiO}_2 = 1$ y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 63,7$ mmHg, desaturando hasta 53%. Se maneja inicialmente como cuadro infeccioso, el cual se suspende a los 2 días por resultados negativos de pancultivos realizados al ingreso. Al segundo día de hospitalización se realiza ecocardiograma transtorácico que muestra hipertrofia del ventrículo izquierdo con función sistólica normal, leve disfunción diastólica, dilatación moderada de aurícula izquierda y leve insuficiencia mitral.

La paciente evolucionó favorablemente con resolución rápida de la falla respiratoria, hemodinámicamente estable y afebril: PaO_2 : 64 mmHg, FiO_2 : 0,25 y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 256$ mmHg con oxigenoterapia por mascarilla. Luego de 48 h de su ingreso, se traslada a unidad de menor complejidad (PaO_2 : 73,5 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 262$ mmHg, FiO_2 : 0,28, saturación 94%, respirando aire ambiental), finalmente es dada de alta al día siguiente con completa resolución del cuadro clínico y normalización de los signos vitales (presión arterial: 128/65 mmHg, frecuencia cardiaca: 93 lpm, frecuencia respiratoria: 18 ciclos/min y temperatura corporal: 37,1 °C).

Discusión

El desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico asociado a fármacos es poco frecuente.

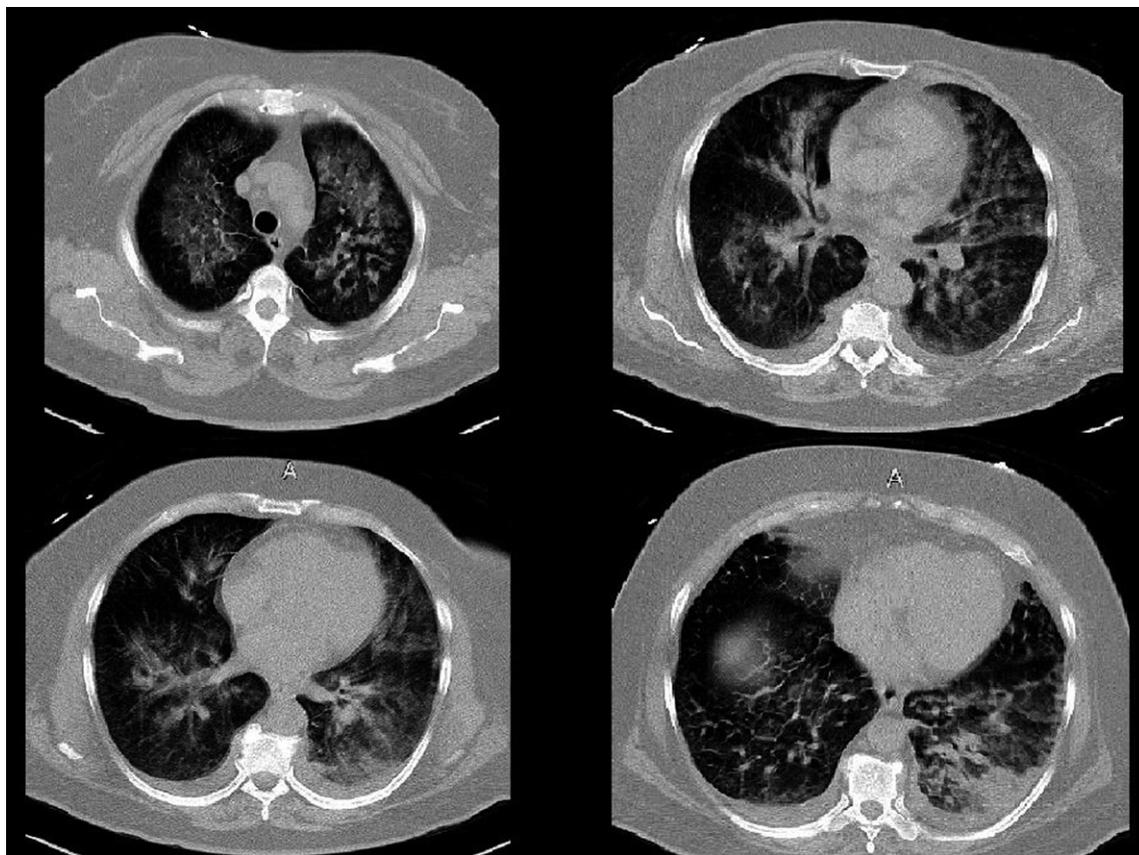


Figura 1. Tomografía computada de tórax al ingreso (ver descripción en el texto).

Los reportes señalan menos de 5% de los casos⁶. Dentro de los fármacos que se han asociado a este síndrome, la hidroclorotiazida es uno de ellos. Su importancia radica en que no sólo es un fármaco de amplio uso en el tratamiento de la hipertensión arterial por su bajo costo y efectividad, sino porque también este efecto adverso puede suceder con dosis terapéuticas, a diferencia de otros fármacos como algunos opiodes y tocolíticos, en el que el síndrome se desencadena con dosis tóxicas³.

Los eventos adversos por hidroclorotiazida más frecuentes son hiponatremia, hipokalemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y azoemia. Por lo anterior, el edema pulmonar no cardiogénico por hidroclorotiazida es muy infrecuente, de gravedad variable y mortalidad en el 6% de los casos⁷. Una de las explicaciones al respecto es porque sus síntomas y signos son muy inespecíficos, por lo cual pocas veces se puede establecer relación causal con un fármaco determinado, y en otros, es posible que exista disfunción cardíaca asociada.

En la literatura, tanto internacional como nacional, se señala que el primer reporte de Edema

pulmonar agudo no cardiogénico por tiazida data de 1968, y hasta la fecha actual se han descrito poco menos de 50 casos⁵. La mayoría de los reportes descritos involucran a pacientes de sexo femenino (aproximadamente un 90%) entre los 40-50 años de edad⁶. Puede desencadenarse tras la primera dosis de 25 a 50 mg, o en pacientes que ya habían usado este tratamiento sin presentar síntomas. También se han descrito casos de recurrencia, siendo potencialmente más graves⁸.

La etiopatogenia de este síndrome no es totalmente conocida, aunque se han propuesto dos mecanismos en base a los reportes de caso. La primera proposición plantea una reacción de hipersensibilidad tipo I por la presencia de eosinófilos en el lavado broncoalveolar y niveles aumentados de IgE plasmáticos, aunque sin manifestaciones de urticaria, anafilaxia o angioedema⁹.

Otro reporte de caso plantea una reacción de hipersensibilidad tipo III en el que se generaría IgG anti-hidroclorotiazida que se depositaría en los capilares pulmonares, generando el edema¹⁰.

Tal como se mencionó anteriormente, el cuadro clínico es muy inespecífico, caracterizado por disnea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre

en algunos casos, hasta la falla respiratoria aguda evidente^{3,11}.

Los exámenes de sangre frecuentemente son normales; se ha descrito hemoconcentración en pacientes que cursaron con diarrea, leucocitosis en los que evolucionan con fiebre y más infrecuentemente trombocitopenia¹².

En relación a los estudios imagenológicos, su utilidad no es tan sólo para apoyar el diagnóstico, sino también para descartar otros diagnósticos diferenciales, como embolía pulmonar y neumonía grave.

En la radiología torácica, se evidencian opacidades alvéolo-intersticiales difusas y bilaterales. En la TAC de tórax se observan opacidades en vidrio esmerilado con patrón de edema pulmonar difuso.

No obstante, lo más importante en el estudio etiológico es descartar un factor cardiogénico, dado que éste es el principal causante de edema pulmonar agudo. Es de importancia entonces, evaluar con electrocardiograma, enzimas cardíacas y eventualmente ecocardiograma transtorácico. Esto con el objetivo de descartar signos de isquemia miocárdica, o confirmar función sistólica conservada, sin signos de hipokinesia y/o defectos valvulares que indiquen insuficiencia cardíaca como causa del cuadro clínico¹³.

En relación al tratamiento, no existe terapia específica, estando el manejo basado en la suspensión inmediata del fármaco y el manejo general del edema pulmonar agudo, tal como oxigenoterapia, soporte hemodinámico y respiratorio. Un tercio de los casos requiere ventilación mecánica, no invasiva o invasiva según el caso⁷.

No se ha demostrado que el uso de corticoides cambie la evolución ni el pronóstico¹⁴.

La resolución del cuadro clínico puede ser tan rápido como en 24 h. La duración promedio del cuadro que se describe en la literatura es de $3,5 \pm 0,6$ días¹⁵. Sin embargo, hay reportes que señalan que el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno puede persistir aumentado por más de 30 días sin implicancia clínica¹¹. En nuestro caso clínico reportado, hubo mejoría de su falla respiratoria y desaparición del patrón de relleno alveolar radiológico en el promedio de tiempo señalado.

Bibliografía

- 1.- RUBENFELD G D, CALDWELL E, PEABODY E, WEAVER J, MARTIN D P, NEFF M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
- 2.- WARE L B, MATTHAY M A. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2788-96.
- 3.- GORDON R B, ARTIGAS A, BRIGHAM K, CARLET J, FALKE K, HUDSON L, et al. The American-European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- 4.- REED C R, GLAUSER F L. Drug-induced Noncardiogenic Pulmonary Edema. *Chest* 1991; 100: 1120-4.
- 5.- GOETSCHALCKX K, CEUPPENS J, VAN MIEGHEM W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock. *Acta Cardiol* 2007; 62: 215-20.
- 6.- KNOWLES S R, WONG G A, RAHIM S A, BINKLEY K, PHILLIPS E J, SHEAR N H. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: an unrecognized yet serious adverse drug reaction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1258-65.
- 7.- BIRON P, DESSUREAULT J, NAPKE E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 28-34.
- 8.- MAS A, JORDANA R, VALLÉS J, CERVANTES M. Recurrent hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998; 24: 363-5.
- 9.- MANSO S, HEILI M, FERNÁNDEZ-NIETO B, SASTRE J. Basophil activation in two cases of hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Allergy* 2010; 65: 135-6.
- 10.- BERNAL C, PATARCA R. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema and associated immunologic changes. *An Pharmacother* 1999; 33: 172-4.
- 11.- GOETSCHALCKX K, CEUPPENS J, VAN MIEGHEM W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary edema and shock: a case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2007; 62: 215-20.
- 12.- PRUPAS HM, BROWN D. Acute idiosyncratic reaction to hydrochlorothiazide ingestion. *West J Med* 1983; 138: 101-2.
- 13.- NAYER J, AGGARWAL P, GALWANKAR S. Utility of point-of-care testing of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and n-terminal pro-brain natriuretic peptide) in the emergency department. *Int J Chron obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 155-62.
- 14.- ANDRESEN M, GONZÁLEZ A, ESPINO A, MERCADO M, REGUEIRA T, DOUGNAC A. Edema pulmonar agudo por uso de tiazidas, ¿existe falla cardíaca?: Comunicación de un caso. *Rev Med Chile* 2007; 4: 496-500.
- 15.- FINE S R, LODHA A, ZONERAICH S, MOLLURA J L. Hydro-chlorothiazide induced acute pulmonary edema. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 701-3.

Correspondencia a:
Dra. María Guacolda Benavides G.
Clínica Universidad de Los Andes.
Email: mguaco@vtr.net

La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017

TANIA HERRERA M.*

Epidemiological and operational situation of tuberculosis in Chile

Tuberculosis TB continues to be one of the most important public health problems worldwide. The “End TB Strategy” developed by the World Health Organization seeks to end the global epidemic by 2035, for which countries must strengthen their national programs. Chile currently has an incidence of tuberculosis of 14 per 100,000 inhabitants, with a slowing in the decrease of the incidence rate for the last 10 years. This article presents the epidemiological and operational situation of tuberculosis in Chile, highlighting as a major problem the delay in the diagnosis of cases, and describes the main measures taken to improve this situation.

Key words: Tuberculosis; incidence; public health; epidemics; Chile; World Health Organization.

Resumen

La tuberculosis continúa siendo uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial. La estrategia “Fin a la tuberculosis” desarrollada por la Organización Mundial de la Salud busca acabar con la epidemia mundial para el año 2035, para lo cual los países deben fortalecer sus programas nacionales. Actualmente Chile presenta una incidencia de tuberculosis de 14 por 100.000 habitantes, con un enlentecimiento de la velocidad de disminución desde hace al menos 10 años. En el presente artículo se da cuenta de la situación epidemiológica y operacional de la tuberculosis en Chile, destacando como mayor problema el diagnóstico tardío de los casos, y se describen cuáles son las principales medidas que se han tomado para mejorar esta situación.

Palabras clave: Tuberculosis; incidencia; salud pública; epidemia; Chile; Organización Mundial de la Salud.

La tuberculosis continúa siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial. El año 2015 la Organización Mundial de la Salud informó que se produjeron 10,4 millones de casos con 1,8 millones de muertes, convirtiendo a esta enfermedad en la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo¹.

La Asamblea Mundial de la Salud adoptó en 2014 la estrategia “Fin a la tuberculosis”, la cual busca acabar con la epidemia mundial para el año 2035, reduciendo el número de muertes en un 95% y la tasa de incidencia en un 90%². Sin duda es una meta ambiciosa, especialmente con-

siderando que implica una reducción mundial de la incidencia de la enfermedad de 10% por año, cuando la disminución actual sólo alcanza el 2% anual, y que se espera disponer de herramientas tecnológicas adicionales, incluida una vacuna, sólo a contar del año 2025³.

En la región de Las Américas la incidencia de tuberculosis para el 2016 fue de 27,1 por 100.000 habitantes, pero existen diferencias importantes entre los distintos países. Brasil, Perú y México superan los 25.000 casos estimados para ese año y Perú, Bolivia y Haití presentan tasa de incidencia por sobre 100 por 100.000 habitantes⁴.

* Directora del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Ministerio de Salud. Chile.

En Chile, la incidenciaⁱ de tuberculosis para ese mismo año correspondió a 14 por 100.000 habitantes que, si bien es una cifra baja en comparación con muchos de los países de la región, se ha mantenido sin mayores variaciones desde hace varios años⁵.

El objetivo de este artículo es describir la situación epidemiológica y operacional actual de la tuberculosis en Chile y presentar los principales avances que se han realizado en el Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PRO-CET) en los últimos años.

Situación epidemiológica

La incidencia de tuberculosis en Chile para el año 2016 fue de 14 casos por cada 100.000 habitantes. Si bien esta es una cifra que está por debajo de la incidencia de la región, la preocupación es que no se ha logrado disminuir este indicador durante varios años, lo que indica que será prácticamente imposible lograr la meta de eliminación al año 2020⁶. En la Figura 1 se observa la incidencia de tuberculosis en Chile para los últimos 10 años, y se aprecia que la tasa actual es la misma que existía el año 2012.

El 80% de los casos del año 2016 corresponden a tuberculosis pulmonar, y de ellos prácticamente el 90% son confirmados mediante bacteriología. Al considerar sólo la tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente, la incidencia ha aumentado desde 8,1 en 2013 a 9,2 por 100.000 habitantes en 2016⁵.

ⁱIncidencia para efectos de este artículo corresponde a definición de la OMS: casos nuevos y recaídas.

La mayoría de los casos se concentran en edades de 25 a 64 años y los hombres presentan una incidencia 1,7 veces mayor a la de las mujeres. Así mismo las tasas de incidencia varían de una región a otra, presentando las mayores cifras la zona norte del país (Arica, Iquique, Antofagasta y Atacama), la región metropolitana (Servicios de Salud Metropolitano Sur, Norte, Occidente y Central) y en la zona sur las provincias de Talcahuano, Osorno y Reloncaví. La Figura 2 muestra la tasa de incidencia por Servicio de Salud para el año 2016.

En relación a los grupos identificados como más vulnerables, en el año 2016 el 21,6% de los casos se presentó en adultos mayores, 12% en personas de una nacionalidad distinta a la chilena y 8,7% en coinfectados con VIH. El 9,6% del total tenía antecedentes de alcoholismo, 8,2% drogadicción y 6,9% diabetes mellitus⁵.

Entre los casos nuevos de tuberculosis registrados en 2016, hubo 45 casos con resistencia a isoniácida, 10 con monoresistencia a la rifampicina y 13 de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR)⁵, cifras aún bastante bajas en comparación a los 4.500 casos de TB-MDR reportados en la región de Las Américas para ese mismo año, o los 7.700 de TB-MDR estimados⁴.

Situación operacional del PROCET

Dentro de los indicadores operacionales, los de mayor relevancia se refieren a las actividades de pesquisa, resultados del tratamiento y estudio de contactos, los que se describen a continuación.

Si bien el índice de pesquisa o de localización de casos ha ido mejorando en los últimos años, aún está lejos de llegar a las 50 baciloscopias por

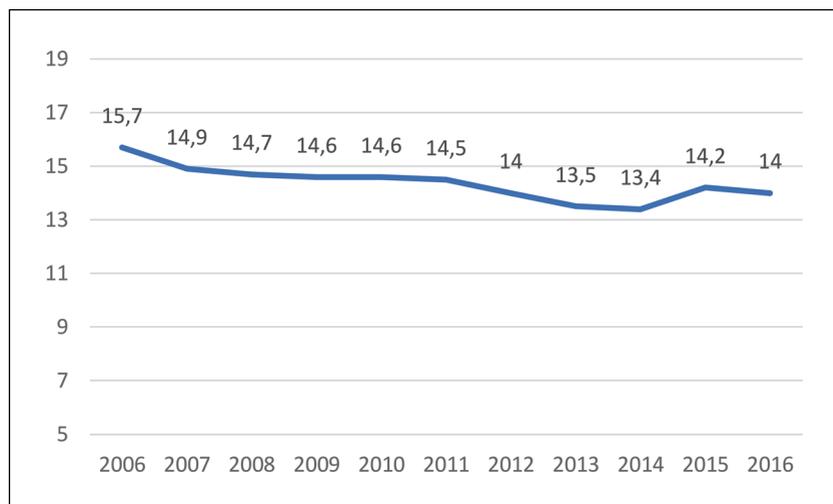


Figura 1. Incidencia de tuberculosis en Chile. 2006-2016. Fuente: Programa de Tuberculosis. Ministerio de Salud.

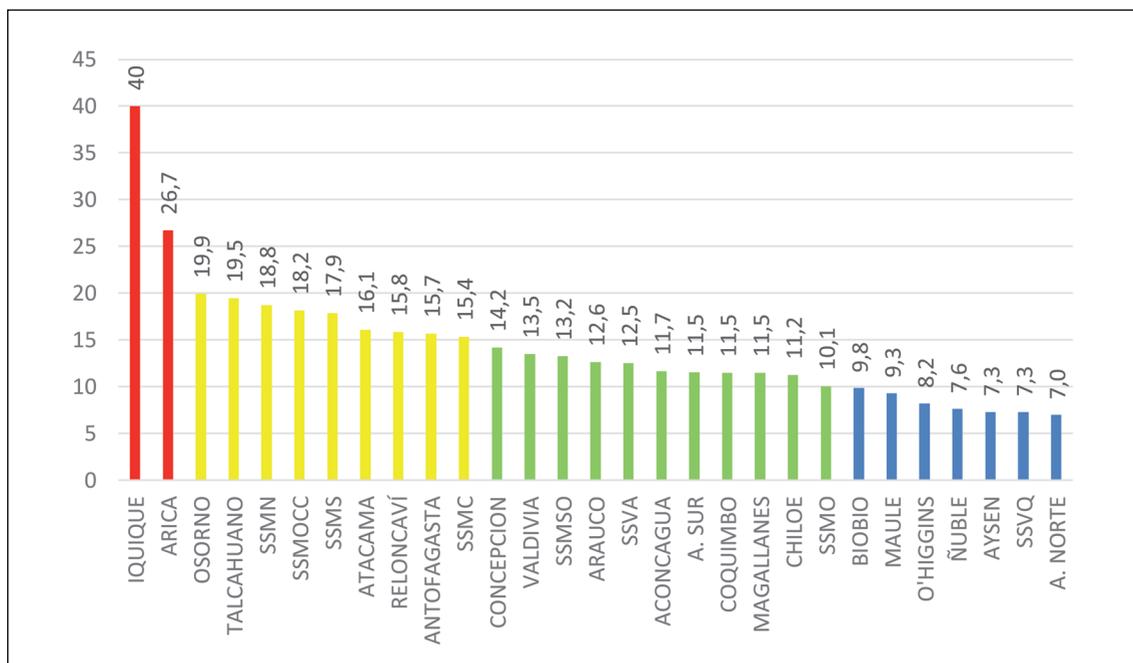


Figura 2. Incidencia de tuberculosis por Servicio de Salud. Chile 2016. SSM: Servicio de Salud Metropolitano (N: Norte, OCC: Occidente; S: Sur, C: Central, SO: Sur-Oriente, O: Oriente). SSVA: Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio, SSVQ: Servicio de Salud Valparaíso-Quillota; A. Sur: Araucanía Sur; A. Norte: Araucanía Norte. Fuente: Programa de Tuberculosis. Ministerio de Salud.

cada 1.000 consultas de adultos; para el año 2016 sólo alcanzó 22,5 a nivel país. Las actividades de pesquisa se concentran en la atención primaria, pero son fundamentalmente intramurales, lo que implica que a pesar de que se solicitan las baciloscopias, el rendimiento de éstas es bajo. Es importante considerar que las poblaciones más vulnerables de enfermar de tuberculosis son al mismo tiempo las que menos acceden a las atenciones de salud, y que cuando lo hacen, las consultas se producen tardíamente y fundamentalmente en los servicios de urgencia, los que en su mayoría no tienen instalada una localización de casos sistemática⁵.

El diagnóstico tardío de los casos de tuberculosis contagiosa tiene implicancias en la mantención de la endemia y en los resultados del tratamiento. En cuanto a este último, la letalidad de la cohorte de casos nuevos tratados en 2015 llegó a 11,4%, casi 4 veces más que la meta programática de menos de 3%⁵. Respecto a las pérdidas de seguimiento o abandonos, el 8,6% de los casos de la cohorte 2015 egresaron bajo esta condición, cifra superior a la meta de menos de un 5% pero similar al 8% que presenta la región de las Américas⁴.

Las altas por éxito del tratamiento sólo llega-

ron este mismo año a 72%, cifra un poco más baja que el 76% que alcanzó la región de las Américas el año 2014, pero lejos de la meta del 90%. Para la cohorte de personas coinfectadas con VIH las altas de tratamiento en Chile sólo llegaron a 48%, mucho más bajas que el 56% alcanzado por la región^{4,5}.

El estudio de contactos, es una de las actividades de más difícil evaluación, debido a la carencia de registros nominales y a las dificultades que presentan los niveles intermedios para conocer si el estudio se logró completar. Según lo informado por los Servicios de Salud del país, el año 2016 se estudiaron 5.032 contactos, con una cobertura de 80,9%, siendo la meta operacional superior al 90%. Entre los contactos estudiados se diagnosticaron 62 casos secundarios; de estos, 1.267 correspondían a menores de 15 años, encontrándose 13 casos de tuberculosis activa en este grupo⁵.

Finalmente, es importante evaluar la cobertura de solicitud del test de VIH en los pacientes diagnosticados con tuberculosis. Nuevamente en este indicador el país ha ido avanzando, pasando de un 12% el 2011 a un 69,1% el 2016, pero aún sin alcanzar las coberturas esperadas para este examen que para la región de las Américas llega a 81,8%^{4,5}.

Avances programáticos

En un país con tasas de incidencia como las que presenta Chile, los esfuerzos que deben desplegarse para combatir la enfermedad y lograr su eliminación son cada vez mayores y más complejos, debido entre otras causas a que la tuberculosis se va concentrando en grupos sociales más vulnerables, los que requieren abordajes distintos para su diagnóstico y tratamiento⁷.

Si bien el programa de tuberculosis chileno presenta una serie de fortalezas⁸, como el hecho de ser un Programa Nacional consolidado, con normativas aplicables a todo el país, y que cuenta con una red de laboratorios y de establecimientos de salud que permite dar cobertura universal al diagnóstico y tratamiento, es necesario desplegar nuevas estrategias que permitan avanzar no sólo en la incorporación de nuevas tecnologías, sino también en un abordaje multidisciplinario e intersectorial para investigar precozmente a los enfermos y lograr su tratamiento completo hasta obtener su curación.

En este sentido, uno de los avances importantes de los últimos años es el reconocimiento por parte de las autoridades de salud de la prioridad que significa la tuberculosis, lo que se refleja no sólo en la fijación de metas en las distintas herramientas de evaluación de la gestión, sino también en la incorporación de recursos financieros exclusivos para el programa de tuberculosis de forma complementaria a los que ya destinaban los Servicios de Salud⁹. Esto a su vez ha permitido incorporar nuevas tecnologías diagnósticas en la red de laboratorios, como las baciloscopias por fluorescencia y cultivos en medio líquido, aumentando con esto la sensibilidad de ambas técnicas, el reforzamiento de la localización de los casos mediante la toma de muestra inmediata, habilitando lugares específicos en los centros de salud y el desarrollo de proyectos de adherencia al tratamiento para evitar los abandonos.

A nivel central, el Laboratorio de Referencia Nacional ha implementado, a partir del 2014, el tamizaje inicial de resistencia a rifampicina e isoniacida a través de técnicas de biología molecular en forma universal, para todos los casos de tuberculosis confirmados por bacteriología, lo que a su vez permite ajustar los tratamientos a los perfiles de resistencia, evitando los fracasos. Próximamente, además, se comenzarán a utilizar los equipos de GeneXpert MTB/RIF en todos los Servicios de Salud del país, los que ya fueron adquiridos. Al momento de esta publicación, nos encontramos esperando su arribo al país⁷.

Por otra parte, se han hecho avances en la rela-

ción con los intersectores, específicamente en lo que significa difusión y capacitación de personas relacionadas con los grupos vulnerables: reuniones específicas con facilitadores interculturales, un manual de procedimiento específico para personas privadas de libertad, coordinación con el programa de VIH y distintas coordinaciones realizadas por las mesas intersectoriales regionales para abordar el tema de la tuberculosis de acuerdo a perfiles poblacionales específicos.

Sin embargo, queda bastante por avanzar. Son temas pendientes por ejemplo el lograr una pesquisa más precoz de los enfermos que no están llegando a los establecimientos de salud, para lo cual es relevante que los equipos de atención primaria desplieguen actividades de difusión y pesquisa en la comunidad, de forma continua y sistemática, de modo de buscar a los sintomáticos respiratorios entre la población general, sobre todo focalizando los grupos más vulnerables. Además, tanto los servicios de urgencia de atención primaria como los de los hospitales, deben realizar actividades de localización de casos que permita tamizar a aquellas personas que no acostumbran a acceder a la atención primaria y llegan a los servicios de urgencia cuando su enfermedad está muy avanzada.

Otro punto relevante es consolidar el tratamiento de la tuberculosis latente, realizándolo no sólo a los niños/as, sino también a contactos adultos con comorbilidades que los hagan propensos a desarrollar tuberculosis activa una vez infectados. El PROCET tiene dentro de sus lineamientos incorporar a estos grupos en las indicaciones de tratamiento de la tuberculosis latente y poder ofrecer terapias más breves y operacionalmente más fáciles de aplicar.

Finalmente, uno de los desafíos mayores es mejorar la adherencia al tratamiento, sobre todo en un sistema de salud que tiende a dejar toda la responsabilidad de su curación al mismo paciente o su familia, sin considerar una serie de barreras sociales, económicas o culturales, que muchas veces impiden que el tratamiento sea realizado en forma completa. En esto queda aún mucho trabajo por hacer.

Bibliografía

- 1.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Tuberculosis. Nota descriptiva. [En línea] marzo de 2017. [Consultado el 12 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
- 2.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Tuberculosis. Estrategia Fin a la TB. [En línea] 2017.

- [Consultado el 12 de julio de 2017] Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/es/>.
- 3.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores. [En línea] 2017. [Consultado el 12 de julio de 2017] Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>.
 - 4.- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Situación de la tuberculosis en Las Américas 2016 [En línea] 2017. [Consultado el 12 de julio de 2017] Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=38627&lang=en.
 - 5.- PROGRAMA DE TUBERCULOSIS. Informe de situación Chile: 2016. Ministerio de Salud Disponible en: 2017. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/2017.07.04_Informe-Tuberculosis.pdf.
 - 6.- FARGA V. Hacia la erradicación de la Tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2006; 22: 55-67.
 - 7.- PEÑA C. Avanzando en la lucha contra la tuberculosis en Chile. *Rev. Chil Enferm Respir* 2013; 29: 219-27.
 - 8.- HERRERA T. La situación de la tuberculosis en Chile y los actuales desafíos. Visita de la OPS al programa de control de la tuberculosis en Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2013; 29: 46-9.
 - 9.- HERRERA T, FARGA V. Historia del programa de control de la tuberculosis de Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 227-31.

Correspondencia a:

Dra. Tania Herrera M.
Directora, Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis.
Ministerio de Salud. Chile.
Email: tania.herrera@minsal.cl

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

50° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias

Puerto Varas, 15-17 de noviembre de 2017

Este congreso tuvo una excelente asistencia con más de 400 profesionales de enfermedades respiratorias, entre broncopulmonares pediatras, broncopulmonares adultos, cirujanos de tórax, kinesiólogos, enfermeras y tecnólogos médicos.

El programa científico confeccionado por los coordinadores, Dres. Matías Florenzano, Ana María Herrera, Karen Cziske, David Lazo y Patricia Schonfeldt, ha sido uno de los mejores. Este congreso contó con 26 invitados internacionales de primer nivel académico provenientes de: Estados Unidos, Inglaterra, España, Portugal, Alemania, México, Argentina, Brasil, y Colombia, además de 73 invitados nacionales.

El 50° congreso tuvo varias novedades, entre ellas la incorporación de 4 cursos de postgrado (trastornos respiratorios del sueño, enfermedades respiratorias intersticiales, neumología intervencional y espirometría), los que fueron muy bien evaluados y tuvieron una excelente asistencia. También fue destacada, la presentación de las “Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Tabaquismo, Chile 2017” por la comisión de tabaquismo de la Sociedad y la consolidación de los poster digitales en los tótems.

En la inauguración del congreso se contó con la presencia de autoridades de sociedades científicas internacionales con las que tenemos convenio de cooperación como el Dr. Carlos Robalo-Cordeiro, secretario general de la European Respiratory Society; la Dra. Inmaculada Alfageme presidenta de la SEPAR, el Dr. Andrés Palomar presidente de la ALAT, el Dr. Gustavo Zabert Vicepresidente de la ALAT, y el Dr. Adrián Rendón, vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía Torácica. Además en esta ceremonia, contamos con la presencia de varios ex presidentes de nuestra sociedad a quienes se

les entregó un reconocimiento por su legado y se mostró un video de los desafíos y logros de los ex-presidentes. También, se rindió un merecido y emotivo homenaje póstumo al Dr. Luis Soto Román, destacado y activo miembro de nuestra sociedad, que lamentablemente falleció en mayo de este año.

Presenciamos una excelente conferencia inaugural a cargo del Profesor Dr. Manuel Oyarzún Gómez con el tema: “Celebrando el 50° congreso de nuestra sociedad. Reflexiones sobre el nacimiento y desarrollo de nuestra especialidad en Chile”.

Durante el congreso se presentaron un total de 93 trabajos de investigación, siendo los 20 mejores trabajos presentados en formato oral y los restantes en poster digital. Las conferencias, las sesiones plenarias fueron de alto nivel académico. Además, contamos con 8 simposios satélites de la industria farmacéutica o tecnológica.

También se llevó a efecto la asamblea ordinaria de socios en donde se entregó la cuenta anual del presidente y del tesorero de la sociedad, además, de elegir la nueva directiva de la sociedad y la comisión revisora de cuentas.

La conferencia histórico-cultural, Dr. Héctor Orrego Puelma, fue dictada por el Profesor Dr. Lorenzo Fernández-Fau de España, quien en una emotiva charla se refirió al “Derecho a la Salud”.

Tanto en la inauguración como durante la cena de clausura, los asistentes al congreso fueron deleitados con la excelente música de la orquesta sinfónica de Nueva Braunau, la cual estaba integrada solo por niños.

Finalizó el congreso con las ya tradicionales controversias “Dr. Patricio González G.” de pediatría y adultos.

Estamos muy contentos y satisfechos porque se cumplieron todos los objetivos propuestos de este ambicioso e histórico 50° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias. Presenciamos una gran participación de los asistentes, con en-

tusiasmo y convivencia tanto en las actividades académicas como sociales que se realizaron en el congreso.

Dr. Francisco Arancibia Hernández
Presidente del Comité Organizador del 50º Congreso SER



Reconocimiento a ex presidentes de la SER.



Conferencistas extranjeros invitados.

Versión actualizada del Juramento Hipocrático

Recientemente la Asociación Médica Mundial realizó algunas modificaciones a la Declaración de Ginebra de 1948 que hasta ahora constituía la última versión moderna del ‘Juramento Hipocrático’, promesa que desde hace más de 2000 años hacen quienes ejercen la profesión médica al recibir su título.

Estas modificaciones han sido valoradas tanto por el Colegio Médico de Chile, como por ASO-FAMECh (Asociación de Facultades de Medicina de Chile), al punto de proponer que sean suscritas por todos los egresados de la carrera de Medicina de nuestro país.

A continuación se comparan los textos de 1948 y la nueva versión 2017 del Juramento Hipocrático.

Declaración de Ginebra 1948

“Como miembro de la profesión médica: Prometo solemnemente consagrar mi vida al servicio de la humanidad; otorgar a mis maestros el respeto y la gratitud que merecen; ejercer mi profesión a conciencia y dignamente; velar ante todo por la salud de mi paciente; guardar y respetar los secretos confiados a mí, incluso después del fallecimiento del paciente; mantener, por todos los medios a mi alcance, el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica; considerar como hermanos y hermanas a mis colegas; no permitiré que consideraciones de edad, enfermedad o incapacidad, credo, origen étnico, sexo, nacionalidad, afiliación política, raza, orientación sexual, clase social o cualquier otro factor se interpongan entre mis deberes y mi paciente; velar con el máximo respeto por la vida humana; no emplear mis conocimientos médicos para violar los derechos humanos y las libertades ciudadanas, incluso bajo amenaza. Hago estas promesas solemne y libremente, bajo mi palabra de honor”

Nueva versión de 2017

“Como miembro de la profesión médica: Prometo solemnemente dedicar mi vida al servicio de la humanidad; velar ante todo por la salud y el bienestar de mi paciente; *respetar la autonomía y la dignidad de mi paciente*; velar con el máximo respeto por la vida humana, no permitir que consideraciones de edad, enfermedad o incapacidad, credo, origen étnico, sexo, nacionalidad, afiliación política, raza, orientación sexual, clase social o cualquier otro factor se interpongan entre mis deberes y mi paciente; guardar y respetar los secretos confiados a mí, incluso después del fallecimiento del paciente; ejercer mi profesión a conciencia y dignamente *y conforme a la buena práctica médica*; promover el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica; otorgar a mis maestros, *colegas y estudiantes* el respeto y la gratitud que merecen; *compartir mis conocimientos médicos en beneficio del paciente y el avance de la salud*; *cuidar mi propia salud, bienestar y capacidades para prestar atención médica del más alto nivel*; no emplear mis conocimientos médicos para violar los derechos humanos y las libertades ciudadanas, incluso bajo amenaza. Hago estas promesas solemne y libremente, bajo mi palabra de honor”.

Estas modificaciones (señaladas en cursivas) introducidas en la nueva versión del Juramento Hipocrático fueron especialmente destacadas en el discurso pronunciado por la Dra. Izkia Siches, presidenta del Colegio Médico de Chile, en la celebración del Día del Médico el 4 de diciembre de

2017. En esta ceremonia se homenajeó a quienes cumplieron 50 años en el ejercicio de la profesión, es decir, a los médicos titulados en 1967 de las tres universidades que en esa época contaban con la carrera de medicina: Universidad de Chile, P. Universidad Católica y Universidad de Concepción. Además se les hizo un reconocimiento a los mejores egresados de la carrera de medicina en el año 2017 y se entregó la condecoración de Honor de la Orden Médica Chilena 2017 al Dr. Jorge Jiménez de la Jara, pediatra broncopulmonar y especialista en Salud pública, ex Ministro de Salud que ha participado como conferencista invitado en numerosas actividades de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

Seminario CONACEM 2017 “Modernización de CONACEM”

Realizado el 21 de diciembre de 2017, en la sede del Colegio Médico, con las asistencia de miembros directivos de CONACEM, Presidente de ASOFAMECH, Presidenta del Colegio Médico, Presidente de ASOCIMED, Presidente de la Academia Chilena de Medicina, docentes de Facultades de medicina, delegados de Sociedad Médicas, Director de EUNACOM.

En representación de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias asistió a esta reunión la Dra. María T. Vicencio a quien solicitamos el informe de esta sesión que se presenta a continuación.

El objetivo era presentar y discutir los diferentes sistemas de evaluación tanto teóricos como prácticos para la certificación de especialistas, así como la necesidad de actualizarlos.

El director de EUNACOM hizo una detallada cuenta de la evolución de los resultados de este examen, así como los cambios que requiere el creciente número de médicos extranjeros que deben rendirlo. Hizo notar la adecuada correlación entre los resultados del examen teórico y práctico y manifestó la permanente evaluación de los instrumentos usados.

El Dr. Luis Hervé, secretario ejecutivo de CONACEM se refirió a la necesidad de implementar la recertificación de especialistas, responsabilidad que podrían asumir tanto CONACEM como los centros universitarios formadores. La propuesta de CONACEM en este tema incluye la frecuencia con que debe realizarse la certificación, los requisitos que deben cumplir los especialistas y la forma en que deben evaluarse, asignando puntajes a las distintas actividades: asistenciales, académicas, de formación continua,

publicaciones, investigación.

El Dr. Lorenzo Naranjo Tapia, presidente de CONACEM, destacó la labor de certificación que se mantiene desde 1984. Actualmente se certifican 29 especialidades derivadas y 12 menciones. Se estudia la incorporación de nuevas menciones.

Manifestó la necesidad de revisión permanente de los exámenes teóricos y prácticos que deben mantenerse actualizados y enfatiza la necesidad de evaluar competencias específicas.

El seminario finalizó con una mesa redonda con la participación de los doctores Izkia Siches, presidente del Colegio Médico, Antonio Orellana, presidente de ASOFAMECH, Eghon Guzmán, presidente de ASOCIMED y Humberto Reyes, presidente de la Academia Chilena de Medicina, quienes manifestaron sus opiniones en relación con los temas tratados y la necesidad de adecuar estas proposiciones a los cambios y a las necesidades del país. (ver comentario editorial del presidente de CONACEM en página 272).

Carta al editor

Sr. Editor,

En mi calidad de autora del artículo: “Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Tabaquismo, Chile 2017” (Rev Chil Enferm Respir 2017, 33(3): 167-75) me permito hacer presente que la sugerencia de uso de una forma rápida de administración de nicotina como son los de chicles, asociada a otros fármacos como parches de nicotina o bupropión para aumentar la efectividad de la terapia, también se aplica a vareniclina.

Saluda cordialmente a usted,

Dra. María Paz Corvalán Barros

Coordinadora Comisión Tabaco

Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

Nota de la redacción: Esta carta de la Dra. Corvalán fue recibida al cierre de la presente edición (30 de enero, 2018).

Calendario actividades 2018 Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias

37° Jornadas de Otoño 2018

Fecha: 6 y 7 de abril de 2018.

Lugar: Termas El Corazón, Los Andes.

19° Curso Patología Respiratorias – Filial Sur Puerto Montt

Fecha: 4 y 5 de mayo de 2018.

Lugar: Colegio Médico Puerto Montt.

5° Curso Problemas Frecuentes en Enfermedades Respiratorias Filial V Región

Fecha: 11 y 12 de mayo de 2018.

Lugar: Auditorium Hospital Naval, Viña del Mar.

26° Jornadas de Invierno 2018

Fecha: 8 al 9 de junio de 2018.

Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.

XVII Curso Dr. Patricio González IX Jornada de Enfermedades Respiratorias Pediátricas Dr. Alfonso Montecinos-Filial Sur

Fecha: 17 de agosto de 2018.

Lugar: Hotel Sonesta - Osorno.

5° Jornadas de Primavera "Alergia e Inmunología Respiratoria"

Fecha: 28 de septiembre de 2018.

Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.

2° Curso Actualizaciones Enfermedades Respiratorias del Norte

Fecha: 9 y 10 noviembre de 2018.

Lugar: Facultad de Medicina. Universidad de Antofagasta.

51° Curso Precongreso Chileno de Enfermedades Respiratorias

Fecha: 20 de noviembre de 2018.

Lugar: Gran Hotel Pucón.

51° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias

Fecha: 21 al 24 de noviembre de 2018.

Lugar: Gran Hotel Pucón.

Día Mundial De La EPOC

Fecha: 16 de noviembre de 2018.

Lugar: Auditorio del Instituto Nacional del Tórax.

Día Mundial de la Fibrosis Pulmonar

Fecha: 5 de septiembre de 2018.

Lugar: Auditorio del Instituto Nacional del Tórax.

Curso "Patología Pleural" Filial VIII Región

Fecha: por determinar.

Lugar: Concepción.

11^{er} Congreso de la ALAT

Ciudad de México del 27 al 30 junio de 2018.

El mayor encuentro de profesionales de la Medicina Respiratoria de América Latina.

Lugar: Centro Citibanamex, un Centro de Convenciones y Exposiciones de clase mundial con una imponente e icónica arquitectura que permite alojar cualquier tipo de evento.

Estimados maestros, asociados y compañeros de nuestra querida Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT).

Nuestro 11^{er} Congreso de la ALAT será el mayor encuentro de profesionales de la Medicina Respiratoria de América Latina; el Comité Científico cuenta con la participación de los mayores líderes y la representación de todos los grupos científicos y de trabajo de nuestra comunidad, siempre dentro de un marco de la mayor inclusión y equidad. Estamos seguros de la participación de los expertos y líderes de opinión más destacados a nivel internacional: su calidad científica y profesionalismo, así como la hermandad y calidez latina que nos caracteriza, garantizará el éxito de este único e irrepetible evento científico.

La Ciudad de México (CDMX) será nuestra sede en esta ocasión, una megalópolis con un sinnúmero de atracciones turísticas, comerciales y de negocios y donde se encuentra el Centro de Convenciones Citibanamex reconocido en todo el mundo por sus avances tecnológicos e imponente e icónica arquitectura, situado cerca de Polanco una de las áreas comerciales más importantes de la Ciudad, con una oferta hotelera inmejorable.

La CDMX, en representación de un país entero, los recibe con una gran sonrisa y los brazos abiertos. Haremos el mayor esfuerzo para que tu participación y estancia con nosotros sea una experiencia única e irrepetible. Estamos seguros de que regresarás a casa lleno de gratos recuerdos y nuevas oportunidades

¡Los esperamos en México del 27 al 30 junio de 2018!

Dr. Andrés Palomar Lever
Presidente ALAT

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Presidente del Congreso ALAT 2018

Cuenta del directorio Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, período 2016-2017

Directory report Chilean Respiratory Society, period 2016-2017

En diciembre de 2016 asumió el Directorio 2016 - 2017 constituido por los siguientes socios:

Presidente: Dr. Francisco Arancibia H.
Vice-presidente: Dr. Hernán Cabello A.
Past-president: Dr. Mario Calvo G.
Secretaria: Dr. Mauricio Riquelme O.
Tesorero: Dr. Hugo Valenzuela C.

Directores:

Dr. Manuel Barros M.
Dr. Juan Grandjean R.
Dr. Edgardo Grob B.
Dra. Patricia Schönffeldt G.
Dr. Ricardo Sepúlveda M.

Invitados que han asistido en forma regular a reuniones mensuales del directorio son los Drs. David Lazo (representante de los cirujanos de tórax), Patricia Díaz A. (coordinadora, Comisión Científica), Manuel Oyarzún G. (editor, Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias) y Dra. Mirtha Reyes (presidenta de la Filial V Región).

Durante este período han sido presidentes de las Filiales Regionales los Dres. Mirtha Reyes. (Filial V Región), Dr. Hernán Sotomayor (2016) y Dr. Renato Colima (Filial VIII Región) y Nelson Toro (Filial Sur).

Ha sido un honor y un gran desafío presidir la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratoria durante estos dos años, con una participación activa del directorio y de los presidentes de las filiales de la Sociedad. Esta administración ha puesto el énfasis en *la educación continua, la participación y la investigación* como pilares de nuestra Sociedad. A continuación se enumeran las diversas actividades realizadas durante este período.

I. Actividades en Educación Continua Año 2016

- *35° Jornadas de Otoño*, en el Centro de Eventos Rosa Agustina, Olmué, V Región. Los días 8 y 9 de abril de 2016, Estas Jornadas estuvieron enfocadas en las enfermedades bronquiales obstructivas en el niño y adultos, sus coordinadores fueron la Dra. Claudia Astudillo y el Dr. Rafael Silva.
- *Curso Infecciones Respiratorias del Adulto*, el cual se realizó los días 3 y 4 de junio de 2016 en el Hotel Intercontinental, Comuna de Vitacura, Santiago de Chile. Este curso se efectúa en conjunto con Sociedad Médica de Santiago y la Sociedad Chilena de Infectología.
- *3^{as} Jornadas de Primavera “Alergia e Inmunología respiratorias”* en el Hotel Intercontinental, Santiago, 30 de septiembre de 2016. Coordinadas por la Dra. Rosa María Feijó.
- *49° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias* realizado en el Hotel Enjoy, Viña del Mar del 9 al 12 de noviembre 2016. La coordinación estuvo a cargo de los doctores Hernán Cabello, Fernando Descalzi, Mario Calvo, David Lazo y Patricia Schönffeldt.
- *3^{er} Simposio Día Mundial de la EPOC* que se realizó el 25 de noviembre de 2016, en el Instituto Nacional del Tórax, coordinado por los Drs. Mauricio Jalón y Francisco Arancibia.

Mes del Pulmón 2016

Coordinadas por el Dr. Matías Florenzano.

Semana de Tabaco y Cáncer.

- El 31 de mayo la Filial V Región junto a otras entidades gubernamentales organizó el Día sin Fumar, la cual se realizó en la plaza Ciudadana María Luisa Bombal, ubicada en la calle Villanelo, Viña del Mar.

- La Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias representada por el presidente Dr. Francisco Arancibia, junto a otras organizaciones de la sociedad civil, sociedades médicas e instituciones académicas asistieron al palacio de la Moneda para la entrega de una carta a la Presidenta Dra. Michelle Bachelet, en donde se le solicitó poner ‘suma urgencia’ a la tramitación del proyecto de Ley de Tabaco.
- El 2 de junio de 2016 se realizó en el Instituto Nacional del Tórax un Mini simposio de Inmunoterapia Oncológica, sus expositores fueron los Dres. Francisco Orlandi, Pablo Rodríguez, Cristina Fernández y María Paz Saavedra.

Semana de la EPOC

- El 7 de junio de 2016, se realizó en el Hospital Padre Hurtado, la conferencia: “EPOC, algo más que broncodiladores”. Sus expositores fueron los Dres. Karen Czischke, Fernando Descalzi, Marcela Gómez, Daniel Sanhueza, y Jacqueline Trench.

Semana de Infecciones Respiratorias

- El 14 de junio de 2016, se realizó en el Hospital Clínico de la Universidad de la Chile, la conferencia Neumonía recurrente pronunciada por el Dr. Mauricio Ruíz.

Semana del Asma Adulto

- El 17 de junio de 2016, se realizó en el Instituto Nacional del Tórax, las conferencias “Más de la mitad de los adultos asmáticos presentan limitaciones evitables, a pesar del acceso garantizado a tratamiento” coordinadas por el Dr. Ricardo Sepúlveda.
- 28 de junio de 2016, se realizó en el Hospital Clínico La Florida, la conferencia “Nuevas terapias en asma bronquial” pronunciada por la Dra. Sandra Zapata.

Año 2017

- 36^{as} Jornadas de Otoño: “Infecciones respiratorias agudas en niños y adultos”, realizadas los días 7 y 8 de abril 2017, en el Centro de Conferencias Rosa Agustina de Olmué, V Región. Las Jornadas fueron coordinadas por los Drs. Mauricio Ruiz y Carlos Ubilla.

Mes del Pulmón 2017

El 31 de mayo se conmemoró el “Día mundial sin tabaco”, en una ceremonia en la Facultad de

Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, las autoridades educacionales declararon a ese recinto libre de humo de tabaco. Más tarde, la SER realizó espirometrías y entregó folletos para dejar de fumar a los alumnos de esa casa de estudio.

También en el mes del pulmón se realizaron las 25^{as} Jornadas de Invierno con el tema “Enfermedades respiratorias en los extremos de la vida”, en el Hotel Intercontinental, Santiago, el 16 y 17 de junio de 2017. Estas jornadas fueron coordinadas por los Drs. Raúl Corrales y Ricardo Sepúlveda.

- 4^{as} Jornadas de Primavera “Alergia e Inmunología respiratorias. Se efectuaron en el Hotel Intercontinental, Santiago, el 29 de septiembre de 2017. Las coordinadoras de estas jornadas fueron las Dras. María Evelyn Chala y Rosa María Feijoó.
- 1^{er} Curso de Actualizaciones en Enfermedades Respiratorias del Norte, realizado los días 20 y 21 de octubre de 2017, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antofagasta, Antofagasta. Este curso fue coordinado por los Drs. Eduardo Vergara, Hernán Cabello, Francisco Arancibia, Alcides Zambrano, y Marcia Aguirre.
- 4^o Simposio Día mundial de la EPOC. Se realizó el 23 de noviembre de 2017, en el Instituto Nacional del Tórax, coordinado por los Drs. Mauricio Jalón y Francisco Arancibia.

También hemos incorporado recientemente un curso *E-Learning* de rehabilitación respiratoria en niños y adultos, dirigido por las Dras. Claudia Astudillo y Laura Mendoza, que ha sido exitoso. Durante el año 2017 se realizó un nuevo curso *B-Learning*: “Espirometría niños y adultos”, dirigido por la Dra. Patricia Schönfeldt.

Filiales

Hemos constatado en terreno, los renovados ánimos de las Filiales, lideradas por sus presidentes Dres. Mirtha Reyes de la V Región, Hernán Sotomayor (2016) y Renato Colima (2017) de la VIII Región, y Nelson Toro de la Filial Sur en cuanto a organizar y participar en jornadas, cursos, cursos pre-congreso, trabajos de investigación, semana del pulmón y también con opinión en la prensa local, convocando a un importante número de profesionales en esas reuniones y también a la autoridad local.

Durante el período 2016-2017 se han reali-

zando varias reuniones informativas y de planificación con cada una de las filiales, las cuales constituyen el motor del desarrollo de la SER en las regiones.

Digno de destacar son: el *XVIII Curso de Patología Respiratoria*, dirigido por el Dr. Mauricio Riquelme, que por primera vez se realizó en la ciudad de Castro, Chiloé, en donde todo el equipo broncopulmonar del Hospital de Puerto Montt se trasladó a esa ciudad para participar como docentes. También el curso del norte donde los Dr. Eduardo Vergara, Alcides Zambrano, Marcia Aguirre y Hernán Cabello hicieron un notable trabajo y ya se está trabajando en la segunda versión para el año 2018.

Actividades de la Filial V Región

- 3^{er} Curso “Problemas frecuentes en enfermedades respiratorias” en el Hotel Enjoy, Viña del Mar, los días 27 y 28 de mayo de 2016. Este curso estuvo coordinado por las Dres: Juana Pavié y Hugo Valenzuela y el Klgo Daniel Ciudad.
- Curso Pre-Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias en Hotel Enjoy, Viña del Mar, 8 de noviembre de 2016.
- 4^o Curso “Problemas frecuentes en enfermedades respiratorias” en el Hotel Enjoy, Viña del Mar, los días 12 y 13 de mayo de 2017. Este curso estuvo coordinado por las Dras. Claudia Cartagena, Juana Pavié y Mirtha Reyes.

Actividades de la Filial VIII Región

- “Actualización en Fibrosis Pulmonar”, 23 de marzo de 2016.
- “Terapia Smart”, 28 de abril de 2016.
- “EPOC grave”, 12 de mayo de 2016.
- “El ocaso de los corticoides en la EPOC” 21 junio de 2016.
- “Terapias farmacológicas en fibrosis quística” 30 de agosto de 2016.

Además hubo cambio de directorio el 30 de agosto de 2016 el Dr. Renato Colima asumió en cargo de presidente de la filial reemplazando al Dr. Hernán Sotomayor.

- “Actualización sobre terapia inhalatoria”, 16 de marzo de 2017.
Klgo. Luis Osvaldo Cabrera y Dr. Fabián Mora
- “Terapia biológica en asma”, 6 de abril de 2017.
Dra. Patricia Roessler Vergara.
- II Jornada Día Mundial del Asma, mayo de 2017

Dr Renato Colima S.

- Curso: “Evaluación multidisciplinaria del paciente con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)”, 8 de julio de 2017.
Drs. Matías Florenzano, Verónica Wolff, Juan Carlos Díaz, Cristina Fernández, Jorge Yáñez, Alex Moreno y Renato Colima.
- “Manejo de asma severa”, 27 de julio de 2017.
Dr. Ricardo Sepúlveda.
- “Terapias farmacológicas en fibrosis quística”, 30 de agosto de 2017.
Dra. Lina Boza Costagliola y Dra. Carolina Herrera Contreras.

Actividades de la Filial SUR

- “XV Curso Dr. Patricio González y VII Jornadas de enfermedades Respiratorias Pediátricas Dr. Alfonso Montecinos”, en el Hotel Sonesta, Osorno, 19 de agosto de 2016, bajo la dirección de los Dres. Edgardo Grob y José Luis Pérez.
- “XVII Curso de Patología Respiratoria” en Puerto Montt, 14 y 15 de octubre de 2016, coordinado por el Dr. Mauricio Riquelme.
- “XVIII Curso de Patología Respiratoria”, se realizó por primera en la ciudad de Castro, Chiloé. Los días 5 y 6 de mayo de 2017. Este curso fue coordinado por el Dr. Mauricio Riquelme.
- “XVI Curso Dr. Patricio González y VIII Jornadas de Enfermedades Pediátricas Dr. Alfonso Montecinos”, el 18 de agosto de 2017 en el Hotel Sonesta, Osorno, este curso fue coordinado por los Dres. Edgardo Grob y José Luis Pérez.

Programa de Especialistas en Enfermedades Respiratorias

Nuestro país necesita más especialistas broncopulmonares, por ello la Sociedad aplaude y estuvo presente en la inauguración del “Programa de especialistas de enfermedades respiratorias de la Universidad de Concepción”, cuyo jefe de programa es el Dr. Jorge Yáñez.

También, uno de los objetivos de esta administración se logró concretar y que era reiniciar el ‘Curso para becados de Enfermedades respiratorias’. Este curso tiene una duración de dos años y ya finalizamos la primera etapa, con muy buena asistencia de becados de la Universidad de Chile, de la Pontificia Universidad Católica de Chile y también de la Universidad de Santiago. Este curso no sería posible sin la organización y coor-

dinación de los Dres.: Mónica Zagolín, Orlando Díaz, Arturo Morales, Andrea Bustamante, Carmen Paz Venegas y Francisco Arancibia. Además de la participación de docentes de esta y de otras especialidades.

50° Congreso SER

Punto aparte fue el histórico 50° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias realizado en la hermosa ciudad de Puerto Varas. El cual tuvo una excelente asistencia con más de 400 profesionales de enfermedades respiratorias, entre broncopulmonares pediatras, broncopulmonares adultos, cirujanos de tórax, kinesiólogos, enfermeras y tecnólogos médicos. El programa científico ha sido uno de los mejores y fue confeccionado por los coordinadores, Dres. Matías Florenzano, Ana María Herrera, Karen Cziske, David Lazo, Patricia Schonffeldt.

Este congreso contó con 26 invitados internacionales de primer nivel académico provenientes de: Estados Unidos, Inglaterra, España, Portugal, Alemania, México, Argentina, Brasil, y Colombia, además de 73 invitados nacionales. En la inauguración del congreso se contó con la presencia de autoridades de sociedades científica internacionales y de varios ex presidentes de nuestra sociedad a quienes se les entregó un reconocimiento por su legado y se mostró un video de los desafíos y logros de los ex-presidentes. También, se rindió un merecido y emotivo homenaje póstumo al Dr. Luis Soto Román, destacado y activo miembro de nuestra sociedad, que lamentablemente falleció en mayo de este año.

Presenciamos una excelente conferencia inaugural a cargo del Profesor Dr. Manuel Oyarzún con el tema “Celebrando el 50° congreso de nuestra sociedad. Reflexiones sobre el nacimiento y desarrollo de nuestra especialidad en Chile” y la conferencia histórico-cultural Dr. Héctor Orrego Puelma fue dictada por el Profesor Dr. Lorenzo Fernández-Fau de España, quien en una emotiva charla se refirió al “Derecho a la Salud”.

II. Participación

Comisiones

Hemos promovido la participación de las comisiones, para ello se han creado espacios de discusión en las jornadas de Otoño y el Congreso Anual, para que los miembros de las distintas comisiones se reúnan y planifiquen las actividades del año. Las comisiones han participado activamente en la

confección del programa del Congreso y algunas Jornadas. Durante el período 2016-2017 se han creado dos nuevas comisiones, la de ‘Enfermedades Pulmonares Intersticiales’ y la de ‘Neumología Intervencional’, que confeccionaron los cursos de postgrado del 50° congreso SER.

Es destacable el trabajo de la comisión de tabaco o grupo Fénix liderada por la Dra. María Paz Corvalán y colaboradores que han publicado recientemente en la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias las “Guías chilenas de práctica clínica de tratamiento del tabaquismo, 2017”. En este documento participó un total de 36 profesionales multidisciplinarios. Estas Guías son de suma importancia para el control del tabaquismo en nuestros pacientes. La lucha contra el tabaquismo no solo debe estar centrada en la prevención, sino también debemos ayudar a todos aquellos que quieren dejar de fumar.

Otra comisión que ha realizado un trabajo importante es la Comisión de Enfermedades Intersticiales. Están confeccionando las guías chilenas de fibrosis pulmonar que están bastante avanzadas.

La comisión científica e investigación, liderada por la Dra. Patricia Díaz, ha destacado por su trabajo permanente durante estos dos años. A esta comisión se han incorporado nuevos integrantes como lo son los Drs. Matías Florenzano, Mauricio Salinas y Rodrigo Gil. La Dra. María Vicencio integró esta comisión hasta junio de 2017 cuando decidió retirarse. La sociedad está muy agradecida con la Dra. Vicencio y hacemos un merecido reconocimiento por su silenciosa e importante labor que realizó por muchos años en esta comisión.

Nuevos estatutos de la Sociedad

En el marco legal, la SER se rige por los antiguos estatutos del año 1998, cuyas actualizaciones nunca se legalizaron con la autoridad correspondiente.

La comisión de estatutos y reglamentos presidida por el Dr. Juan Céspedes e integrada además por los Drs. Raúl Corrales, Gonzalo Valdivia y Manuel Barros ha culminado un notable trabajo de varios años para confeccionar los ‘Nuevos estatutos’ que regirán la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Estos nuevos estatutos fueron aprobados por la asamblea extraordinaria de socios, la que después de la aprobación por la Ilustre Municipalidad de Providencia quedaran vigentes para regir a nuestra sociedad.

Esperamos que estos nuevos estatutos, estén

más acorde con el siglo XXI y le den mayores posibilidades de participación a nuestros asociados.

Congreso ALAT 2016

El 10° Congreso ALAT 2016, se realizó en Santiago, desde el 9 al 12 de julio de 2016, en el Centro de Convenciones Casa Piedra. Esta es la primera vez que este importante congreso de medicina respiratoria se realiza en la ciudad de Santiago de Chile, el cual recibió más de 2.000 asistentes entre neumólogos adultos y pediátricos, cirujanos de tórax, kinesiólogos, y enfermeras, entre otros profesionales de América Latina.

La Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias tuvo una importante participación en este Congreso. En la organización de este evento los Dres. Francisco Arancibia y Karen Czischke ocuparon la presidencia y la secretaria del congreso. También, se solicitó desde la SER una mayor participación de los neumólogos pediatras, la creación del 'departamento de cuidados respiratorios' que desde sus inicios ha sido liderado por el kinesiólogo Sr. Osvaldo Cabrera como director. El programa científico, destacó por el alto nivel académico que convocó a un total de 274 profesores provenientes de América Latina, Estados Unidos y Europa, de los cuales un total de 77 (28%) eran chilenos, la gran mayoría miembros de nuestra sociedad.

El número de trabajos de investigación y series clínicas que se presentaron al congreso alcanzó un número histórico de 530 (63 chilenos), presentados en modalidad "poster" y los 50 mejores trabajos fueron presentados de formato oral, entre ellos 9 trabajos chilenos.

Durante el acto inaugural del Congreso, la ALAT rindió un merecido homenaje a dos figuras de la Medicina Chilena: La Dra. Carmen Lisboa Basualto y el Dr. Victorino Farga Cuesta, por la destacada trayectoria y el invaluable aporte a la medicina respiratoria chilena y mundial que ambos han realizado.

Este congreso de medicina respiratoria, posiblemente el de mayor magnitud en nuestra especialidad que se haya realizado en Chile, fue todo un éxito.

Referente Técnico ante el MINSAL, Ministerio de Medio Ambiente y FONASA.

Durante el período 2016-2017, diferentes miembros de la SER han colaborado como referentes técnicos para el Ministerio de Salud,

Ministerio de Medio Ambiente y FONASA en las siguientes actividades:

- La SER entregó a la ministra de Salud propuesta sobre Cáncer Pulmonar en la Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016.
- La SER firmó documento de apoyo a la vacunación contra la Influenza.
- La SER participa en el comité de Brote Neumonía de la Región de Los Lagos.
- La SER participó en la confección de las nuevas Normas de Enfermedades Respiratorias del Adulto (ERA).
- La SER participó en la planificación de recursos humanos del Minsal.
- La SER participó en la Revisión de la Norma de Calidad Primaria de Material Particulado Respirable MP₁₀, D.S. N° 59 del Ministerio de Medio ambiente.
- La SER participó en el desarrollo de la tercera Versión del Catálogo de Prestaciones de FONASA.

Convenios con las Sociedades Internacionales

Los convenios de colaboración con sociedades Internacionales que han firmado mis antecesores con la SEPAR (*Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*), AAAI (*Asociación Argentina de Alergia e Inmunología*), ALAT (*Asociación Latinoamericana del Tórax*), ERS (*European Respiratory Society*) y recientemente el que firmamos en marzo de 2017 con la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, están plenamente vigentes y activos. Prueba de ello es la presencia y activa participación en el 50° Congreso de la SER de los Dres. Carlos Robalo-Cordeiro, secretario general de la *European Respiratory Society*; Inmaculada Alfageme presidenta de la SEPAR, Andrés Palomar presidente de la ALAT, Gustavo Zabert vicepresidente de la ALAT y Adrián Rendón, vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía Torácica.

El Convenio ALAT-ERS nos permite acceso a todos los contenidos de la ERS y también a la revista ALAT y descuentos en la inscripción a congresos o cursos. También permite acceder a becas de perfeccionamiento.

Durante los Congresos Europeos de Enfermedades Respiratorias (ERS) en la *World Village*, nuestra sociedad participó con dos conferencias. El año 2016, en Londres, el Dr. Edgardo Grob presentó el tema "Experiencia de 10 años de un programa de Enfermedades Respiratorias Crónicas en Chile" del Dr. Ricardo Sepúlveda. En el

años 2017, en Milán, la Dra. Ana María Herrera presentó el tema situación del asma pediátrica en Chile.

El 28 de julio de 2017 se realizó la “Primera Jornada Virtual Argentino-Chilena”, de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) y la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias con el tema “Detección de la EPOC”. Participaron como disertantes el Dr. Gabriel García (Presidente de la AAMR) ¿Cómo hacemos en Argentina? y el Dr. Francisco Arancibia (presidente de la SER) ¿Como hacemos en Chile?.

En cuanto a la participación, nos interesa que nuestros socios estén informados de lo que sucede en la SER, por ello las actas del directorio están disponibles permanentemente en el sitio de la SERChile para todos los socios.

III. Investigación

Uno de los objetivos científicos de nuestra sociedad es promover la investigación en enfermedades respiratorias en Chile. Por tanto, es nuestro deber patrocinar y también participar o buscar el financiamiento para la realización de estudios de investigación. Entre ellos se puede mencionar: el ‘Registro Nacional de Fibrosis Pulmonar’ liderado por el Dr. Álvaro Undurraga, el ‘estudio de bronquiectasias en Latinoamérica’ con financiamiento SEPAR, ‘Fibrosis Quística’ que lidera la Dra. María Lina Boza y el ‘estudio de prevalencia de déficit de alfa 1 antitripsina en pacientes EPOC de Chile’, liderado por el Dr. Manuel Barros.

Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias

Se debe destacar el gran trabajo que realizan los editores de la Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias, Dr. Manuel Oyarzun, junto al Dr. Fernando Saldías. Durante este período la revista se envía a los socios de forma digital, lo que ha implicado una disminución en los costos por impresión. Así también, se ha realizado un convenio con *Saval.net* para digitalizar todos los números de nuestra revista desde el año 2001 hacia atrás, de tal modo que todos puedan acceder a estos documentos.

La revista de la Sociedad es una de las más antiguas de Latinoamérica y la primera edición se realizó en 1935 con el nombre de “Aparato Respiratorio y Tuberculosis”. Para celebrar el

50º Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, fue reeditado este primer número de la revista por gentileza del Laboratorio Saval, siendo obsequiado a los asistentes al congreso.

Aspectos Administrativos

Este período no ha sido fácil para esta administración, pero sin lugar a dudas a sido una oportunidad de crecimiento y para realizar cambios.

Con respecto al personal administrativo, en acuerdo con el directorio, y por necesidad de la Sociedad, se cesó en sus funciones a la secretaria Jessica Tapia Maya a quien se finiquitó según la ley laboral, en mayo de 2016.

Así mismo, se dejó de contar con los servicios de asesoría jurídica de abogados del estudio Vicent & Asociados, quienes tenían un pago mensual. Se ha continuado con asesoría jurídica de FALMED y si fuera necesario se contratará a los abogados según el caso.

En cuanto a la contabilidad, el Sr. Ernesto Bustos Vera de la empresa ATF MED LTDA, presentó un presupuesto por sus servicios para el año 2016 que excedía el presupuesto de la SER. Por tanto, se aceptó su renuncia y se contrató al grupo de contabilidad denominada Asesorías e Inversiones Riffo Rubio Ltda. que ha llevado la contabilidad de forma clara y satisfactoria.

Finanzas

Durante este período se revisó detalladamente los costos fijos de la SER y se logró reducir el presupuesto de acuerdo a nuestros ingresos, no obstante, esto no ha significado ninguna merma para la sociedad, por el contrario, se ha continuado trabajando en todas las actividades programadas de forma satisfactoria.

En cuanto al estado financiero de la Sociedad, y según el balance de 2016 y 2017 que dio a conocer en la asamblea ordinaria de socios el Dr. Hugo Valenzuela, tesorero de la SER, se ha logrado revertir los resultados negativos de los últimos años, quedando con balances económicos favorables. Esto dado por mejores resultados económicos en cada una de las actividades de la sociedad y también el hecho de que más de 500 socios se encuentran al día con el pago de las cuotas societarias. Estas son muy buenas noticias para nuestra Sociedad que nos permiten seguir creciendo con más tranquilidad y dirigir nuestras esfuerzos a los objetivos o pilares fundamentales de nuestra institución.

Gastos

Durante este período se refaccionó la oficina de la Sociedad y se adquirió una fotocopidora nueva dado que la antigua dejó de funcionar y su reparación tenía un costo elevado. También, se pagó una deuda de arrastre por los derechos municipales de aseo de la Municipalidad de Providencia. Esta deuda databa desde 1998, cuando la Sociedad adquirió el bien inmueble.

Finalmente, quiero agradecer al directorio de la Sociedad sus opiniones, su trabajo en bien de la Sociedad y en particular al directorio ejecutivo integrado por el vicepresidente Dr. Hernán Cabello, el Dr. Mauricio Riquelme con su silenciosa y

eficiente trabajo y el Dr. Hugo Valenzuela quien ha ordenado las finanzas de la Sociedad.

También, deseo agradecer la lealtad, y el gran trabajo realizado por el personal administrativo de nuestra sociedad, integrado por la Sra. Angélica Poblete, Sra. Ana María Muñoz y el Sr. Oscar Oses, que hacen posible que la Sociedad funcione.

Dr. Francisco Arancibia Hernández
Presidente de la Sociedad Chilena de
Enfermedades Respiratorias
Período 2016-2017.
Email: fearancibia@gmail.com

Guía de Requisitos para los Manuscritos*

Extractada de las «Normas de Publicación para los autores»

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

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

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

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la revista

Teléfonos: _____ Fax: _____ E-mail: _____

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

Normas de Publicación para los Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

MÉTODO

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

RESULTADOS

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

COMENTARIOS

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

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

AGRADECIMIENTOS

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

REFERENCIAS

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

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

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

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

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

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

TABLAS

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

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

FIGURAS E ILUSTRACIONES

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

Cada figura debe ser identificada en el dorso con un

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

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

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

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

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

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

ABREVIATURAS

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

REVISIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

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

SUSCRIPCIONES

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

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

ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA RESPIRATORIA

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

SIMBOLO DE UNIDADES DE MEDICION

Unidades

A	: Ampère
Å	: Angström
atm	: Atmósfera (760 mmHg)
b	: Bar
Ci	: Curie
cmH ₂ O	: cm de agua
Eq	: Equivalente
g	: Gramo
h	: Hora
Hz	: Hertz
J	: Joule
L	: Litro

m : Metro

M	: Molar
min	: Minuto
mmHg	: mm de mercurio
N	: Newton
°	: Grado
°C	: Grado centígrado
°K	: Grado Kelvin
Pa	: Pascal
rpm	: Revoluciones por minuto
s	: Segundo
UI	: Unidades internacionales
W	: Watt

Prefijos

d	: Deci- (10 ⁻¹)
c	: Centi- (10 ⁻²)
m	: Mili- (10 ⁻³)
μ	: Micro- (10 ⁻⁶)
n	: Nano- (10 ⁻⁹)
p	: Pico- (10 ⁻¹²)
f	: Fento- (10 ⁻¹⁵)
h	: Hecto- (10 ²)
k	: Kilo- (10 ³)
M	: Mega- (10 ⁶)
G	: Giga- (10 ⁹)